Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2026, том 15, № 1

Clinical Infectology and Parasitology

International Scientific Journal

2026 Volume 15 Number 1

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

9 772306 878003

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

2026, том 15, № 1

2026 Volume 15 Number 1

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Беларусь

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

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

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

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

Подписка
В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь): индивидуальный индекс – 00084; ведомственный индекс – 000842
В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив 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: 27.02.2026
Формат 70x100 $^{1}/_{16}$ (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 800 экз.
Заказ № .....

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

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

Belarus

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

Founder:
UE "Professional Editions"

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

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

Subscription
In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta": individual index – 00084; departmental index – 000842
In the electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform", LLC "Krieitiv 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 27.02.2026
Format 70x100 $^{1}/_{16}$ (165×240 mm)
Litho
Circulation is 800 copies
Order №

Printed in printing house

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

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)
Мусабаев Э.И., д.м.н., проф., академик АН МЗ РУз, НИИ вирусологии Республиканского специализированного центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней (Ташкент, Узбекистан)
Романова О.Н., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск)
Семенов В.М., д.м.н., проф., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск)
Тапальский Д.В., д.м.н., проф., Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси (Минск)

Редакционная коллегия:
Данилов Д.Е., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск)
Козорез Е.И., к.м.н., доц., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)
Литвинчук Д.В., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск)
Матиевская Н.В., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно)
Нерсесов А.В., д.м.н., проф., Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)
Стома И.О., д.м.н., проф. (Минск)
Утепбергенова Г.А., д.м.н., проф., Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)
Цыркунов В.М., д.м.н., проф., Гродненский медицинский государственный университет (Гродно)

Россия

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

Редакционная коллегия:
Малеев В.В., академик РАН, д.м.н., проф., Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва)
Волчкова Е.В., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)
Дуйсенова А.К., д.м.н., проф., Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)
Саргсянц Н.К., к.м.н., Национальный институт здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Армения (Ереван, Армения)
Никифоров В.В., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)
Сагалова О.И., д.м.н., проф., Южно-Уральский государственный медицинский университета Минздрава России (Челябинск)
Стеванович Г., директор, Клиника инфекционных и тропических болезней Университетского клинического центра Сербии (Белград, Республика Сербия)
Лукашев А.Н., член-корр. РАН, д.м.н., Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Сеченовского Университета Минздрава России (Москва)

Рецензируемое издание
Журнал включен в базы данных Scopus, РИНЦ, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI.
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3)

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы. Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.
Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe-russia.ru

2026, том 15, № 1

2026 Volume 15 Number 1

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Россия

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

Учредитель и издатель
ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:
Директор А.В. Сакмаров
Главный редактор В.П. Чуланов

Адрес редакции и издателя:
214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катынское, 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 «Криэйтив 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: 27.02.2026
Дата выхода в свет: 10.03.2026
Формат 70x100 $^{1}/_{16}$ (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 3000 экз.
Заказ № .....
16+

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца
Цена свободная

© «Клиническая инфектология и паразитология»
Авторские права защищены.
Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2026

Russia

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
April 27, 2024
Registry entry ПИ № ФС77-87322

Founder and Publisher
LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:
Director A. Sakmarov
Editor-in-Chief V. Chulanov

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

Subscription
In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieitiv 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 27.02.2026
Release date: 10.03.2026
Format 70x100 $^{1}/_{16}$ (165×240 mm)
Litho
Circulation is 3000 copies
Order №
16+

Printed in printing house

The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

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

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)
Erkin I. Musabayev, PhD, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Research Institute of Virology of the Republican Specialized Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Tashkent, Uzbekistan)
Oksana N. Romanova, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk)
Vladimir M. Semenov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk)
Dmitry V. Tapalsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk)
Sergei V. Zhavoronok, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Council:
Dmitry Y. Danilov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)
Elena I. Kozorez, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Gomel State Medical University (Gomel)
Dmitry V. Litvinchuk, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)
Natalia V. Matsiyeuvskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University (Grodno)
Alexandr V. Nersesov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan)
Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Vladimir M. Tsyrkunov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University (Grodno)
Gulmira A. Utepbergenova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Kazakhstan)

Russia

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

Editorial Council:
Viktor V. Maleev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (Moscow)
Elena V. Volchkova, Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Amangul K. Duisenova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (Almaty, Kazakhstan)
Narina C. Sargsyants, Candidate of Medical Sciences, National Institute of Health, Ministry of Health of the Republic of Armenia (Yerevan, Armenia)
Vladimir V. Nikiforov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)
Olga I. Sagalova, Doctor of Medical Sciences, Professor, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Chelyabinsk)
Goran Stevanovic, Director, Clinic for Infectious and Tropical Diseases, University Clinical Centre of Serbia (Belgrade, Republic of Serbia)
Alexander N. Lukashev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, E.I. Martsinovsky Institute of Medical Parasitology, Tropical and Transmissible Diseases, Sechenov University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Peer-reviewed publication
The journal is included in the databases Scopus, RSCI, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI.
The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 06/27/2013 (protocol № 15/3).
Authors are responsible for the accuracy of the facts, quotes, names and other information, and for disclosure of the indicated information.
Editors can publish articles in order of discussion without sharing the author's opinion.
Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Оригинальные исследования
Никифоров В.В., Кожевникова А.В., Ляпейкова Е.А., Тюрин И.Н., Антипят Н.А.
Клиническая картина пищевого ботулизма типа А 7

Романова О.Н., Савицкий Д.В., Коломиец Н.Д., Кастюкевич Л.И., Сергиенко Е.Н., Соколова М.В., Гасич Е.Л., Батян Г.М., Дашкевич А.М.
Особенности клинической картины с Кавасаки-подобным и шок-подобным фенотипом MIS-C у детей 26

Матвеев В.А., Ластовка И.Н.
Рациональная организация вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей в Республике Беларусь 38

Сергиенко Е.Н., Романова О.Н.
Иммуногенетические факторы сепсиса у детей 46

Бонда Н.А., Марковский В.О.
Математическое прогнозирование антибиотикорезистентности как инструмент оптимизации антибактериальной терапии в педиатрической реанимации 57

Лекции и обзоры
Ханова А.О., Затуливетрова А.А., Стукова Д.Н., Шамурзаева К.М., Гиголаева Л.Т., Цховребов А.И., Туаева И.Т., Гадзаова В.И., Дарчиева З.К., Баськова Я.О., Минякова Д.А., Ким И.А.
Ускоренная микробиологическая диагностика нейроинфекций с помощью быстрой масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и ее эффективность при подборе эмпирической терапии и прогнозировании исходов заболевания: обзор литературы 68

Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Армасов А.Р., Егорова К.Д., Фисюк Е.А.
Лабораторная диагностика инфекции области хирургического вмешательства (обзор литературы) 88

Коронавирусная инфекция COVID-19
Куприянова Е.А., Николаева И.В., Гайнатуллина Л.Р., Григорьева Т.В., Мифтахова С.Е.
Микробиом крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 100

Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция
Стома И.О., Цейко З.А., Воропаев Е.В., Ковалев А.А., Осипкина О.В., Демчило А.П., Зятьков А.А., Шафорост А.С.
Генотип вируса гепатита С как фактор, определяющий состав кишечной микробиоты: сравнительный метагеномный анализ .110

Паразитарные болезни
Захраа С.М., Зайнаб А.М.
Уровни sPD-L1 и sPD-1 у женщин с инфекцией Toxoplasma gondii и раком яичников в Ти-Каре 125

Клинический случай
Грешнякова В.А., Уланова Е.А.
Случаи развития гепатита при кори у пациентов детского возраста во время эпидемического подъема в России в 2023–2024 гг. 133

Гуцалюк И.Я.
Клинические случаи инфекции Мрох у пациентов с различным иммунологическим статусом 141

История медицины
Калинин Р.Е., Кирюшин В.А., Коробков Е.Е., Добин В.Л., Козеевская Н.А.
Памяти Коробкова Е.С. 149

IN THE ISSUE

Original Research
Nikiforov V., Kozhevnikova A., Lyapeykova E., Tyurin I., Antipyat N.
Clinical Picture of Foodborne Botulism Type A 9

Romanova O., Savitski D., Kolomiets N., Kastsiukevich L., Sergienko E., Sokolova M., Gasich E., Batyan G., Daskevich A.
Clinical Features of the Kawasaki-Like and Shock-Like Mis-C Phenotype in Children 28

Matveev V., Lastauka I.
Rational Organization of Vaccination Prevention of Meningococcal Infection in Children in the Republic of Belarus 39

Serhiyenka E., Romanova O.
Immunogenetic Factors of Sepsis in Children 47

Bonda N., Markovsky V.
Mathematical Prediction of Antimicrobial Resistance as a Tool for Optimizing Antibacterial Therapy in Pediatric Intensive Care 58

Lectures and Reviews
Khanova A., Zatulivetrova A., Stukova D., Shamurzaeva K., Gigolaeva L., Tskhovrebov A., Tuaeva I., Gadzaova V., Darchieva Z., Baskova Ya., Minyakova D., Kim I.
Rapid Microbiological Diagnosis of Neuroinfections Using MALDI-TOF Mass Spectrometry and its Impact on Empirical Therapy Selection and Outcome Prediction: A Literature Review 69

Artem M. Morozov, Tatyana V. Sorokovikova, Alimzhan R. Armasov, Ksenia D. Egorova, Ekaterina A. Fisyuk
Laboratory Diagnosis of Surgical Site Infection (Literature Review) 89

Coronavirus Infection COVID-19
Kupriyanova E., Nicolaeva I., Gaynatullina L., Grigoryeva T., Miftakhova S.
Blood Microbiome in Patients with Severe COVID-19 101

Viral Hepatitis and HIV Infection
Stoma I., Tseiko Z., Voropaev E., Kovalev A., Osipkina O., Demchilo A., Ziatskov A., Shaforost A.
Hepatitis C Virus Genotype as a Factor Determining the Composition of Gut Microbiota: a Comparative Metagenomic Analysis 111

Parasitic Diseases
Zahraa Sadiq Mohsen, Zainab Abdali Mohammed
Levels of sPD-L1 and sPD-1 in Women with Toxoplasma Gondii Infection and Ovarian Cancer in Thi-Qar 124

Clinical Case
Greshnyakova V., Ulanova E.
Cases of Hepatitis in Measles in Children During the Outbreak in Russia in 2023–2024 134

Ihar Y. Hutsaliuk
Clinical Cases of Mpox Infection in Patients with Different Immunological Statuses 141

History of Medicine
Kalinin R., Kiryushin V., Korobkov E., Dobin V., Kozeevskaya N.
In memory of E. Korobkov 149

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.030

Никифоров В.В.[1–3], Кожевникова А.В.[1, 2] ✉, Ляпейкова Е.А.[2], Тюрин И.Н.[1, 2], Антипят Н.А.[2]
[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[2] Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия
[3] Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

Клиническая картина пищевого ботулизма типа А

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Никифоров В.В. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи; Кожевникова А.В. – написание текста статьи, курация пациентов в стационаре, катамнестическое исследование; Ляпейкова Е.А. – курация пациентов в стационаре, работа с выписками из медицинских карт (архивный материал); Тюрин И.Н. – сбор и анализ литературных данных; Антипят Н.А. – подготовка текста рукописи и статистический анализ полученных данных.
Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.
Этическая экспертиза: помимо анализа клинических проявлений и отдаленных последствий ботулизма, в ИКБ № 1 при лечении пациентов с ботулизмом проводилось наблюдательное исследование по протоколу «открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности солевого энтерального раствора "Солтенсол/СЭР" в комплексной терапии больных ботулизмом», одобренное этическим комитетом ГБУЗ «ИКБ № 1» ДЗМ, протокол заседания № 4 от 25 апреля 2024 г.
Источники финансирования: отсутствуют.

Подана: 27.01.2026
Принята: 09.02.2026
Контакты: ice12345@yandex.ru

Резюме

Считается, что пищевой ботулизм (особенно типа А) является заболеванием, достаточно хорошо изученным, клинические проявления которого детально описаны уже в конце позапрошлого века. Однако реальность представляется несколько иной. Так, относительно низкая частота встречаемости этого заболевания обусловливает и отсутствие настороженности в отношении ботулизма у основной массы практикующих врачей в целом и у персонала бригад скорой медицинской помощи (СМП) в частности, что приводит к чрезвычайно высокой частоте гиподиагностики при первичном обращении пациентов с ботулизмом за медицинской помощью. В ходе работы были детально проанализированы клинические особенности ботулизма у 134 пациентов, пострадавших во время группового заболевания пищевым ботулизмом типа А в июне – июле 2024 года в городе Москве и поступивших в Инфекционную клиническую больницу № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы (ИКБ № 1) в первые 2–4 дня от начала заболевания, клинический диагноз ботулизма у которых при осмотре в инфекционном стационаре не вызывал никаких сомнений. Из 134 наблюдавшихся лиц непосредственно в стационар ИКБ № 1 ДЗМ по СМП с диагнозом «ботулизм» поступили 55 пациентов и еще 3 самостоятельно обратились в приемное отделение ИКБ № 1 ДЗМ. Таким образом, при первичном обращении за медицинской помощью правильный диагноз «ботулизм» был поставлен лишь в 43,3% случаев. В остальных 76 случаях (56,7%) имели место самые

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

разнообразные диагностические ошибки (наиболее часто – «острое нарушение мозгового кровообращения»), что в ряде случаев существенно отсрочило начало адекватной терапии. Сделан вывод, что ситуация с клинической диагностикой ботулизма остается неудовлетворительной и тенденции к улучшению в последнее время не имеет.

На госпитальном этапе все пациенты получили стандартную специфическую антитоксическую терапию в объеме 1 дозы противоботулинической сыворотки (ПБС) типов А, В и Е внутривенно. Изучение клинических проявлений заболевания позволило прийти к выводу, что инкубационный период менее 24 часов в сочетании с отсутствием на ранних этапах развития болезни диарейного синдрома и рвоты являются предикторами тяжелого течения болезни в последующем. В то же время развернутая клиническая картина ботулизма типа А полностью соответствовала таковой, описанной в «классической» литературе. В последующем нами было проведено катамнестическое исследование длительностью в 12 месяцев, имевшее целью выяснить динамику обратного развития основных неврологических проявлений ботулизма типа А у анализируемой группы пациентов. На 7-м месяце амбулаторного этапа лечения всем 134 пациентам была через мессенджер Telegram разослана первая анкета с вопросами, ответы на которые позволяли составить представление о ходе восстановительного процесса. Было получено 97 адекватных ответов. В последующем анкетирование повторено на 9-м и 12-м месяцах амбулаторного этапа.

Спустя 7 месяцев считали себя полностью выздоровевшими лишь 34 из 59 пациентов с тяжелыми формами ботулизма (55,9%) и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни (77,1%). Остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие жалобы, которые пациенты связывали с перенесенной госпитальной фазой ботулизма) имели место у 25 пациентов с тяжелыми формами ботулизма и у 11 пациентов со среднетяжелыми формами болезни. Наиболее выраженной жалобой пациентов спустя 7 месяцев после начала болезни была жалоба на нарушение зрения (туман перед глазами, диплопия), которую выражали 22 из 59 лиц с исходно тяжелыми формами ботулизма (37,3%). На 9-м месяце катамнестического наблюдения зрение не полностью восстановилось у 14 пациентов с исходно тяжелыми формами ботулизма (23,8%) из исходных 59 тяжелых пациентов, ответивших на первое анкетирование. К 12-му месяцу катамнеза нарушения зрения все еще беспокоили 6 пациентов из указанной когорты исходно «тяжелых» пациентов (10,2%).

Сделан вывод, что есть все основания говорить о пищевом ботулизме (во всяком случае типа А) как об уникальном заболевании токсического генеза с чрезвычайно длительным (более 9 и даже 12 месяцев) периодом обратного развития симптоматики. Ситуация настоятельно требует не только разработки кардинально новых подходов к лечению (в том числе и на молекулярном уровне), но и упорядочения соответствующих этапов диспансерного наблюдения (с участием инфекционистов, окулистов и неврологов) и реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших ботулизм.

Ключевые слова: пищевой ботулизм типа А, ботулинический нейротоксин, предикторы тяжелого течения ботулизма, катамнестическое наблюдение, динамика обратного развития нарушений зрения, остаточные явления ботулизма

Nikiforov V.[1–3], Kozhevnikova A.[1, 2] ✉, Lyapeykova E.[2], Tyurin I.[1, 2], Antipyat N.[2]
[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2] Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia
[3] Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Clinical Picture of Foodborne Botulism Type A

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Nikiforov V. – study design, manuscript writing and editing; Kozhevnikova A. – article writing, inpatient care, follow-up study; Lyapeykova E. – inpatient care, processing of medical records (archival material); Tyurin I. – collection and analysis of literature data; Antipyat N. – manuscript preparation and statistical analysis of the obtained data.
All authors approved the manuscript (version for publication) and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring appropriate review and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of it.
Ethical review: in addition to analyzing the clinical manifestations and long-term consequences of botulism, an observational study was conducted at City Clinical Hospital No. 1 for the treatment of patients with botulism according to the protocol "An open comparative observational study of the efficacy of Soltensol/SER enteral saline solution in the combination therapy of patients with botulism". The study was approved by the Ethics Committee of City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Health Department, meeting minutes No. 4 dated April 25, 2024.
Funding sources: none.

Submitted: 27.01.2026
Accepted: 09.02.2026
Contacts: ice12345@yandex.ru

Abstract

It is believed that foodborne botulism (especially type A) is a fairly well-studied disease, the clinical manifestations of which were described in detail at the end of the century before last. However, the relatively low incidence of this disease also causes the lack of caution in relation to this pathology among the majority of practicing physicians in general and among the personnel of ambulance teams in particular. In the course of the work, the clinical features of botulism were analyzed in detail in 134 patients who suffered during a group disease with foodborne botulism type A in June – July 2024 in Moscow and who were admitted to the Infectious Diseases Clinical Hospital No 1 of the Moscow Department of Health (ICB No 1) in the first 2–4 days from the onset of the disease, in whom the clinical diagnosis of botulism did not raise any doubts during the examination in the infectious diseases hospital. Of the 134 patients observed, 55 patients were admitted directly to the hospital of ICB No 1 of the Health Department for EMS with a diagnosis of botulism, and three more patients independently applied to the admission department of ICB No 1 of the Moscow Health Department. Thus, at the initial request for medical care, the correct diagnosis of botulism was made only in 43.3% of cases. In the remaining 76 cases (56.7%), there were a wide variety of diagnostic errors (most often "acute cerebral circulation disorder"), which in some cases significantly delayed the start of adequate therapy. It is concluded that the situation with the clinical diagnosis of botulism remains unsatisfactory and has no tendency to improve recently.
At the hospital stage, all patients received standard specific antitoxic therapy in the amount of 1 dose of antibotulinum serum (PBS) types A, B and E intravenously. The study of the clinical manifestations of the disease made it possible to conclude that an incubation period of less than 24 hours, combined with the absence of diarrheal syndrome and vomiting in the early stages of the disease, are predictors of a severe course of the disease in the subsequent stages. At the same time, the detailed clinical picture of type A

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

botulism fully corresponded to that described in the "classical" literature. Subsequently, we conducted a follow-up study lasting 12 months to find out the dynamics of the reverse development of the main neurological manifestations of type A botulism in the analyzed group of patients. In the 7th month of the outpatient stage of treatment, all 134 patients were sent the first questionnaire via the Telegram messenger with questions, the answers to which allowed them to get an idea of the progress of the recovery process. 97 adequate responses were received. Subsequently, the questionnaire was repeated in the 9th and 12th months of the outpatient stage.

After 7 months, only 34 out of 59 patients with severe forms of botulism (55.9%) and 27 out of 38 patients with a moderate-severe course of the disease (77.1%) considered themselves fully recovered. Residual effects (persistent weakness, near vision impairment and other complaints, which patients associated with the in-hospital phase of botulism) occurred in 25 patients with severe forms of botulism and in 11 patients with moderate-severe forms of the disease. The most pronounced complaint of patients after 7 months after the onset of the disease were complaints of visual impairment (fog in front of the eyes, diplopia), which occurred in 22 out of 59 patients with initially severe forms of botulism (37.3%). At the 9th month of follow-up, vision was not fully restored in 14 patients with initially severe forms of botulism (23.8%) from the original 59 severe patients who responded to the first questionnaire. By the 12th month of follow-up, 6 patients from this cohort of initially "severe" patients (10.2%) were still bothered by visual impairment.

It is concluded that there is every reason to talk about foodborne botulism (at least type A) as a unique disease of toxic genesis with an extremely long (more than 9 and even 12 months) period of reverse development of symptoms. The situation urgently requires not only the development of radically new approaches to treatment (including at the molecular level), but also the streamlining of the relevant stages of dispensary observation (with the participation of infectious disease specialists, ophthalmologists and neurologists) and rehabilitation measures for patients who have undergone botulism.

Keywords: foodborne botulism type A, botulinum neurotoxin, predictors of severe botulism, follow-up, dynamics of reverse development of visual impairment, residual effects of botulism

---

Ботулизм является не самой распространенной инфекционной болезнью, однако ввиду тяжести течения требует к себе самого пристального внимания. Хоть описания клинической картины и эпидемиологических особенностей ботулизма сделаны J. Kerner еще в XVIII веке [1], интимные механизмы его патогенеза были выяснены лишь в последние годы и заключаются в нарушении ботулиническим нейротоксином (БнТ) выброса медиатора в синаптическую щель за счет разрушения легкой цепью БнТ, являющейся Zn-зависимой эндопептидазой, белков SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Proteins), ответственных за слияние ацетилхолинсодержащих везикул с пресинаптической мембраной. Выздоровление же при благоприятном течении болезни заключается в синтезе новых белков SNARE взамен разрушенных токсином и отращивании (вегетации) боковых отростков аксона в обход «заблокированного» синапса (спрутинг) [2].

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Однако до относительно недавнего прошлого не находилось ответа на вопрос о причинах длительной (недели и месяцы) персистенции вызванных ботулизмом парезов поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, в том числе и мимической, при использовании препаратов типа ботокса в косметических целях. Ситуация стала проясняться после установления того факта, что легкая цепь БнТ, во всяком случае типа А, каким-то пока еще не установленным образом «ускользает» от воздействия убиквитин-протеосомной системы, призванной разрушать в клетках теплокровных животных и человека чужеродные белки [3, 4]. Именно это свойство БнТ и позволяет ему длительно сохранять свою активность в цитозоле аксона, препятствуя всем попыткам пораженной клетки восстановить нейромышечную передачу.

Считается, что клинические проявления ботулизма, вызванного БнТ типа А, достаточно хорошо изучены, однако описания эти отрывочны, сделаны в разные периоды времени на фоне различных по эффективности терапевтических мероприятий и в разных возрастных группах пациентов, не учитывают роль сопутствующей патологии и охватывают обычно лишь «госпитальный» период болезни без анализа динамики обратного развития симптоматики после выписки пациентов из стационара. Таким образом, клиническая картина ботулизма типа А на всех этапах ее развития, от начальных проявлений до полного регресса симптоматики, нуждается в углубленном изучении и детальном анализе.

В ходе исследования нами детально проанализировано течение и исходы пищевого ботулизма типа А у 134 пациентов, пострадавших во время вспышки заболевания в Москве летом (июнь – июль) 2024 года.

Особенность группового заболевания ботулизмом в г. Москве в июне 2024 года, кроме массовости, заключалась в том, что диагноз «ботулизм» ставился только на основании клинико-эпидемиологических данных, ибо детекция БнТ в крови пациентов (реакция нейтрализации на мышах) на тот период лабораториями Роспотребнадзора г. Москвы не проводилась (тип А БнТ был подтвержден только с 10.07.2024). В связи с этим для анализа особенностей клинического течения и эффективности терапии пациентов с ботулизмом типа А нами были отобраны пациенты с четкими клиническими проявлениями ботулизма, заболевшие в период 12–15 июня (госпитализация пациентов с ботулизмом в ИКБ № 1 началась позже, только 14.06.2024, ввиду высокой частоты первичной гиподиагностики) и употреблявшие в пищу салат «Лобио» или салат с тунцом, фасолью и яблоком в период с 11 по 14 июня 2024 года. Такая выборка по временным факторам была обусловлена желанием отсечь или минимизировать возможные случаи аггравации (симуляции) со стороны пациентов, так как информация о вспышке ботулизма быстро распространилась по соцсетям и имелась большая вероятность, что будут госпитализированы люди, желающие извлечь материальную выгоду из госпитализации (страховка, судебные иски). Параллельно исключались возможные случаи спорадического ботулизма, имеющие другой эпидемиологический анамнез, ятрогенный ботулизм (связанный с передозировкой препаратов БнТ типа «ботокс»).

Среди 134 пациентов мужчин было 59 (44,0%), женщин – 75 (56,0%). Средний их возраст составил 31,7±7,8 года с колебаниями от 18 до 52 лет.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Ботулизм у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16.05.2025 [5], ботулизм может протекать в 3 степенях тяжести: легкой, среднетяжелой и тяжелой.

Пациентов с тяжелыми формами ботулизма было 81 (60,5%), со среднетяжелыми – 53 (39,5%).

Молодой в целом возраст пациентов обусловил отсутствие у 57 из них (42,5%) сопутствующей патологии, тогда как имевшиеся у 77 пациентов (57,5%) сопутствующие заболевания не могли оказать значительного влияния на клинические проявления и течение основного процесса.

Как и следовало ожидать, во всех случаях болезнь начиналась остро. Инкубационный период, составивший в среднем 26,8±17,8 часа, устанавливался со слов пациентов, причем они в основной массе время как употребления салата «Лобио», так и начала заболевания привязывали к отрезку суток: «ел утром (днем, вечером)», «ел в течение дня», «заболел днем», «утром проснулся уже больным». В этом случае мы пытались максимально точно установить время события, однако погрешность составляла ±2–4 часа. Как и следовало ожидать, длительность инкубации сокращалась по мере нарастания тяжести течения основного заболевания и составила для тяжелых и среднетяжелых форм ботулизма 24,2±14,5 и 31,1±21,6 часа соответственно. Хотя ввиду чрезвычайно широкого разброса минимальной и максимальной длительности периода инкубации как при тяжелом (4–72 часа), так и при среднетяжелом (4–96 часов) течении последующей болезни эти различия не являются статистически достоверными (P>0,05), короткий инкубационный период (до суток) является настораживающим предиктором тяжелого течения ботулизма. В то же время длительность инкубации и в 3 дня (72 часа) не дает гарантии, что заболевание будет протекать достаточно благоприятно.

Для исключения субъективности в оценке тяжести течения ботулизма мы проанализировали длительность инкубации у пациентов с развернутой картиной ОДН, которым потребовалась ИВЛ, т. е. с максимальной тяжестью основного процесса. Таких лиц в нашем исследовании было 26, и инкубационный период у них составил 22,0±11,1 часа с колебаниями от 4 часов (1 пациент) до 46 часов (2 пациента), тогда как в группе тяжелых пациентов без ОДН и ИВЛ (55 человек) эти показатели составили 26,2±15,9 часа с колебаниями от 6 часов (1 пациент) до 72 часов (1 пациент).

Таким образом, даже при максимально тяжело протекающем пищевом ботулизме типа А инкубационный период остается показателем весьма вариабельным, однако нахождение его в рамках 24-часового интервала позволяет с большой долей вероятности предположить, что заболевание в дальнейшем будет протекать тяжело.

Непосредственно с неврологических проявлений (туман в глазах, диплопия, головокружение, слабость) заболевание началось у 76 (56,72%) пациентов. С диспепсических расстройств (нечастый жидкий стул, тошнота, 1/2/3-кратная рвота, умеренные боли в животе), которые на несколько часов предшествовали появлению неврологической симптоматики, – у 16 (11,94%). У остальных 42 (31,34%) пациентов ботулизм манифестировал одновременным появлением неврологической и диспепсической симптоматики. Есть основания полагать, что именно неврологический вариант начала болезни послужил причиной высокой частоты ошибочной диагностики поражения нервной системы сосудистого генеза, допущенной персоналом СМП, врачами амбулаторного звена и неврологами на первых этапах развития группового заболевания ботулизмом летом 2024 года.

Принципиально важно, что вариант начала болезни оказался тесно связан с последующей тяжестью основного процесса. Так, тяжелые формы ботулизма

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Зависимость тяжести ботулинической интоксикации от вариантов начального периода
Table 1
Dependence of the severity of botulinum intoxication on the initial period

Варианты начала	Тяжесть течения (кол-во наблюдений, абс.)		Всего	P
	Тяжелое	Среднетяжелое		
Неврологический	52	24	76	<0,05
Диспепсический + смешанный	29	29	58	
ИТОГО	81	53	134	

достоверно чаще (P<0,05, χ^2=4,76) манифестировали неврологическими симптомами, тогда как среднетяжелые формы ботулизма дебютировали диспепсическими и смешанными, что представлено в табл. 1.

На сегодняшний день в доступной литературе нет убедительного объяснения причин возникновения поноса и рвоты на начальных этапах ботулинической интоксикации. Никифоров В.Н. и Никифоров В.В. (1985) объясняли этот феномен гиперадреналинемией, наблюдающейся на ранних этапах ботулинической интоксикации [6]. Однако в таком случае становится непонятным как раз отсутствие рвоты и диареи в начальном периоде у подавляющего числа пациентов с тяжелыми формами болезни.

Можно думать, что именно частый жидкий стул и рвота способствуют чисто механическому выведению той части БнТ, которая на начальных этапах развития патологического процесса еще находилась в просвете кишечника и желудка. Вероятно, так уменьшается доза поступающего в кровоток токсина и, как следствие, снижается тяжесть последующей интоксикации. Возможно, именно этим объясняется в целом более благоприятное течение у человека ботулизма типа В, для которого в большинстве случаев характерно начало с диспепсических расстройств [2]. Таким образом, начало заболевания непосредственно с неврологических проявлений без «инициальных» диспепсических расстройств является неблагоприятным прогностическим признаком в плане дальнейшего прогрессирования тяжести заболевания. Сочетание же такого варианта начала с коротким, менее 24 часов, инкубационным периодом является надежным предиктором развития тяжелой формы болезни.

Сроки госпитализации пациентов по профилю основного заболевания (в ИКБ № 1) составили в среднем 74,5±11,4 часа от начала болезни. Для пациентов с тяжелыми формами ботулизма этот показатель составил 70,1±10,8 часа. Неожиданно длительность периода от момента первых проявлений болезни до госпитализации (перевода) в ИКБ № 1 у пациентов с крайне тяжелыми формами ботулизма, которым потребовалась ИВЛ, оказалась даже несколько большей и составила 71,8±23,6 часа с колебаниями от 29 до 111 (!) часов. Такая продолжительность периода от начала болезни до госпитализации по профилю основного заболевания и, соответственно, до начала специфической терапии во многом была связана с ошибками при постановке правильного диагноза (см. ниже).

Длительность догоспитального периода у пациентов со среднетяжелыми формами ботулизма составила 80,9±14,7 часа. Однако, в отличие от пациентов с тяжелыми формами ботулизма, длительность анализируемого этапа у лиц со среднетяжелыми формами ботулизма была обусловлена не столько и не только диагностическими

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

ошибками, сколько чрезвычайно поздним обращением за медицинской помощью, что сами они объясняли умеренной выраженностью симптомов, производственной необходимостью оставаться на рабочем месте (для фрилансеров) и надеждой на самоизлечение. Реально к поздней госпитализации по профилю основного диагноза привели лишь 8 случаев гиподиагностики ботулизма: ошибочной констатации острого нарушения мозгового кровообращения в 7 случаях и в 1 случае в связи с ошибочной трактовкой клинической картины ботулизма как неврита правого отводящего нерва.

Из 134 наблюдавшихся нами пациентов непосредственно в стационар ИКБ № 1 по СМП с диагнозом «ботулизм» поступили только 55 пациентов и еще 3 самостоятельно обратились в приемное отделение ИКБ № 1 ДЗМ. Таким образом, при первичном обращении за медицинской помощью правильный диагноз «ботулизм» был поставлен лишь в 43,3% случаев. В остальных 76 случаях (56,7%) имели место самые разнообразные диагностические ошибки. При этом следует учесть, что о возникновении вспышки ботулизма сотрудникам СМП и медицинской общественности г. Москвы стало известно достаточно быстро – есть основания полагать, что в противном случае уровень гиподиагностики был бы выше.

Во многих случаях результатом подобной ситуации стало позднее начало адекватной терапии с закономерным развитием и декомпенсацией острой дыхательной недостаточности (ОДН) и необходимостью в последующем длительной ИВЛ.

При анализе допущенных ошибок некоторое удивление вызывает преобладание диагнозов, так или иначе указывающих на поражение сосудов центральной нервной системы (ЦНС). На первом месте по частоте регистрации находится ошибочный диагноз «острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК) (I68 по МКБ-10) – 27 наблюдений. Понятно, что некоторые симптомы ботулизма перекликаются с таковыми при ОНМК, однако молодой возраст пациентов к подозрению на наличие у них сосудистой патологии никак не располагал. Кроме того, количество диагностических ошибок при госпитализации пациентов с ботулизмом с подобного рода диагнозами в терапевтические (неврологические) отделения должно быть как минимум удвоено, ибо первую ошибку совершал персонал СМП, доставляя пациента с ботулизмом «не по адресу», а вторую – сотрудники приемных покоев неврологических отделений терапевтических стационаров, подтверждавшие этот диагноз при поступлении пациента в стационар.

И уж совсем неуместным представляется диагноз «R50.9 Лихорадка неуточненная» у пациента Т.Е.А., 30 лет, ИБ № МК 25651-24-С. Впрочем, в ходе данной вспышки обошлось без имевших место в недалеком прошлом таких экзотических диагнозов (которые отсутствуют даже в МКБ-1), как «острая дальнозоркость» и «спазм аккомодации» [7].

Справедливости ради не можем не отметить, что к началу июля 2024 года маятник ошибочной диагностики в г. Москве вполне ожидаемо качнулся в другую сторону: под маской ботулизма в приемное отделение ИКБ № 1 бригады СМП излишне часто стали доставлять пациентов с реальными ОНМК.

Пациентов с тяжелыми формами ботулизма в нашем исследовании было 81. Среди них мужчин – 29, женщин – 52. Средний возраст пациентов составил 32,5±8,5 года с колебаниями от 18 до 52 лет.

Как правило, пациенты поступали в стационар с уже полностью развернутой клинической картиной ботулизма. 21 человек с тяжелой формой ботулизма был непосредственно из приемного отделения направлен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ИКБ № 1, где 14 из них сразу потребовался перевод на ИВЛ. У 27 пациентов, первоначально направленных в общие инфекционные отделения, тяжесть процесса продолжала неуклонно нарастать, несмотря на весь проводимый комплекс лечебных мероприятий, включая введение ПБС. Подобное положение вещей послужило причиной перевода их в ОРИТ, где 15 из них состояние удалось стабилизировать, тогда как 12 пациентам через 19,3±9,8 часа (с колебаниями от 1 до 55 часов) от момента госпитализации все-таки потребовалась ИВЛ. Если учесть, что сыворотка вводилась пациентам в течение 1–2 часов от момента госпитализации (с учетом обязательных потерь 50 минут на проведение кожной пробы), что гарантировало к истечению этого срока полную нейтрализацию токсина, если он на тот момент еще циркулировал в кровотоке, то указанное ухудшение состояния пациентов (в пределах 1–2 суток от момента введения ПБС) следует считать не признаком неправильной и (или) неэффективной терапии, а лишь вполне предсказуемой задержкой антитоксического эффекта ПБС, которая лишь блокирует поступление новых молекул БнТ в нервную клетку, но не способна воздействовать на деятельность уже интернированного в цитозоль аксона токсина.

Таким образом, следует признать, что на сегодняшний день терапевтических методов и методик, могущих даже не кардинально улучшить, а хотя бы остановить нарастание симптоматики ботулизма в течение 1–2 суток от момента госпитализации (применения ПБС), не существует.

Тщательный анализ клинических проявлений на высоте развития симптоматики не выявил у наших пациентов каких-либо существенных и значимых отклонений от «классической» картины, описанной в мировой литературе при ботулизме типа А. Учитывая чисто токсический характер патологии и достаточно равномерное распределение БнТ по тканям организма, в общей клинической картине ботулизма (типа А) не должно и не может наблюдаться значимого количества случаев полного выпадения какого-либо одного симптома или, напротив, явного преобладания какого-то единственного, ведущего симптомокомплекса, а также явной асимметрии проявлений паралитического синдрома. Такая ситуация (нередко временная) может иногда иметь место ввиду случайно возникающих неравномерностей поступления и без того сверхмалых доз БнТ в клетки нервной системы. В связи с этим необходимо отметить, что, анализируя по данным литературы такие разделы описания клинической картины, как жалобы, надо иметь в виду, что они (жалобы) имеют при тяжелом течении ботулизма весьма относительную ценность. Очевидно, например, что при наличии чувства нехватки воздуха (перед началом ИВЛ) пациент не будет акцентироваться на наличии сухости во рту и соответствующие жалобы предъявлять, как правило, не будет. В результате этот симптом в медицинской документации закономерно не отразится, что при дальнейшем анализе может быть расценено как его отсутствие. При этом конструктивное общение с пациентом становится возможным только после компенсации ОДН, хотя при нахождении на ИВЛ этот процесс представляет определенные технические трудности. Поэтому цепь событий, предшествовавших госпитализации и началу ИВЛ, включая жалобы на момент госпитализации и динамику их появления, нам нередко приходилось восстанавливать уже

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

после возвращения пациента к спонтанной вентиляции. Естественно, что во многом эти данные носили субъективный характер. В то же время у 27 пациентов тяжесть состояния прогрессировала и после поступления в стационар, ввиду чего наибольший интерес представляет характер жалоб пациентов не на некий неконкретный «момент госпитализации» (тем более что госпитализации по профилю основного заболевания нередко предшествовали госпитализации в терапевтические и неврологические стационары), а на период наибольшей выраженности симптоматики (в 26 случаях – перед переводом на ИВЛ), что представлено в табл. 2.

В целом можно отметить, что практически однородная группа пациентов по половозрастному составу и одинаковый эпидемиологический анамнез с единым типом БнТ (тип А) обусловили достаточно однородную клиническую картину, характерную для тяжелых форм ботулизма вообще и типа А в частности. При этом отклонения от «рутинных» проявлений ботулизма (типа умеренной анизокории, страбизма или отсутствия мидриаза) хоть и имели место, но регистрировались в единичных случаях. Все сказанное выше представлено в табл. 3.

Практически все пациенты с тяжелой формой ботулизма предъявляли жалобы на плохое самочувствие, выраженную мышечную слабость, грубые нарушения глотания, дисфонию и дизартрию, нарушения зрения (туман перед глазами, диплопия) и трудность при открывании глаз. У 48 пациентов имело место чувство нехватки воздуха. При осмотре у основной массы пациентов выявлялись патогномоничные для тяжелых форм ботулизма амимичность лица, птоз, выраженный мидриаз и ограничение движений глаз во все стороны, затруднения при глотании воды (поперхивание) и пр.

Однако максимальная выраженность паралитического синдрома наблюдалась не всегда. Так, у 6 пациентов в более или менее полном объеме сохранялись движения глазных яблок, а у 7 зрачки живо реагировали на свет. При этом остальные симптомы ботулизма были выражены в полной мере. Подобные отклонения от ожидаемой

Таблица 2
Основные жалобы пациентов с тяжелыми формами ботулизма типа А на момент наибольшей выраженности симптоматики
Table 2
Main complaints of patients with severe forms of type A botulism at the peak of symptoms

Жалобы	Количество наблюдений	%
Общая (мышечная) слабость	81	100
Нарушение глотания твердой пищи	81	100
Туман перед глазами	77	95,1
Трудности при открывании глаз	76	93,8
Сухость во рту	76	93,8
Дисфония, дизартрия	71	87,7
Диплопия	70	86,4
Запор	63	77,8
Нарушение глотания жидкой пищи (воды)	48	59,3
Чувство нехватки воздуха	37	45,7
Головокружение	36	44,4
Головная боль	17	21,0
Боли в животе	2	2,5

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Частота наблюдения основных клинических проявлений ботулизма при тяжелом течении процесса
Table 3
Frequency of observation of the main clinical manifestations of botulism in severe cases

Симптомы	Количество наблюдений	%
Дизартрия	81	100
Нарушение глотания твердой пищи	81	100
Запор	78	96,3
Обложенность языка и его сухость	76	93,8
Нарушение глотания жидкости (воды)	75	92,6
Ограничение движений глазных яблок	75	92,6
Птоз	74	91,4
Снижение реакции зрачков на свет	74	91,4
Снижение глоточного рефлекса	74	91,4
Мидриаз	73	90,1
Парез лицевой мускулатуры (амимия)	72	88,9
Снижение подвижности мягкого неба	71	87,7
Вздутие живота	43	53,1
Нистагм	32	39,5
Застой в желудке	29	35,8
Анизокория (умеренная)	10	12,4
Страбизм (умеренный)	8	9,9

максимальной выраженности «классической» клинической картины обнаруживались и при анализе всех остальных симптомов ботулизма, от пареза мимической мускулатуры до подвижности мягкого неба.

Как и следовало ожидать, поражения нервных структур были в целом симметричны, однако у 10 пациентов имелась нерезко выраженная анизокория и у 8 – страбизм, причем у 7 наблюдалось сочетание страбизма и анизокории.

В литературе иногда указывают на возможность задержки или недержания мочи, а также на крайне редкие наблюдения парадоксальных симптомов типа миоза и гиперсаливации (обычно без указания типа БнТ, вызвавшего заболевание) [2, 8, 9], однако таковой симптоматики у пациентов с ботулизмом типа А в наших наблюдениях не встретилось.

Анализ клинических проявлений ботулизма показывает, что границы между среднетяжелой и тяжелой формами заболевания достаточно условны и принципиального значения в определении тактики базисной терапии не имеют: доза ПБС, например, одинакова для всех пациентов, вне зависимости от тяжести основного процесса. Определение тяжести течения ботулизма приобретает первостепенное значение, когда над пациентом нависает реальная угроза развития декомпенсированной ОДН. Как уже отмечалось выше, важнейшим предиктором развития ОДН и, соответственно, критерием тяжелого течения ботулизма считалось нарушение глотания жидкости.

Изменения со стороны внутренних органов были вторичными по отношению к действию токсина. Так, имели место более или менее выраженные приглушенность

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

тонов сердца и тахикардия, которые нарастали по мере прогрессирования выраженности явлений ОДН. Изменения уровня артериального давления (АД) были разнонаправленными и коррелировали в первую очередь с динамикой развития ОДН, начальные явления которой сопровождались некоторым подъемом АД, тогда как развернутая клиника ОДН характеризовалась некоторым его снижением.

Изменения со стороны дыхательной системы (при отсутствии аспирационных пневмоний) по мере прогрессирования ОДН характеризовались уменьшением экскурсий грудной клетки и ослаблением везикулярного дыхания.

Со стороны органов брюшной полости, кроме почти обязательного запора, у 43 пациентов имело место вздутие живота (метеоризм). Застой в желудке был выявлен у 29 пациентов, однако реальные цифры могут быть несколько большими, поскольку наличие данного симптома регистрировалось при введении назогастрального зонда.

Температура тела у пациентов с тяжелыми формами ботулизма при поступлении составляла в среднем 36,8±0,28°. Дальнейший статистический анализ температурных кривых нами не проводился, ввиду того что на них оказывали существенное воздействие как присоединение вторичных микробных осложнений, так и возможные (пирогенные) реакции на внутривенные капельные введения различных дезинтоксикационных и питательных растворов.

При отсутствии сопутствующих заболеваний и осложнений каких-либо статистически достоверных изменений в клинических анализах крови, мочи, в биохимических пробах зафиксировано не было.

26 пациентам из 81 с тяжелым течением ботулизма потребовалась ИВЛ, длительность которой составила в среднем 9,3±4,5 суток с колебаниями от 4 часов до 19 суток.

Все пациенты (81 человек) с исходно тяжелым течением ботулизма были выписаны на амбулаторное лечение, проведя в стационаре в среднем 14,0±8,1 к/дня с колебаниями от 6 до 30 к/дней (для пациентов, которым потребовалась ИВЛ, этот показатель составил 23,3±6,9 к/дня).

Среднетяжелое течение ботулизма наблюдалось у 53 пациентов. Среди них мужчин 30, женщин – 23. Средний возраст пациентов составил 31,3±6,7 года с колебаниями от 18 до 45 лет.

Что касается клинических проявлений, то в целом по частоте регистрации они были аналогичными таковым при тяжелом течении основного процесса с той лишь разницей, что выраженность симптоматики была существенно меньшей. Так, у пациентов со среднетяжелыми формами ботулизма не было ни выраженных затруднений при глотании жидкости (воды), ни, естественно, чувства нехватки воздуха.

Все пациенты были выписаны на амбулаторное лечение, проведя в стационаре 5,5± 2,1 к/дня с колебаниями от 1 до 10 к/дней.

Подходя к завершению раздела, посвященного клинической диагностике и современной клинической картине ботулизма, следует признать, что если клиника ботулизма типа А на момент максимального разгара (госпитальный период) в целом соответствует описаниям ее в «классической» литературе, то ситуация с клинической диагностикой ботулизма остается неудовлетворительной и тенденции к улучшению в последнее время не имеет. На это следует обратить внимание при преподавании курса инфекционных болезней в учреждениях как высшего, так и дополнительного

профессионального образования, особенно при аттестации и аккредитации специалистов СМП и врачей амбулаторного звена медицинской помощи.

Как уже отмечалось выше, кратковременность пребывания пациентов на госпитальной койке не позволила даже ориентировочно оценить динамику обратного развития симптоматики и сроки полного выздоровления у наших пациентов. Поэтому было принято решение провести катамнестическое исследование выписанных 134 пациентов путем анкетирования.

Первоначально нами планировалось проведение телефонного опроса по тем номерам телефонов, которые имелись в медицинских документах пациентов. Однако практически сразу выяснилось, что большинство абонентов не отвечают на звонки с неизвестного им номера. Тогда мы разработали анкету с минимальным набором самых важных вопросов и разослали ее с помощью мессенджера Telegram.

Мы осознавали, что вся информация (характер жалоб), вносимая пациентами в предложенную им анкету, носит сугубо субъективный характер. Мы не можем ни доказать, ни опровергнуть декларируемую пациентами динамику угасания тех или иных симптомов и наличие либо отсутствие остаточных явлений перенесенной ботулинической интоксикации на момент опроса. Справедливости ради необходимо отметить, что обоснованность таких жалоб, как общая мышечная слабость, затруднение глотания твердой пищи, ощущение сухости во рту, наличие диплопии и трудности при чтении мелкого шрифта, даже при объективном осмотре не может опровергнуть ни один специалист, будь то невролог, окулист, терапевт или гастроэнтеролог.

Негативный ответ («нет») на вопрос о полном выздоровлении включал в себя не только наличие симптомов, прямо связанных с действием БнТ (нарушение зрения, мышечная слабость, сухость во рту и пр.), но и любые жалобы, связь возникновения которых с действием БнТ, на наш взгляд, прямо не прослеживается (боли в позвоночнике, панические атаки и пр.), но пациенты связывали их появление именно с ботулизмом.

К сожалению, имел место разный уровень образования пациентов, ввиду чего их ответы не отличались единообразием ни по форме, ни по содержанию, что существенно затрудняло оценку полученной информации и ее обработку. Ответы типа «В ноябре месяце 2024 г. у меня зажало нервы, пошел абстинентный синдром после ботулизма» от пациентки Б.А.А. (35 лет) и близкие к таковым мы по понятным причинам взять в разработку не могли. В некоторых анкетах были ответы не на все вопросы или ответы «Не помню».

В результате было проанализировано обратное развитие ботулизма по данным более или менее полных ответов в анкетах у 97 пациентов, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек, 16 из которых ввиду развития ОДН потребовалась ИВЛ по стандартным методикам. Адекватно ответивших на вопросы анкеты пациентов со среднетяжелым течением процесса было 38.

Средний возраст пациентов, вошедших в катамнестическое исследование, составил 32,84±7,98 года с колебаниями от 19 до 52 лет. Мужчин было 47, женщин – 50. В то же время распределение по полу в группах с тяжелым и среднетяжелым течением ботулизма было различным: в группе пациентов с тяжелыми формами ботулизма преобладали женщины (37 из 59, или 62,7%), а в группе со среднетяжелым течением болезни – мужчины, которых было 25 из 38 (65,8%).

У 53 респондентов имелась та или иная сопутствующая патология, которая, однако, не оказала значительного влияния на течение основного процесса.

Спустя 7 месяцев считал себя полностью выздоровевшим 61 (62,9%) из 97 ответивших на вопросы анкеты пациентов (34 из 59 пациентов с тяжелыми формами ботулизма и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни), тогда как остальные 36 (37,1%) респондентов отмечали у себя те или иные остаточные явления перенесенного заболевания. Так, остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие жалобы, которые пациенты связывали с перенесенной госпитальной фазой ботулизма) имели место у 25 пациентов с тяжелыми формами ботулизма и у 11 пациентов со среднетяжелым течением болезни, что представлено в табл. 4.

Достаточно интересным представляется наблюдение изменений зрения у пациента Ф.Н.А., 28 лет. На вопрос о выздоровлении спустя 7 месяцев после выписки из стационара пациент ответил положительно, указав при этом следующее: «Зрение восстановилось в середине июля или начале августа. Зрение было –4D, по какой-то непонятной причине улучшилось на 1,5 диоптрии, теперь у меня –2,5D».

Как и следовало ожидать, наиболее долго у пациентов сохранялись нарушение зрения в виде трудности (невозможности) чтения мелкого шрифта (парез аккомодации) (рис. 1), общая мышечная слабость (рис. 2) и сухость во рту (рис. 4).

Наиболее информативным в плане изучения динамики обратного развития ботулизма представляется процесс восстановления зрения (чтение мелкого текста вблизи) у пациентов с тяжелыми формами ботулизма, что представлено на рис. 1. Его анализ показывает, что аккомодация восстанавливалась медленно, но достаточно равномерно, однако даже к 7-му месяцу от начала заболевания сохраняющиеся нарушения зрения беспокоили 22 (37,3%) пациентов из 59, причем 5 пациентов с исходно хорошим зрением (с их слов) вынуждены были начать носить очки для чтения (+D).

Динамика угасания такого симптомокомплекса, как мышечная слабость, была близка к динамике восстановления зрения, что представлено на рис. 3. Так, к 7-му месяцу от начала заболевания она сохранялась у 9 (15,3%) из 59 пациентов с тяжелыми формами ботулизма. Впрочем, понятия «слабость» и «мышечная слабость» являются более субъективными, нежели четко фиксируемые и доставляющие больше неудобств затруднения при чтении мелкого шрифта.

Что касается нарушения глотания, то полностью это проявление ботулизма перестало беспокоить всех без исключения пациентов с тяжелым течением ботулизма к 3,5 месяца от момента начала заболевания (рис. 3).

Таблица 4
Обратное развитие клинических проявлений ботулизма (после 7 месяцев наблюдения)
Table 4
Reversal of clinical manifestations of botulism (after 7 months of observation)

Тяжесть течения	Полное выздоровление (кол-во пациентов)	Имеются остаточные явления (кол-во пациентов)	Всего (кол-во пациентов)
Тяжелое течение	34 (57,6%)	25 (42,4%)	59 (100%)
Среднетяжелое течение	27 (71,1%)	11 (28,9%)	38 (100%)
ВСЕГО	61 (62,9%)	36 (37,1%)	97 (100%)

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Рис. 1. Динамика обратного развития нарушений зрения (пареза аккомодации и конвергенции) у пациентов с тяжелым течением ботулизма
Fig. 1. Dynamics of the reversal of visual impairment (paresis of accommodation and convergence) in patients with severe botulism

Не очень поддается четкому анализу такой патогномоничный симптом ботулизма, как сухость во рту, что является столь же обязательной жалобой на госпитальном этапе, как и нарушение зрения. Некоторая часть опрошенных по непонятной нам причине или проигнорировала ответ на этот вопрос, или ответила о сухости во рту (была она или нет, а если была, то когда перестала беспокоить) фразой «Не помню». Таких негативных ответов при первом анкетировании через 7 месяцев после выписки оказалось 35 из 97. Анализируя динамику обратного развития этого симптома у 33 пациентов с тяжелыми формами ботулизма, которые это проявление ботулизма у себя все-таки отметили, подчеркнем, что к 7-му месяцу наблюдения на сухость во рту еще жаловались 9 пациентов (27,3%), что представлено на рис. 4. Возможно, такая ситуация обусловлена тем, что сухость во рту не является столь беспокоящим пациентов симптомом, как нарушение зрения, и они в своих ответах просто не придают значения этому проявлению ботулизма.

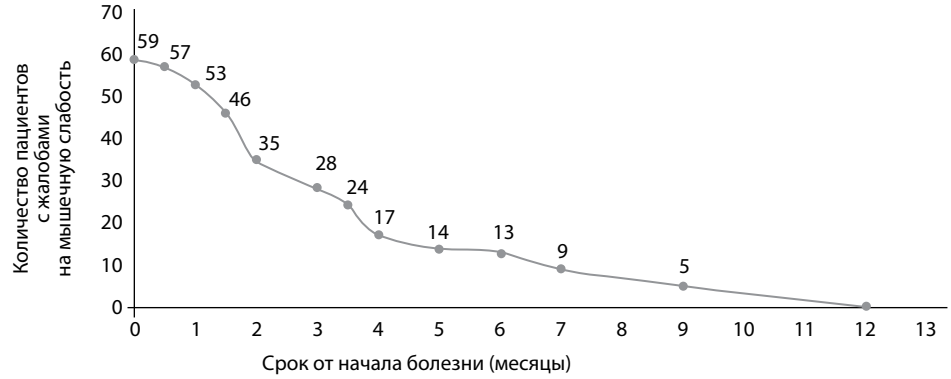


Рис. 2. Динамика обратного развития миастенического синдрома у пациентов с тяжелым течением ботулизма
Fig. 2. Dynamics of the reversal of myasthenic syndrome in patients with severe botulism

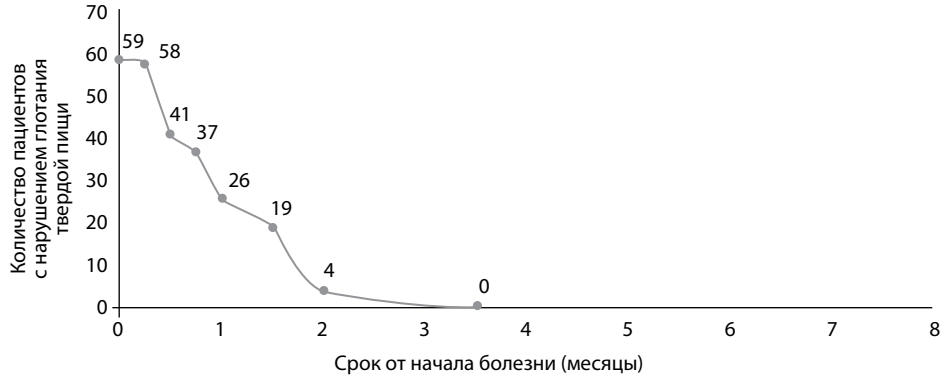


Рис. 3. Динамика обратного развития нарушений глотания у пациентов с тяжелыми формами ботулизма
Fig. 3. Dynamics of the reversal of swallowing disorders in patients with severe botulism

Динамика обратного развития симптоматики у пациентов со среднетяжелым течением ботулизма в целом повторяла таковую у пациентов с тяжелыми его формами, но в несколько более сжатые сроки. Так, нарушение зрения беспокоило к 7-му месяцу катамнестического наблюдения только 11 из 38 пациентов (28,9%). Впрочем, кажущаяся быстрота восстановления зрения у данного контингента пациентов по сравнению с пациентами с тяжелыми формами ботулизма (37,3%) при статистической обработке не подтверждается (χ^2=0,72, P>0,05).

С целью дальнейшего выяснения возможной длительности клинических проявлений ботулинической интоксикации мы в середине марта 2025 года, через 9 месяцев от начала заболевания, отправили повторные сообщения (вторая анкета) через мессенджер Telegram тем 36 пациентам (25 пациентов с исходно тяжелой формой ботулизма, 11 – со среднетяжелой) из 97, которые в январе 2025 года, после 7 месяцев от начала острой фазы болезни, жаловались на те или иные остаточные явления ботулизма, с просьбой оценить свое состояние и самочувствие на данный момент.

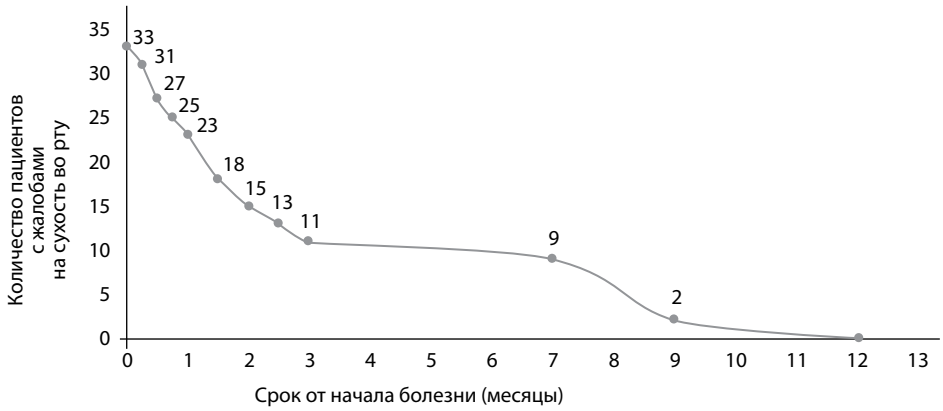


Рис. 4. Динамика исчезновения сухости во рту у пациентов с тяжелым течением ботулизма
Fig. 4. Dynamics of the disappearance of dry mouth in patients with severe botulism

На запрос ответили 25 человек, среди которых 18 с исходно тяжелыми формами ботулизма и 7 со среднетяжелыми. Все еще предъявляли патогномоничные для ботулизма жалобы 17 пациентов (т. е. 17,5% от исходных 97 пациентов, участвовавших в первичном анкетировании), из которых исходно тяжелое течение основного процесса имело место у 14 человек, среднетяжелое – у 3. Отсутствие ответа 11 пациентов на наш запрос мы с некоторой долей упрощения посчитали свидетельством их (пациентов) окончательного выздоровления (табл. 5).

Зрение не полностью восстановилось у 14 пациентов с исходно тяжелыми формами ботулизма (см. рис. 1), что составляет 23,8% от исходных 59 тяжелых пациентов, ответивших на первое анкетирование. Двое продолжали носить очки, причем у одной пациентки (Е.М.М., 31 год) изменения зрения носили уникальный характер: «У меня зрение было –4, я носила линзы. Из-за отравления у меня появился плюс и до сих пор не уходит. Сейчас мне необходимо носить очки +» (стиль изложения полностью сохранен). Еще одна пациентка (Л.Е.С., 24 года) остаточные нарушения зрения описала следующим образом: «Вблизи двоятся буквы и мелкие детали, и я вижу длинные лучи, исходящие от источника света» (стиль изложения полностью сохранен). У 11 оставшихся пациентов нарушения были достаточно однотипными и сводились к жалобам на трудности при чтении мелкого шрифта, что усиливалось при плохом освещении.

Сохраняющуюся и на 9-м месяце от начала заболевания слабость отметили 5 пациентов из 18 человек с тяжелыми формами болезни, ответивших на вопросы второй анкеты, причем у всех параллельно сохранялись и нарушения зрения (см. рис. 2).

К 9-му месяцу катамнестического наблюдения сухость во рту сохранялась у 2 пациентов с исходно тяжелыми формами ботулизма (см. рис. 4).

Из 7 пациентов с исходно среднетяжелыми формами ботулизма, ответивших на вопросы второй анкеты, у 3 сохранялись жалобы на снижение зрения вблизи, одна пациентка отметила полное выздоровление.

Еще у 3 пациентов со среднетяжелыми формами ботулизма на фоне исчезновения характерных для ботулизма жалоб в период между 7-м и 9-м месяцами катамнестического наблюдения появились не вписывающиеся в общие представления о патогенезе и клинической картине ботулизма жалобы (стиль изложения полностью сохранен): «Почему-то увеличились все внутренние органы (печень, селезенка и пр.). Тоже грешу на следствие ботулизма» (пациент Б.А.В., 42 лет); «Остался синдром тазовой боли (так в тексте анкеты), невролог связывает это с ботулизмом» (пациентка Ч.П.А., 26 лет); «Появились бессонница и незначительные подергивания различных частей тела» (пациент П.В.Ю., 28 лет).

Таблица 5
Обратное развитие клинических проявлений ботулизма (после 9 месяцев наблюдения)
Table 5
Reversal development of clinical manifestations of botulism (after 9 months of observation)

Тяжесть течения	Полное выздоровление (кол-во пациентов)	Имеются остаточные явления (кол-во пациентов)	Всего (кол-во пациентов)
Тяжелое течение	45 (79,3%)	14 (23,7%)	59 (100%)
Среднетяжелое течение	35 (92,1%)	3 (7,9%)	38 (100%)
ВСЕГО	80 (82,5%)	17 (17,5%)	97 (100%)

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Мы считаем, что данные жалобы прямого отношения к ботулизму все-таки не имеют и отражают какие-то другие проблемы со здоровьем у данных пациентов.

Третий, заключительный, этап катамнестического наблюдения был проведен нами 06–10 июня 2025 года, спустя год после возникновения анализируемого группового заболевания. Через мессенджер Telegram мы в третий раз обратились к тем 17 пациентам, которые при опросе от 20.03.2025 еще не считали себя полностью выздоровевшими. Все пациенты с исходно среднетяжелым течением ботулизма на вопрос о полном выздоровлении ответили утвердительно. Это же относится и к тем 3 пациентам, которые при втором анкетировании предъявляли нехарактерные для ботулизма жалобы. Что касается 14 пациентов с тяжелым течением основного процесса, отмечавших к 9-му месяцу катамнестического наблюдения сохраняющиеся нарушения зрения, то к 12-му месяцу катамнеза у 4 человек сохранялись затруднения при фокусировке взгляда на мелких предметах (шрифт) вблизи, не приносящие этим лицам сильных неудобств, а еще двое пациентов вынуждены были носить очки с «+» линзами (рис. 1).

Пациент К.Е.Д., 29 лет: «Пока что я еще восстанавливаюсь. До сих пор до конца не восстановились мышцы, отвечающие за движение и сведение глаз в одно место. По вечерам, когда сильно устаю, правый глаз начинает убегать, и сложно удержать бинокулярное зрение. Но в целом днем и после хорошего сна проблем уже нет: читаю, работаю, вожу машину».

Других жалоб, кроме вышеописанных, пациенты к 12-му месяцу катамнестического наблюдения не предъявляли.

Таким образом, такие симптомы ботулизма (типа А), как нарушения зрения в виде тумана перед глазами и диплопии, являются наиболее длительно персистирующими (рефрактерными) (см. рис. 2) и к 6-му месяцу катамнестического наблюдения сохраняются у 30 из 59 пациентов с тяжелыми формами ботулизма (50,9%), к 7-му месяцу – у 22 из 59 пациентов (37,3%), к 9-му – у 14 из 59 пациентов (23,7%) и к 12-му – у 6 (10,2%) соответственно.

Некоторые жалобы, кроме нарушения зрения, вероятно, были каким-то образом связаны с периодом пребывания в отделении реанимации и достаточно длительной ИВЛ.

Так, у пациентки Л.Е.С., 24 года (см. выше), по состоянию на 06.06.2025 жалобы приобрели несколько иной характер: «Зрение вблизи не восстановилось (нет фокусировки, двоение), беспокоят ночные кошмары, лечусь у психотерапевта (антидепрессант/транквилизатор)» (стиль изложения полностью сохранен).

Пациентка П.Т.А., 24 лет: «К сожалению, что-то еще осталось, и есть всякие последствия, которые беспокоят после перенесенного. Зрение лучше, но тоже до конца еще не ушло, прям совсем вблизи если рассматривать что-то, то немного плывет/давит еще. Сейчас также пока не знаю, что у меня с суставами и может ли это тоже быть связано. Пока выясняют. Предполагают, что, возможно, какой-то аутоиммунный процесс начался. Также после болезни теперь сложно у меня поддается лечению гастрит, очень слабые сосуды стали (появляется множество гематом, при заборе крови часто вены лопаются). Глотание и дыхание при стрессе ухудшаются опять. Говорила с неврологом, сказали, что, значит, еще не восстановилась нервная система. То есть я имею в виду, что я стала хуже переносить стрессы, у меня начинает быстро проявляться дисфагия, даже небольшое нарушение мелкой моторики было. Сухость в носоглотке полегче стала. Слабость бывает, но тоже полегче уже с этим».

Списать все перечисленные жалобы на ипохондрию или иные психосоматические особенности респондентов не представляется возможным, хоть и исключить полностью элемент неосознанной аггравации нельзя, поскольку ситуация с массовым заболеванием ботулизмом летом 2024 года имела ко всему прочему и несомненный психотравмирующий эффект. Следует признать, что на сегодняшнем уровне представлений об интимных механизмах патогенеза ботулинической интоксикации столь длительная персистенция ее наиболее специфических клинических проявлений (нарушение зрения, мышечная слабость) не находит объяснения даже с учетом «блокирования» ботулиническим токсином типа А убиквитин-протеасомной системы. Не ясна и целесообразность такой персистенции: в реальных жизненных условиях для достижения конечной цели – смерти макроорганизма (т. е. создания среды обитания C. botulinum) – возбудителю достаточно нескольких суток. Впрочем, как уже отмечалось выше, нельзя исключить, что сохраняющиеся 6–9 месяцев и более остаточные явления (затруднения при чтении мелкого шрифта, миастенический синдром) могут быть обусловлены вторичными морфологическими изменениями мышц в результате длительной токсин-опосредованной частичной денервации, о чем писали отечественные авторы уже в последней трети XX века [10, 11]. При этом, если у пациентов со среднетяжелым исходным течением ботулизма остаточные нарушения зрения к 9-му месяцу наблюдения сохраняются лишь в 8% случаев (у 3 из 38 пострадавших), то при тяжелом течении эти показатели достигают более чем 25% (у 14 из 59 человек) и сохраняются на значимом уровне в 10,2% (у 6 пациентов) даже спустя год.

Таким образом, в настоящее время патогенез ботулизма не укладывается в единую, стройную картину. В связи с этим есть все основания говорить о пищевом ботулизме (во всяком случае типа А) как об уникальном заболевании токсического генеза с чрезвычайно длительным (более 9 и даже 12 месяцев) периодом обратного развития симптоматики. Ситуация настоятельно требует не только разработки кардинально новых подходов к лечению (в том числе и на молекулярном уровне), но и упорядочения соответствующих этапов диспансерного наблюдения (с участием инфекционистов, окулистов и неврологов) и реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших ботулизм.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kerner J. (1820) *Neue Beobachtungen uber die in Wurttemberg so haufig vorfallenden todlichen Vergiftungen durch den Genuss geraucherter Wurste*. Tubingen: Osiander.
2. Nikiforov V.V. (2024) *Botulism*. St. Petersburg: Eco-Vector. https://doi.org/10.17816/b.bot2023
3. Tsai Y.C., Maditz R., Kuo C.L., et al. Targeting botulinum neurotoxin persistence by the ubiquitin-proteasome system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Sep 21;107(38):16554–9. doi: 10.1073/pnas.1008302107
4. Tsai Y.C., Kotiya A., Kiris E., et al. Deubiquitinating enzyme VCIP135 dictates the duration of botulinum neurotoxin type A intoxication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Jun 27;114(26):E5158–E5166. doi: 10.1073/pnas.1621076114
5. Ministry of health of the Russian Federation clinical guidelines botulism in adults Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: A05.1 Year of approval (revision frequency): 2025 Revision no later than: 2027 (https://pravo.ppt.ru/klinicheskie-rekomendatsii/313775
6. Nikiforov V.N., Nikiforov V.V. (1985) *Botulism*. Leningrad: Medicine.
7. Nikiforov V.V., Kozhevnikova A.V., Tyurin I.N., et al. Underdiagnosis of botulism as a cause of tragedy: a case study. *Epidemiology and infectious diseases*. 2024;29(3):204–214. doi: https://doi.org/10.17816/EID632547
8. Lecour H., Ramos H., Almeida B., Barbosa R. Food-borne botulism. A review of 13 outbreaks. *Arch Intern Med.* 1988 Mar;148(3):578–80.
9. Roblot P., Roblot F., Fauchère J.L., et al. Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France. *J Med Microbiol*. 1994 Jun;40(6):379–84. doi: 10.1099/00222615-40-6-379
10. Morrison V.V., Perepelov V.I. Histochemical characteristics of fast and slow muscles in local botulism. *Proceedings of the Saratov Medical Institute*. 1978;98:58–61.
11. Chesnokova N.P., Astafieva O.G. On the mechanism of muscle energy metabolism disturbances in botulinum intoxication. *Problems of Medical Chemistry*. 1980;1:32–36.

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.031

Романова О.Н.[1] ✉, Савицкий Д.В.[2], Коломиец Н.Д.[1], Кастюкевич Л.И.[1], Сергиенко Е.Н.[1], Соколова М.В.[1], Гасич Е.Л.[3], Батян Г.М.[1], Дашкевич А.М.[3]
[1] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[2] Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь
[3] Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

Особенности клинической картины с Кавасаки-подобным и шок-подобным фенотипом MIS-C у детей

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста – Романова О.Н.; сбор информации, статистическая обработка – Савицкий Д.В.; анализ материала, окончательное редактирование – Коломиец Н.Д.; подготовка рукописи к печати – Кастюкевич Л.И.; сбор и первичный анализ материала – Сергиенко Е.Н.; анализ материала – Соколова М.В., Гасич Е.Л., Батян Г.М., Дашкевич А.М.

Подана: 21.07.2025
Принята: 02.02.2026
Контакты: romox@tut.by

Резюме

Введение. Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) является серьезным осложнением, возникающим после заражения SARS-CoV-2. Этот синдром характеризуется наличием лихорадки, лабораторными показателями воспаления и мультисистемным поражением (≥2 органов). Недавно было описано новое состояние – мультисистемный воспалительный синдром новорожденных (MIS-N), связанный с беременностью, осложненный недостаточной иммунной реакцией новорожденных. Патогенез обоих синдромов остается неясным, но предполагается участие иммунологической дисрегуляции.
Цель. Определить особенности течения шок-подобного и Кавасаки-подобного фенотипов мультисистемного воспалительного синдрома.
Материалы и методы. Исследование проводилось на базе УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» в Минске с мая 2020 по апрель 2023 года. В анализ включены 75 детей с MIS-C, которые получали комбинированную терапию внутривенным иммуноглобулином (ВИГ) (курсовая доза – 2 г/кг) и малыми дозами глюкокортикостероидов (2 мг/кг в сутки). Дети были разделены на 2 группы: шок-подобный фенотип (15 пациентов) и Кавасаки-подобный (60 пациентов). Проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Статистическая обработка данных осуществлялась в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p<0,05$.
Результаты. Проведенный анализ показал, что Кавасаки-подобный фенотип встречается значительно чаще (80% случаев) по сравнению с шок-подобным (20%), что подтверждено статистически значимыми данными ($p<0,001$). Средний возраст детей с шок-подобным фенотипом составил 7 лет (95% ДИ 5; 11), что на 2 года меньше, чем у детей с Кавасаки-подобным фенотипом, где средний возраст составил 9 лет

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

(95% ДИ 7; 10). Гендерные различия между группами не были выявлены, однако в группе Кавасаки-подобного фенотипа мальчики составили 68% (41 из 60), в то время как в группе шок-подобного фенотипа – 67% (10 из 15). Длительность амбулаторного лечения у детей с шок-подобным фенотипом составила в среднем 5 дней (95% ДИ 4; 6), что на 1 день больше, чем у детей с Кавасаки-подобным фенотипом, где средняя длительность лечения составила 4 дня (95% ДИ 3; 4). Клинические проявления включали гипертермический синдром, сыпь, склерит и хейлит. У всех пациентов наблюдался гипертермический синдром с температурой, достигающей фебрильных значений. Сыпь была зарегистрирована у 87% детей с шок-подобным фенотипом и у 80% с Кавасаки-подобным фенотипом, что не имело статистически значимых отличий (p=0,72). Склерит чаще встречался у детей с шок-подобным фенотипом (93% против 65% с Кавасаки-подобным, p=0,05). УЗИ органов брюшной полости показало, что увеличение размеров печени наблюдалось у 62% детей с шок-подобным фенотипом и у 44% с Кавасаки-подобным, однако статистических различий не имелось (p=0,35). Неврологические симптомы, такие как головная боль и гиперестезия, были зарегистрированы у 67% детей с шок-подобным фенотипом, в то время как в группе Кавасаки-подобного фенотипа этот показатель составил 17% (p=0,003). Поражения респираторной системы, включая дыхательную недостаточность и пневмонию, были зарегистрированы у 67% детей с шок-подобным фенотипом и у 35% с Кавасаки-подобным (p=0,04). Поражения сердечно-сосудистой системы, включая миокардит и перикардит, также наблюдались чаще у детей с шок-подобным фенотипом: миокардит был зарегистрирован у 80% детей этой группы по сравнению с 25% в группе Кавасаки-подобного фенотипа (p<0,0001).

Заключение. Результаты исследования выявили значительные различия в клиническом течении между фенотипами MIS-C, что является невероятно важным для диагностики и лечения данного состояния.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, дети, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, болезнь Кавасаки, шок-подобный фенотип MIS-C, Кавасаки-подобный фенотип MIS-C

Romanova O.[1] ✉, Savitski D.[2], Kolomiets N.[1], Kastsiukevich L.[1], Sergienko E.[1], Sokolova M.[2], Gasich E.[3], Batyan G.[1], Daskevich A.[3]
[1] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[2] City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus
[3] Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Clinical Features of the Kawasaki-Like and Shock-Like Mis-C Phenotype in Children

Conflict of interest: nothing to declare.
Author's contribution: the concept and design of research, collecting material, processing, writing text – Romanova O.; data collection, statistical processing – Savitski D.; analysis of material, final editing – Kolomiets N.; preparation of the manuscript for publication – Kastsiukevich L.; collection and primary analysis of material – Sergienko E.; analysis of material – Sokolova M., Gasich E., Batyan G., Daskevich A.

Submitted: 21.07.2025
Accepted: 02.02.2026
Contacts: romox@tut.by

Abstract

Introduction. Multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a serious complication, arising after SARS-CoV-2 infection. This syndrome is characterized by the age of the patient, presence of fever, laboratory indicators of inflammation and multisystemic lesions (more than 2 system organs). Recently, a new condition was described – neonatal multisystem inflammatory syndrome (MIS-N), related to pregnancy, complicated by inadequate immune response of newborns. Pathogenicity of both syndromes remains unclear, but is assumed the involvement of immunological dysregulation.
Purpose. To determine the distinctive features of the course of Shock-like and Kawasaki-like phenotypes of multisystem inflammatory syndrome.
Materials and methods. The study was conducted on "Urban Infectious Children Clinical Hospital" in Minsk from May 2020 to April 2023. The analysis included 75 children with MIS-C, who received combined therapy IVIG (course dose – 2 g/kg) and low doses of glucocorticosteroids (2 mg/kg per day). Children were divided into two groups: Shock-like (15 patients) and Kawasaki-like phenotype (60 patients). Clinical, laboratory and instrumental studies have been conducted. Statistical data processing was carried out in the R statistical package, version 4.1. Analysis results were considered statistically significant at $p<0.05$.
Results. The analysis showed that Kawasaki-like phenotype is significantly more common (80% of cases) compared to Shock-like (20%), which was confirmed by statistically significant data ($p<0.001$). The mean age of children with Shock-like phenotype was 7 years (95% DI 5; 11), two years less than that of children with Kawasaki-like phenotype, where the mean age was 9 years (95% DI 7; 10). Gender differences between groups were not detected, but in the group of Kawasaki-like phenotype boys made up 68% (41/60), while in the group of Shock-like phenotype – 67% (10/15). The duration of outpatient treatment in children with Shock-like phenotype was 5 days on average (95% DI 4; 6), one day longer than in children with Kawasaki-like phenotype, where the average duration of treatment was 4 days (95% DI 3; 4). Clinical manifestations included hyperthermia,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

rash, sclerosis and cheilitis. All patients had hyperthermal syndrome, with temperature reaching febrile values. Rash was reported in 87% of children with shock-like phenotype and 80% with Kawasaki-like phenotype, which had no statistically significant differences (p=0.72). Sclerosis was more common in children with Shock-like phenotype (93% versus 65% in Kawasaki-like, p=0.05). The abdominal ultrasound showed an increase in liver size in 62% of children with shock-like phenotype and 44% with Kawasaki-like, but there were no statistical differences (p=0.35). Neurological symptoms, such as headache and hypothyroidism, were reported in 67% of children with Shock-like phenotype, while in the group of Kawasaki-like phenotype this figure was 17% (p=0.003). Respiratory system lesions, including respiratory failure and pneumonia, were reported in 67% of children with Shock-like phenotype and 35% with Kawasaki-like (p=0.04). Cardiovascular system lesions, including myocarditis and pericarditis, were also more frequent in children with Shock-like phenotype: myocarditis was reported in 80% of this group compared to 25% in the Kawasaki-like phenotype group (p<0.0001).

Conclusion. The results of the study revealed significant differences in the clinical course between the MIS-C phenotypes, which is of great importance for the diagnosis and treatment of this condition.

Keywords: multisystemic inflammatory syndrome, children, coronavirus infection, SARS-CoV-2, Kawasaki disease, Shock-like phenotype MIS-C, Kawasaki-like phenotype MIS-C

■ ВВЕДЕНИЕ

Эволюция научных знаний о мультисистемном воспалительном синдроме у детей (MIS-C) продолжает менять наше восприятие этого состояния. Этот синдром, определяемый CDC и ВОЗ, характеризуется сочетанием нескольких факторов: конкретным возрастом пациента, наличием лихорадки, лабораторными показателями воспаления и мультисистемным поражением (≥2 органов), а также связью с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) [1].

MIS-C представляет собой серьезное, но относительно редкое осложнение, возникающее после заражения SARS-CoV-2. Исследования, проведенные в Дании, Германии и США, показывают, что риск развития MIS-C составляет 1:3000–4000 среди детского населения. Интересно, что частота этого синдрома варьируется в зависимости от расовой принадлежности: у афроамериканцев, испаноязычных и латиноамериканцев она выше, чем у европейцев, а также у детей с островов Азии или Тихого океана [2, 3].

Недавно в медицинской литературе возникло новое понятие – мультисистемный воспалительный синдром новорожденных (MIS-N). Этот синдром развивается у новорожденных, чьи матери перенесли SARS-CoV-2 во время беременности. MIS-N проявляется повышенным уровнем маркеров воспаления и поражением различных систем органов, особенно сердечно-сосудистой. При этом у новорожденных могут быть положительные тесты на иммуноглобулины класса G (IgG) к SARS-CoV-2. Однако отсутствие повышенного уровня IgM не исключает острую инфекцию, особенно у недоношенных детей, чья иммунная система может быть недостаточно развита для выработки IgM-ответа [4, 5].

Критерии диагностики MIS-N все еще находятся в стадии разработки, и пока отсутствуют единые протоколы терапии, что связано с риском развития некротического энтероколита при введении внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [6].

Патогенез MIS-C и MIS-N остается загадкой, но предполагается, что центральную роль играет иммунологическая дисрегуляция, приводящая к цитокиновому шторму на фоне генетической предрасположенности [7, 8]. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых клинических исследований, что приводит к разнообразию терапевтических подходов по всему миру. Тем не менее опыт лечения болезни Кавасаки (БК) стал основой для разработки клинических протоколов для управления MIS-C.

Иммуносупрессия является ключевым аспектом лечения, и рекомендации по терапии поддерживают поэтапный подход к иммуносупрессирующей терапии. В качестве первой линии терапии рекомендуется использование ВВИГ и/или кортикостероидов [9, 10]. Глюкокортикоиды эффективнее применять в малых дозах для пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания, а в больших дозах – для тех, кто не реагирует на стандартное лечение. Биологические препараты, такие как анакинра, тоцилизумаб или инфликсимаб, также активно используются в качестве дополнительной терапии для пациентов, не поддающихся первичной терапии [11]. По мнению экспертов, все дети, соответствующие критериям CDC и ВОЗ для диагностики MIS-C, должны быть госпитализированы с возможностью перевода в отделение интенсивной терапии. Поддерживающая терапия зависит от тяжести симптомов; пациенты с сердечно-сосудистыми и дыхательными нарушениями или шоком могут потребовать объемной нагрузки, инотропной поддержки и искусственной вентиляции легких, помимо стандартного лечения [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности течения шок-подобного и Кавасаки-подобного фенотипов мультисистемного воспалительного синдрома.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все наблюдаемые пациенты детского возраста находились на стационарном лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска, Республика Беларусь, с мая 2020 по апрель 2023 года. Дети не имели значимой сопутствующей патологии. Анализируемая группа пациентов включала 75 детей с MIS-C, которые получали комбинированную терапию ВВИГ и малыми дозами глюкокортикостероидов (2 мг/кг в 2 введения). За период эпидемии COVID-19 диагноз «мультисистемный воспалительный синдром» (MIS-C), ассоциированный с COVID-19, устанавливался согласно критериям CDC и ВОЗ 2020 и 2022 годов.

В зависимости от фенотипа MIS-C выделены 2 группы детей: с шок-подобным фенотипом (с наличием сепсис-шока) – 15/75 (20%; 95% ДИ 12,5%; 30,4%) и с Кавасаки-подобным фенотипом (без признаков сепсис-шока) – 60/75 (80%; 95% ДИ 69,6%; 87,5%). В нашем исследовании статистически значимо ($p<0,001$) чаще наблюдался Кавасаки-подобный фенотип MIS-C.

Критерием наличия у ребенка шок-подобного фенотипа MIS-C являлись признаки шока [13]. Кавасаки-подобный фенотип заболевания MIS-C был установлен согласно классическим клиническим критериям болезни Кавасаки, определенным комитетом

по ревматизму, эндокардиту и болезни Кавасаки при Американской ассоциации болезней сердца 1990 года [14].

Пациентам проводились следующие исследования: общий анализ крови с определением 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, D-димеров; показатели 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 нуклеиновых кислот вирусов гриппа, ВЭБ, ЦМВ, В19, энтеровирусов и других инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); экспресс-определение антигена вируса гриппа и антител IgM и IgG к SARS-CoV-2.

Тестирование на патогенные бактерии проводилось общепринятыми бактериологическими методами и с использованием ПЦР. Клиническим материалом для перечисленных исследований являлись биологические образцы из слизистой носоглотки, крови и, при необходимости, спинномозговой жидкости.

Статистические методы обработки результатов. На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. По результатам предварительного анализа в расчетах использовались непараметрические методы описательной статистики. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде median [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей между 3 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 $p<0,05$ [15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оказание медицинской помощи детям с MIS-C определяется тяжестью заболевания, риском осложнений и адекватностью последующего наблюдения. Все дети, соответствующие определению случая MIS-C, должны быть госпитализированы, так как они имеют мультисистемное поражение и среднетяжелое или тяжелое течение заболевания. Госпитализация также требуется для детей с подозрением на MIS-C, даже если их симптомы изначально относительно легкие, например отсутствие гемодинамической нестабильности. Это связано с тем, что у детей с MIS-C часто наблюдается ухудшение клинического состояния по мере прогрессирования заболевания [1].

Сопутствующие заболевания, такие как иммунодефицит, сердечные или легочные заболевания, должны учитываться при принятии решения о необходимости поддерживающей терапии и лечения. Госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) определяется тяжестью заболевания: гемодинамическая нестабильность (шок, аритмия), нарушение дыхания или другие потенциально опасные для жизни осложнения. В доступной серии исследований примерно в 60–80% случаев требовалась госпитализация в ОИТ, но цифры могут меняться по мере выявления более легких случаев [12]. В нашем исследовании все дети с MIS-C, независимо от фенотипа, получали лечение в ОИТ.

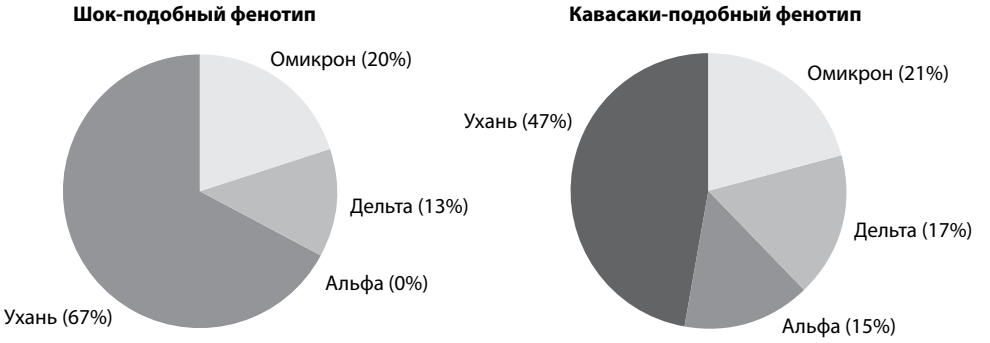
Анализ эпидемиологических показателей у детей с MIS-C с шок-подобным и Кавасаки-подобным фенотипами показал, что, независимо от циркуляции штамма SARS-CoV-2, статистически значимо чаще (p<0,001) встречался Кавасаки-подобный фенотип MIS-C (см. рисунок). В период циркуляции штамма «Ухань» этот фенотип наблюдался у 28/38 пациентов (74%; 95% ДИ 58%; 85%; p<0,001), в период циркуляции штамма «Альфа» – у всех 9/9 (100%; 95% ДИ 70%; 100%; p<0,001), при циркуляции «Дельта» – у 10/12 (83%; 95% ДИ 55%; 96%) и при циркуляции «Омикрон» – у 13/16 (81%; 95% ДИ 57%; 93%; p<0,001).

Среди пациентов с шок-подобным фенотипом наибольшее количество детей поступило в период циркуляции штамма «Ухань» – 10/15 (67%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%). Во время циркуляции штамма «Альфа» не было диагностировано ни одного пациента, при циркуляции «Дельта» – 2/15 (13%; 95% ДИ 3,7%; 37,9%; p<0,001) и при циркуляции «Омикрон» – 3/16 (20%; 95% ДИ 7%; 45,2% ; p=0,01).

Отмечено, что шок-подобный фенотип диагностировался статистически значимо чаще в период циркуляции штамма «Ухань», чем при циркуляции штаммов «Дельта» (p<0,001), «Омикрон» (p=0,01) и «Альфа» (p<0,001).

Средний возраст детей с шок-подобным фенотипом (группа 1) составил 7 лет (95% ДИ 5; 11), что на 2 года меньше, чем у детей группы 2, у которых средний возраст составил 9 лет (95% ДИ 7; 10). Различия в возрасте статистически не значимы (p=0,46).

По гендерной структуре между группами не выявлено статистически значимых различий (p=0,99). В группе 1 мальчиков было 10/15 (67%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%), а в группе 2 – 41/60 (68%; 95% ДИ 55,8%; 78,7%). Девочки в группе 1 составили 5/15



Частота встречаемости шок-подобного и Кавасаки-подобного фенотипов MIS-C в зависимости от циркулирующего штамма коронавируса
Frequency of occurrence of Shock-like and Kawasaki-like phenotype MIS-C depending on the circulating strain of coronavirus

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

(33%; 95% ДИ 15,2%; 58,3%; p=0,07), в то время как в группе 2 их было 19/60 (32%; 95% ДИ 21,3%; 44,2%). Однако во второй группе статистически значимо преобладали пациенты мужского пола: 41/60 (68%; 95% ДИ 55,8%; 78,7%; p<0,001) по сравнению с пациентами женского пола (19/60, 32%; 95% ДИ 21,3%; 44,2%). В группе 1 различий по гендерной структуре не выявлено: 10/15 (67%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%) мальчиков и 5/15 (33%; 95% ДИ 15,2%; 58,3%) девочек.

Дети с шок-подобным фенотипом статистически значимо (p=0,03) находились на амбулаторном лечении на 1 день дольше, чем дети с Кавасаки-подобным фенотипом: 5 дней (95% ДИ 4; 6) против 4 дней (95% ДИ 3; 4) соответственно. У всех детей, независимо от фенотипа MIS-C, наблюдался гипертермический синдром с подъемом температуры до фебрильных цифр, что согласуется с рядом исследований. В одном из них, включавшем 186 пациентов, у 10% лихорадка длилась 3 дня, у 12% – 4 дня, а у 78% – 5 и более дней [13].

Наиболее характерными внешними признаками заболевания были сыпь, склерит и хейлит. На 2–4-й день болезни мы наблюдали появление крупно- или мелкопятнистой сыпи, склонной к слиянию; мелкоточечная и геморрагическая сыпь встречалась реже и не имела типичных мест локализации, наблюдаясь одинаково часто, независимо от фенотипа: у 13/15 (87%; 95% ДИ 62,1%; 96,3%) и у 48/60 (80%; 95% ДИ 68,2%; 88,2%) соответственно (p=0,72). Склерит и хейлит обычно наблюдались у пациентов на 2–3-и сутки заболевания. Склерит выявлялся статистически значимо чаще у детей с шок-подобным фенотипом: у 14/15 (93%; 95% ДИ 70,2%; 98,8%) – по сравнению с Кавасаки-подобным фенотипом, где он наблюдался у 39/60 (65%; 95% ДИ 52,4%; 75,8%) (p=0,05). Хейлит встречался одинаково часто в обеих группах: 9/15 (60%; 95% ДИ 35,7%; 80,2%) и 40/60 (67%; 95% ДИ 54,1%; 77,3%) соответственно (p=0,76).

Отечный синдром проявлялся отеками лица, кистей и стоп и в нашем исследовании статистически чаще наблюдался у детей 1-й группы – у 12/15 (80%; 95% ДИ 54,8%; 93%) – по сравнению со 2-й группой, где он наблюдался у 21/60 (35%; 95% ДИ 24,2%; 47,6%) (p=0,003).

Поражение желудочно-кишечного тракта проявлялось болевым синдромом, послаблением стула, рвотой и отказом от еды и питья, встречаясь одинаково часто, независимо от фенотипа MIS-C: 9/15 (60%; 95% ДИ 35,7%; 80,2%) и 37/60 (62%; 95% ДИ 49%; 72,9%) детей соответственно (p=0,99). По данным литературы, желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, рвота, диарея) особенно распространены и выражены, а у некоторых детей проявления напоминают аппендицит [16].

УЗИ органов брюшной полости было проведено 13 пациентам из 1-й группы и 46 пациентам из 2-й группы. Установлено, что увеличение линейных размеров печени (8/13 (62%; 95% ДИ 35,5%; 82,3%)) и асцит (жидкость в небольшом количестве) (8/13 (62%; 95% ДИ 35,5%; 82,3%)) чаще выявлялись у детей 1-й группы, в отличие от 2-й группы: 20/46 (44%; 95% ДИ 30,2%; 57,8%) и 20/46 (44%; 95% ДИ 30,2%; 57,8%) соответственно, однако статистической разницы не выявлено (p=0,35). Увеличение линейных размеров селезенки статистически чаще регистрировалось у детей 1-й группы – у 12/13 (92%; 95% ДИ 66,7%; 98,6%) – по сравнению со 2-й группой, где оно наблюдалось у 31/51 (61%; 95% ДИ 15,5%; 38,9%) ребенка (p=0,05). По данным УЗИ, линейные размеры почек статистически значимо (p=0,01) были увеличены у детей с шок-подобным фенотипом – 10/13 (77%; 95% ДИ 49,7%; 91,8%) – по сравнению с Кавасаки-подобным фенотипом: 19/51 (37%; 95% ДИ 25,3%; 51%) ребенка.

Нарушения со стороны нервной системы, такие как головная боль, гиперестезии, галлюцинации и светобоязнь, статистически значимо чаще были характерны для пациентов 1-й группы – 10/15 (67%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%) – по сравнению со 2-й группой: 10/60 (17%; 95% ДИ 9,3%; 28%) (p=0,003). По данным литературы, нейрокогнитивные симптомы распространены и включают головную боль, летаргию, спутанность сознания или раздражительность; у меньшинства пациентов могут наблюдаться более серьезные неврологические проявления, включая энцефалопатию, судороги, кому, инсульт, менингоэнцефалит, мышечную слабость и признаки поражения ствола мозга и/или мозжечка [17]. В исследовании, включавшем 616 пациентов с MIS-C, 20% имели документированные неврологические нарушения. Угрожающие жизни неврологические состояния наблюдались 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).

Поражение респираторной системы зарегистрировано статистически значимо чаще у детей 1-й группы – 10/15 (67%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%) – по сравнению со 2-й группой: 21/60 (35%; 95% ДИ 24,2%; 47,6%) (p=0,04) – и проявлялось наличием дыхательной недостаточности и пневмонии, интерстициальными изменениями по данным рентгенографии или КТ органов грудной клетки. Респираторные симптомы, такие как тахипноэ и затрудненное дыхание, могут быть вызваны шоком или кардиогенным отеком легких. Кашель встречается редко. Хотя некоторым детям требуется дополнительный кислород или вентиляция с положительным давлением для стабилизации сердечно-сосудистой системы, тяжелое поражение легких (например, острый респираторный дистресс-синдром) не является столь выраженным признаком MIS-C.

Поражение сердечно-сосудистой системы статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы и является одной из основных причин, обуславливающих тяжесть состояния. Миокардит, перикардит и коронарит в 1-й группе зарегистрированы у 12/15 (80%; 95% ДИ 54,8%; 93%), 10/15 (67%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%) и 10/15 (67%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%) соответственно, что статистически значимо чаще (p=0,0001, 0,0002, 0,02) по сравнению с пациентами 2-й группы: 15/60 (25%; 95% ДИ 15,8%; 37,2%), 9/60 (15%; 95% ДИ 8,1%; 26,1%) и 19/60 (32%; 95% ДИ 21,3%; 44,2%) соответственно. Статистически значимой разницы (p=0,24) в частоте дисфункции левого желудочка сердца между 2 группами не установлено, хотя она чаще наблюдалась у детей 1-й группы – 11/15 (73%; 95% ДИ 41,7%; 84,8%) – по сравнению с пациентами 2-й группы: 32/60 (53%; 95% ДИ 40,9%; 65,4%). Снижение фракции выброса и укорочение статистически значимо преобладали у пациентов в 1-й группе (p=0,0003, 0,02 соответственно) (см. таблицу).

Поражение сердца является распространенным признаком у пациентов с MIS-C. В нескольких крупных исследованиях примерно у 30–40% детей наблюдалась сниженная функция левого желудочка (ЛЖ), а у 8–24% – аномалии коронарных артерий (КА) [10, 13]. Эти исследования включали не только пациентов с тяжелым MIS-C, но и более легкие случаи. Исследования, включающие только тяжелых пациентов, сообщали о значительно более высоких показателях снижения функции ЛЖ от 50 до 60% и аномалий КА от 20 до 50% [18, 19]. Поражение сердца является ключевой особенностью, которая помогает отличить MIS-C от тяжелого острого COVID-19. В исследовании, включавшем 503 пациента с MIS-C, которым была проведена эхокардиография,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Эпидемиологические, клинические и инструментальные показатели у детей с шок-подобным и Кавасаки-подобным фенотипами MIS-C
Epidemiological, clinical and instrumental indicators in children with Shock-like and Kawasaki-like phenotype MIS-C

Признак	Фенотип		p-value
	Группа 1 (n=15) Шок-подобный фенотип	Группа 2 (n=60) Кавасаки-подобный фенотип	
Штамм SARS-CoV-2: – «Ухань» (n=38) – «Альфа» (n=9) – «Дельта» (n=12) – «Омикрон» (n=16)	 10/38 (26%) 0/9 (0%) 2/12 (17%) 3/16 (15%)	 28/38 (74%) 9/9 (100%) 10/12 (83%) 13/16 (81%)	<0,001
Пол ребенка: – мужской – женский	 10 (67%) 5 (33%)	 41 (68%) 19 (32%)	0,99
Средний возраст, лет	7 (95% ДИ 5; 11)	9 (95% ДИ 7; 10)	0,46
Амбулаторный этап, дни	5 (95% ДИ 4; 6)	4 (95% ДИ 3; 4)	0,03
Клинические признаки: – склерит – хейлит – сыпь – отечный синдром	 14 (93%) 9 (60%) 13 (87%) 12 (80%)	 39 (65%) 40 (67%) 48 (80%) 21 (35%)	 0,05 0,76 0,72 0,003
Поражение ЖКТ	9 (60%)	37 (61,6%)	0,99
Поражение ЦНС	10 (67%)	10 (17%)	0,003
Респираторная система: – пневмония / интерстициальные изменения в легких – плеврит	 10 (67%) 7 (47%)	 21 (35%) 28 (47%)	 0,04 0,99
Сердечно-сосудистая система: – миокардит – перикардит – коронарит – дисфункция ЛЖ – снижение фракции выброса – снижение фракции укорочения	 12 (80%) 10 (67%) 10 (67%) 11 (73%) 10/14 (71%) 8/14 (57%)	 15 (25%) 9 (15%) 19 (32%) 32 (53%) 9/51 (17%) 11/51 (22%)	 0,0001 0,0002 0,02 0,24 0,003 0,02
Мочевыделительная система: – увеличение размеров почек	 10/13 (77%)	 19/51 (37%)	 0,01

у 34% была снижена фракция выброса ЛЖ, а у 13% выявлены аневризмы КА [20]. Среди пациентов с пониженной функцией ЛЖ чаще наблюдалось легкое снижение функции (55%), умеренное – у 23% и сильно сниженная функция – у 22%. Большинство аневризм КА (93%) были легкими, у 7% – умеренными, но не диагностировано ни в одном случае гигантских аневризм КА. У 91% пациентов функция ЛЖ нормализовалась в течение 30 дней, и почти у всех пациентов с доступными данными 90-дневного наблюдения фракция выброса ЛЖ была в пределах нормы. Результаты для аневризм КА были аналогичными: более чем у 3/4 пораженных пациентов они регрессировали до нормы (Z-оценка <2,5) в течение 30 дней и у всех пациентов с доступными данными

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

90-дневного наблюдения. В другом исследовании, описывающем результаты эхокардиографии у 286 детей с MIS-C, у 34% отмечалось снижение фракции выброса ЛЖ, у 42% – легкая или умеренная митральная регургитация, у 6% – легкая или умеренная трикуспидальная регургитация и у 28% выявлены перикардиальные выпоты.

Магнитно-резонансная томография сердца была проведена 42 пациентам и выявила признаки отека миокарда (т. е. гиперинтенсивность T2) у 1/3 обследованных пациентов. Очевидно, что существует широкий спектр тяжести заболевания. Первоначальные небольшие серии случаев в основном сообщали о тяжелом спектре поражений, что привело к высокой частоте шока, поражения миокарда и дыхательной недостаточности.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование подчеркивает важность госпитализации и тщательного наблюдения за детьми с MIS-C, учитывая риск осложнений и тяжесть заболевания. Кавасаки-подобный фенотип наблюдается чаще, чем шок-подобный, и требует особого внимания. Клинические проявления варьируются, но гипертермический синдром, сыпь и неврологические симптомы являются общими для всех пациентов. УЗИ и другие исследовательские методы помогают выявить сопутствующие патологии, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению и наблюдению за детьми с MIS-C. Своевременное выявление и адекватная терапия могут значительно улучшить прогноз для пациентов.

■ ВЫВОДЫ

1. Все дети с диагнозом MIS-C требуют госпитализации из-за мультисистемного поражения и риска осложнений, даже если их первоначальные симптомы легкие. Это связано с возможным ухудшением состояния по мере прогрессирования заболевания.
2. В исследовании выявлено, что Кавасаки-подобный фенотип встречается статистически значимо чаще, чем шок-подобный, независимо от циркулирующего штамма SARS-CoV-2. Наибольшее количество случаев Кавасаки-подобного фенотипа зарегистрировано во время циркуляции штамма «Ухань».
3. Средний возраст детей с шок-подобным фенотипом составляет 7 лет, что на 2 года меньше, чем у детей с Кавасаки-подобным фенотипом. Гендерные различия между группами не выявлены, хотя во второй группе преобладали мальчики.
4. Гипертермический синдром, сыпь, склерит и хейлит являются наиболее характерными симптомами. Отечный синдром и поражения желудочно-кишечного тракта также наблюдаются, но не имеют значительных отличий между фенотипами. Дети с шок-подобным фенотипом находились на амбулаторном лечении на 1 день дольше, чем дети с Кавасаки-подобным фенотипом.
5. УЗИ органов брюшной полости показало увеличение размеров печени и селезенки, чаще у детей с шок-подобным фенотипом. Неврологические симптомы, такие как головная боль и гиперестезия, также были статистически значимо более распространены у этой группы пациентов. Поражение респираторной системы и сердечно-сосудистой системы было зарегистрировано значительно чаще у детей с шок-подобным фенотипом. Миокардит и перикардит являются основными осложнениями, требующими внимания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Romanova O., Kolomiets N., Savitski D., et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children amid the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2022;10(4):451. doi: 10.34883/PI.2022.10.4.001
2. Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. May 4, 2020 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 Russ.). doi: 10.34883/PI.2020.8.3.001
4. De Rose D.U., Pugnaloni F., Calì M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection (MIS-N) and in neonates and infants younger than 6 months with acquired COVID-19 (MIS-C): a systematic review. *Viruses*. 2022;14(4).
5. Molloy E.J., Nakra N., Gale C., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatr Res.* 2023;93(6):1499–508. doi: 10.1038/s41390-022-02263-w
6. Figueras-Aloy J., Rodriguez-Miguelez J.M., Iriondo-Sanz M., et al. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics*. 2010;125(1):139–44. doi: 10.1542/peds.2009-0676
7. Rivas M.N., Porritt R.A., Cheng M.H., et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a novel disease that mimics toxic shock syndrome-the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):57–9. doi: 10.1016/j.jaci. 2020. 10. 008
8. Kabeerdoss J., Pilania R.K., Karkhele R., et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):4119–32. doi: 10.1007/s00296- 020- 04749-4.9
9. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., et al. Kawasaki-like multisystem in flammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094
10. Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276–88. doi: 10.1016/S1473- 3099(20) 30651-4
11. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):e13–29.
12. Fernandes D.M., Oliveira C.R., Guerguis S., et al. Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clinical syndromes and predictors of disease severity in hospitalized children and youth. *J Pediatr.* 2021;230:23-31.e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016
13. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
14. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. American health Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. *Am. J. Dis. Child*. 1990;144:1218–1219.
15. Krasko O.V. (2014) *Statistical analysis of data in medical research: in 2 parts. Part I.* Minsk: Moscow State University of Economics and Management.
16. Sayed I.A., Bhalala U., Strom L., et al. Gastrointestinal Manifestations in Hospitalized Children With Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Condition: An Analysis of the VIRUS COVID-19 Registry. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41:751.23. doi: 10.1097/INF.0000000000003589
17. 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;78:536. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504
18. Abdel-Haq N., Asmar B.I., Deza Leon M.P., et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021;180:1581.
19. Bowen A., Miller A.D., Zambrano L.D., et al. Demographic and Clinical Factors Associated With Death Among Persons <21 Years Old With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-March 2021. *Open Forum Infect Dis.* 2021;388.
20. Son M.B.F., Newburger J.W., Randolph A.G. Therapy for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Reply. *N Engl J Med*. 2021;385:e42.

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.032
УДК 615.371:616.831.9-002:616.98:578(476)-053.2

Матвеев В.А.[1], Ластовка И.Н.[2] ✉
[1] Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Рациональная организация вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Матвеев В.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Ластовка И.Н.

Подана: 01.12.2025
Принята: 16.02.2026
Контакты: lastauka@mail.ru

Резюме

В группе из 155 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет были изучены предикторы развития молниеносной формы менингококковой инфекции (ММИ), с которой были связаны 89,9% летальных исходов заболевания. Наиболее значимым из таких факторов оказалась тимомегалия (ТМ), особенно II–III степени, диагностируемая при патологоанатомическом вскрытии и (или) по данным УЗИ. Шанс развития ММИ в подобной ситуации возрастал более чем в 103–120 раз в сравнении с детьми с нормальной вилочковой железой. Критерий правомерен до 3 лет. Для пациентов старше 1 года определенное значение имело превышение массы тела 75-го центиля для своего возраста: OR=4,202. Мужской пол с развитием ММИ связан не был. На основании этого предложен выборочный подход при вакцинопрофилактике МИ у детей. В первые 3 года жизни вакцинация показана в первую очередь лицам с ТМ II–III степени по данным УЗИ. Оптимальные сроки для проведения указанного исследования: 3 мес., 6 мес. и 12 мес. жизни. У детей старше 1 года аналогичным, хотя и гораздо менее надежным критерием является масса тела, превышающая 75-й центиль для своего возраста. В целом вакцинация должна быть начата как можно раньше, так как более 10% и 30% детей умирают от ММИ уже к 4-му и 7-му мес. жизни соответственно.
Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококкемия, вакцинация, дети, тимомегалия

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Matveev V.[1], Lastauka I.[2] ✉
[1] Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Rational Organization of Vaccination Prevention of Meningococcal Infection in Children in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: concept and research design, data analysis, text writing, editing – Matveev V.; concept and research design, data collecting, editing – Lastauka I.

Submitted: 01.12.2025
Accepted: 16.02.2026
Contacts: lastauka@mail.ru

Abstract

Predictors of the development of fulminant meningococcal disease (FMD), which was associated with 89.9% of the fatal outcomes we observed, were studied in a group of 155 children aged 1 month to 18 years. The most significant of these factors was thymomegaly (TM), especially grades II–III, diagnosed at autopsy and/or ultrasound. The odds of developing FMD in this situation increased more than 103–120-fold compared to children with a normal thymus gland. The criterion is valid until the age of 3 years. For patients over 1 year of age, body weight exceeding the 75th centile for their age was significantly associated with an OR of 4.202. Male gender was not associated with the development of FMD. Based on this, a selective approach to FMD vaccination in children has been proposed. During the first three years of life, vaccination is first of all indicated for individuals with grades II–III TM based on ultrasound data. The optimal time for this examination is 3, 6, and 12 months of age. For children over one year of age, a body weight above the 75th percentile for their age is a similar, albeit much less reliable, criterion. In general, vaccination should be started as early as possible, as more than 10% and 30% of children die from FMD by 4 and 7 months of age, respectively.
Keywords: meningococcal infection, meningococcemia, vaccination, children, thymomegaly

■ ВВЕДЕНИЕ

Менингококковая инфекция (МИ) широко распространена в большинстве стран мира, в том числе в Республике Беларусь [1]. Однако у большинства зараженных она протекает в виде бессимптомного носительства или легкого назофарингита [2, 3]. Представляющие угрозу жизни генерализованные формы МИ (ГФМИ) составляют менее 0,1% от числа инфицированных, летальные случаи встречаются еще реже [1–4]. В такой ситуации вакцинация всего населения, даже только детского, представляет собой избыточное по сложности исполнения и финансовым затратам мероприятие.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

В сложившейся ситуации более рациональной является защита не всего потенциально восприимчивого населения, а только тех лиц, заболевание у которых с высокой степенью вероятности может закончиться летально. При этом в первую очередь необходима профилактика особо неблагоприятной молниеносной МИ (ММИ), терапевтические возможности при которой крайне ограничены. Именно в связи с этим летальность от ГФМИ, несмотря на успехи реаниматологии и интенсивной терапии, как в Республике Беларусь, так и большинстве других стран мира в течение десятилетий фактически не меняется, колеблясь вокруг цифры 10% [1, 3, 5, 6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании сравнительной оценки факторов прогнозирования развития молниеносной формы менингококковой инфекции у детей выявить группы лиц, особенно нуждающихся в вакцинации от менингококковой инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи была сформирована группа детей с ГФМИ, в которую вошли 155 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Диагноз устанавливали на основании типичной клинической картины. У 45 (29,0%) пациентов менингококки различных серологических групп были выявлены при исследовании клинического или патологоанатомического материала: N. meningitidis группы B – у 30, группы A – у 1, группы C – у 6, нетипируемые – у 7, полиагглютинабельная – у 1 ребенка. Еще у 26 (16,8%) детей Грам (–) диплококк был обнаружен в СМЖ и (или) крови при бактериоскопии. Весь набор материала осуществлялся на территории Республики Беларусь с 2002 по 2025 г.

У 71 ребенка была диагностирована ММИ: у всех заболевание закончилось летально. Критериями установления указанного диагноза были: наличие «чистой» (без менингита) менингококкемии, развитие септического шока в первые сутки заболевания, наличие кровоизлияний в надпочечники, смерть в течение 24–36 (48) часов от начала процесса. У остальных 84 пациентов отмечались другие ГФМИ: гнойный менингит – у 6, смешанная форма – у 38, менингококкемия – у 40. В этой группе умерло 8 детей, в том числе 3 от гнойного менингита/менингоэнцефалита, 5 – от поздних осложнений менингококкемии.

Для прогнозирования развития ММИ был рассмотрен ряд предикторов, ранее связываемых с возникновением данной формы заболевания: мужской пол, избыточная масса тела, а также наличие тимомегалии (ТМ) [2, 7, 8]. ТМ и ее степень у умерших устанавливали в ходе патологоанатомического исследования, у 3 детей – по данным прижизненного УЗИ. У выживших вилочковую железу оценивали при УЗИ [9]. Во всех случаях рассчитывали тимический индекс (ТИ), представляющий собой отношение массы вилочковой железы к массе тела ребенка. Последующую оценку осуществляли на основании разработанных ранее центильных таблиц [9].

Далее на основании полученных данных были сформулированы предложения по выборочной вакцинации, направленные на предотвращение развития ММИ.

Все фактические данные для подтверждения правильности получаемых заключений и выводов обрабатывались статистически с использованием пакета программ Statistica 10.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в изученной группе из 155 детей с МИ заболевание закончилось неблагоприятно у 79 (50,9%), при этом на ММИ пришелся 71 летальный исход (89,9%).

Результаты исследования прогностического значения пола ребенка для развития ММИ представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, среди пациентов с ММИ несколько преобладали мальчики, однако существенно только в возрасте до 1 г. (p<0,04). При прочих формах ГФМИ указанная тенденция также присутствовала, но была гораздо менее выраженной (p>0,05), а после 1 г. фактически исчезала. В связи с этим при анализе всей группы связь частоты развития ММИ и мужского пола ребенка оказалась несущественной: коэффициент Спирмена (r) = 0,04 (p=0,6), в том числе <1 г.: r=0,06 (P=,57), >1 г.: r=0,006 (p=0,96). Значение массы тела как прогностического фактора развития ММИ представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, дети с ММИ, в отличие от других форм ГФМИ, чаще имели массу тела >75-го центиля, чем <25-го центиля (p<0,001). При этом склонность к большей массе тела у них была исключительно за счет детей >1 г. (p<0,001): интервал <3 – 25-го центиля встречался значимо реже (p<0,02), превышающий 75-й центиль – чаще (p<0,02), в сравнении с младшими. Коэффициент корреляции Спирмена между массой тела и развитием ММИ составил в целом r=0,15 (p=0,07): связь положительная слабая. Для детей <1 г. подобная связь отсутствовала: r=0,013 (p 0,89), >1 г. – расценена как умеренная положительная: r=0,34 (p=0,007). Значение ТМ в качестве прогностического фактора развития ММИ представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, ТМ значительно чаще встречалась у детей с ММИ в сравнении с пациентами с другими ГФМИ. Это касалось всех исследованных возрастных подгрупп (p<0,001–0,005). Коэффициент корреляции Спирмена для связи ММИ и ТМ в целом составил r=0,76 (высокая положительная связь, p<0,001), для ТМ II–III ст. – r=0,69 (близкая к высокой положительная связь, p<0,001).

Далее были рассчитаны сравнительные шансы развития ММИ в зависимости от наличия у детей отдельных анализируемых клинических факторов. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 1
Сравнительная частота развития молниеносной формы менингококковой инфекции у мальчиков и девочек
Table 1
Comparative incidence of fulminant meningococcal infection in boys and girls

Группы обследованных	Клинические группы	
	Пациенты с молниеносной формой МИ, n=71	Пациенты с другими формами генерализованной МИ, n=84
Мальчики <1 года (г.)	28 (39,4%)	27 (32,1%)
Мальчики >1 г.	13 (18,3%)	18 (21,5%)
Мальчики (всего)	41 (57,7%)	45 (53,6%)
Девочки <1 г.	18 (25,4%)	22 (26,2%)
Девочки >1 г.	12 (16,9%)	17 (20,2%)
Девочки (всего)	30 (42,3%)	39 (46,4%)
P	P1–4<0,04	P>0,05

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Связь избыточной массы тела с частотой развития молниеносной формы заболевания у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции
Table 2
The relationship between excess body weight and the incidence of fulminant disease in children with generalized forms of meningococcal infection

Клинические группы	Центильные интервалы							P*
	<3%	3–10%	10–25%	25–75%	75–90%	90–97%	>97%	
1. Пациенты с ММИ, n=71	2 (2,8%)	6 (8,5%)	5 (7,0%)	25 (35,2%)	8 (11,3%)	14 (19,7%)	11 (15,5%)	<0,001
а) <1 г., n=44	2 (4,5%)	6 (13,6%)	5 (11,4%)	17 (38,6%)	2 (4,5%)	7 (15,9%)	5 (11,4%)	>0,05
б) >1 г., n=27	0	0	0	8 (29,6%)	6 (22,2%)	7 (26%)	6 (22,2%)	<0,001
2. Пациенты с другими ГФМИ, n=84	2 (2,4%)	9 (10,7%)	8 (9,5%)	38 (45,2%)	10 (11,9%)	13 (15,5%)	4 (4,8%)	>0,05
а) <1 г., n=48	1 (2,1%)	7 (14,5%)	4 (8,3%)	22 (45,9)	5 (10,4%)	7 (14,6%)	2 (4,2%)	>0,05
б) >1 г., n=36	1 (2,8%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	16 (44,4%)	5 (13,8%)	6 (16,7%)	2 (5,6%)	>0,05
P	P_{1-2}>0,05 P_{1a-2a}>0,05 P_{16-26}<0,02				P_{1-2}>0,05 P_{1a-2a}>0,05 P_{16-26}<0,02			

Примечание: * значимость различий при сравнении числа лиц с недостаточной (<25-го центиля) и избыточной (>75-го центиля) массой тела.

Как видно из табл. 4, наибольшее значение для прогнозирования развития ММИ имела ТМ, особенно II–III степени: шанс возникновения указанной формы заболевания возрастал в 120 раз в сравнении с детьми, имеющими нормальную вилочковую железу. Критерий правомерен для детей в возрасте до 3 лет. Гораздо меньшее значение имела избыточная масса тела, причем только для лиц >1 г.: OR=4,202. При этом поскольку CI 95% в обоих случаях переходит через 1, связь указанных состояний и развития ММИ является статистически значимой (p<0,05).

Таблица 3
Частота тимомегалии у детей с молниеносной и другими генерализованными формами менингококковой инфекции
Table 3
Incidence of thymomegaly in children with fulminant and other generalized forms of meningococcal disease

Клинические группы	Тимический индекс	Возраст обследованных				Итого
		а) 1–3 мес.	б) 4–6 мес.	в) 7–12 мес.	г) 13–36 мес.	
Пациенты с ММИ, n=70	1. Норма*	1 (11,1%)	2 (14,3%)	4 (17,4%)	6 (28,0%)	13 (22,5%)
	2. ТМ II–III	8 (88,9%)	11 (78,8%)	15 (65,2%)	16 (60,0%)	50 (71,8%)
	3. ТМ всего	8 (88,9%)	12 (85,7%)	19 (82,6%)	18 (72,0%)	57 (77,5%)
Пациенты с другими ГФМИ, n=49**	4. Норма*	9 (100%)	9 (100%)	14 (87,5%)	15 (100%)	47 (95,9%)
	5. ТМ II–III	0	0	1 (6,3%)	0	1 (2,1%)
	6. ТМ всего	0	0	2 (12,5%)	0	2 (4,1%)
Достоверность различий		P_{1-4}<0,001 P_{2-5}<0,001 P_{3-6}<0,001	P_{1-4}<0,001 P_{2-5}<0,001 P_{3-6}<0,001	P_{1-4}<0,001 P_{2-5}<0,001 P_{3-6}<0,001	P_{1-4}<0,001 P_{2-5}<0,001 P_{3-6}<0,001	P_{1-4}<0,001 P_{2-5}<0,001 P_{3-6}<0,001

Примечания: * у 2 детей в группе ММИ и 1 – в группе других ГФМИ вилочковая железа была уменьшена: ТИ <25-го центиля; ** в анализ взяты не все пациенты, так как исследование тимуса методом УЗИ осуществлялось только у части детей, а 1 пациент с ММИ был старше 36 мес. и тимус у него не изучался.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 4
Относительные шансы развития молниеносной формы менингококковой инфекции у детей при наличии различных клинических факторов
Table 4
Odds relative of developing fulminant meningococcal infection in children in the presence of various clinical factors

Анализируемые факторы	OR (отношение шансов)	CI 95%
Мужской пол всего:	1,184	0,626–2,239
< 1 г.	1,267	0,56–2,869
> 1 г.	1,023	0,366–2,858
Масса тела >75-го центиля (всего)	1,833	0,954–3,524
<1 г.	1,133	0,466–2,756
>1 г.	4,202	1,441–12,250
Тимомегалия (всего)	80,781	17,656–369,603
Тимомегалия II–III ст.	122,4	15,809–947,672

Таблица 5
Возраст детей с генерализованными формами менингококковой инфекции
Table 5
Age of children with generalized forms of meningococcal infection

Возраст детей	Генерализованные формы МИ			P
	Молниеносная	Другие ГФМИ	Всего	
0–3 мес.	9 (12,7%)	9 (10,7%)	18 (11,6%)	>0,05
4–6 мес.	14 (19,7%)	13 (15,5%)	27 (17,4%)	>0,05
7–12 мес.	23 (32,4%)	25 (29,8%)	48 (31,0%)	>0,05
13–24 мес.	17 (23,9%)	21 (25,0%)	38 (24,5%)	>0,05
>24 мес.	8 (11,3%)	16 (19,0%)	24 (15,5%)	>0,05

Далее для определения оптимальных сроков начала вакцинации был проанализирован возраст детей, у которых наблюдалась ММИ и другие ГФМИ. Результаты представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, возраст детей с ММИ и прочими ГФМИ значимо не различался, что еще раз подтверждает сравнимость выделенных групп. При этом к возрасту 6 мес. отмечено уже более 30% летальных исходов от ММИ, что свидетельствует о необходимости начала вакцинации детей в более ранние сроки от рождения.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 155 включенных в анализ детей с ГФМИ на ММИ пришлось 89,9% летальных исходов. Безусловно, столь высокая цифра частично связана со специальным подбором пациентов, однако она в полной мере подтверждает особую роль указанной формы заболевания в нередком неблагоприятном исходе процесса.

При этом не все исходно взятые факторы оказались существенными для прогнозирования повышенного риска развития ММИ. Мальчики, как это было ранее отмечено, действительно преобладали в группе с этой грозной формой заболевания, но только на 1-м году жизни, что подтверждают и данные других исследователей [1]. Однако их же было несколько больше и среди пациентов с другими ГФМИ. Вследствие этого даже в возрасте <1 года относительные шансы развития ММИ у мальчиков в сравнении с девочками были близки к 1, а далее и вовсе не различались.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Избыточная масса тела имела некоторое значение. Действительно, шанс развития ММИ в случае превышения 75-го центиля для детей >1 года более чем в 4 раза превышал таковой у детей с нормальным или сниженным весом. В то же время в возрасте <1 года подобная закономерность отсутствовала. Вероятнее всего, это связано с большей неоднородностью исходного состояния у младших детей. Масса их тела в значительной степени зависит от таких факторов, как доношенность, характер и адекватность вскармливания, наличие и течение перинатальной патологии. По-видимому, все это полностью нивелировало отчетливо проявившуюся у более старших детей закономерность. Изредка от ММИ умирали и дети >1 г. с нормальным весом, но со сниженным <25-го центиля среди наблюдавшихся нами пациентов не умер никто.

ТМ, особенно ее крайние степени, оказалась наиболее надежным и постоянным фактором, связанным с развитием ММИ. В возрасте до 3 лет риск при подобном состоянии более чем в 100 раз превышал таковой у детей с нормальной вилочковой железой. Причиной подобной ситуации, с нашей точки зрения, является состояние, лежащее в основе ТМ. У подавляющего числа детей причиной является наличие так называемого лимфатико-гипопластического диатеза (ЛГД) – никаких других состояний у наших пациентов, подвергшихся патологоанатомическому вскрытию, диагностировано не было. ЛГД представляет собой гиперплазию лимфоидных органов [10], в том числе тимуса, что, вероятнее всего, обусловлено попыткой компенсации преходящего иммунодефицита различной природы [11]. Обратной стороной такого явления становится гипоплазия надпочечников, находящихся с вилочковой железой в «антагонистических» отношениях [8, 10, 12]. Истонченные, изначально характеризующиеся гипофункцией надпочечники не способны полноценно отреагировать на бурно развивающийся при МИ бактериальный процесс, возникает их недостаточность, проявляющаяся в том числе кровоизлияниями, и развивается ММИ. Вероятно, определенная роль в неблагоприятном течении процесса принадлежит и сопровождающей ЛГД иммунной недостаточности [10–12]. Выявленная закономерность, кроме того, объясняет и описанную выше связь развития ММИ с избыточной массой тела, поскольку в основе ТМ у детей лежит и повышенная секреция соматотропного гормона [12].

Полученные данные, с нашей точки зрения, могут иметь существенное практическое значение для подбора групп детей, особенно нуждающихся в вакцинации от МИ, в связи с высоким риском летального исхода вследствие развития ММИ. По-видимому, это лица в возрасте до 3 лет с ТМ, особенно II–III степени. Прижизненное установление ТМ не является сложным и может быть осуществлено с помощью УЗИ. Последнее, с нашей точки зрения, наиболее целесообразно проводить на 1-м году жизни: в 3 мес., 6 мес. и 12 мес. В случае выявления ТМ II–III ст. пациентов немедленно включают в вакцинальную программу. Такой режим обеспечит максимально раннее начало вакцинации, что необходимо для получения оптимального защитного эффекта. У детей >1 г. аналогичным, хотя и гораздо менее значимым критерием является масса тела, превышающая 75-й центиль для своего возраста.

Указанные подходы способны в 4–8 раз уменьшить численность вакцинальной когорты и тем самым обеспечить максимальную экономическую эффективность вполне назревшей, но крайне затратной вакцинальной программы защиты детского населения от МИ.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (2014–2023). Report on selected infectious and parasitic diseases and carriers in the Republic of Belarus. (in Russian)
2. Pokrovsky V., Favorova L., Kostiukova N. *Meningococcal infection*. Moscow. Medicine; 1976. 271 p. (in Russian)
3. Fedorova I.V., Sergienko E.N., Romanova O.N. Meningococcal infection in the Republic of Belarus: from "harmless" carrier to sepsis. *Clinical infectology and parasitology*. 2022;11(3):181–191. (in Russian)
4. Pollard A.J. Meningococcal Disease. *Ulster Med J.* 2018;87(2):81–82.
5. Mamchits L., Kvika M. Social significance of meningococcal infection in modern conditions. Proceedings of the 6th Congress of Infectious Disease Specialists of the Republic of Belarus. Vitebsk. 2014; pp. 112–113. Available at: https://elib.vsmu.by/server/api/core/bitstreams/4e63e06e -3b6b-4a31-9494-aa706f3e9c73/content (accessed: 17.11.2025) (in Russian)
6. Astapau A., Dounar-Zapolskaiya O. Clinical diagnosis and emergency response help for meningococcal disease in children. Available at: https://www.bsmu.by/upload/iblock/345/8wkftfbrkw9dewrkiuqdf4j8bpetebcg/2016050614253620.pdf (accessed: 17.11.2025) (in Russian)
7. Koroleva M., Gritsai M., Koroleva I. Level and structure of mortality in meningococcal infection in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases*. 2021;1:6–11. doi: https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.1.6-11
8. Ivanovskaya T., Leonova L. *Pathological anatomy of diseases of the fetus and child.* Moscow. Medicine; 1989; 2. 415 p. (in Russian)
9. Matveev V., Ulezko E., Lastauka I. Method for detecting thymomegaly in young children for the purpose of predicting the course of infectious processes: instructions for use. Registration number: 047-0511. Minsk. Belarus. 2011. Available at: https:// etalonline.by/document/?regnum=u01300503 (accessed: 17.11.2025) (in Russian)
10. Vozgoment O. On the role of lymphaticohypoplastic diathesis in the fatal development of pathological processes in children and the criteria for its diagnosis. *Difficult patient.* 2014:12(5):26–30. (in Russian)
11. Rakhmanova L. The effectiveness of staged lymphatic therapy in the treatment of lymphatico-hypoplastic diathesis in children. *Vyatka Medical Bulletin.* 2000;2:6–8.
12. Rovda Y, Silantyeva I. The problem of lymphatism in pediatrics. *Mother and child in Kuzbass*. 2011;44(1):3–8. (in Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.033
УДК 616.94-022-053

Сергиенко Е.Н. ✉, Романова О.Н.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Иммуногенетические факторы сепсиса у детей

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Сергиенко Е.Н. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста статьи, составление резюме; подготовка списка литературы; Романова О.Н. – редактирование текста статьи.

Подана: 22.01.2026
Принята: 16.02.2026
Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Введение. Иммунный ответ при сепсисе демонстрирует выраженную индивидуальную вариабельность и динамичность в течение заболевания. В основе сепсиса лежит дисфункция иммунных клеток на этапах их пролиферации, дифференцировки, функциональной активности и апоптоза. Нарушение регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа при сепсисе приводит к целому ряду фенотипов, включающих как гипервоспаление, так и иммуносупрессию, которые могут привести к иммунопараличу.
Цель. Выявление прогностических факторов сепсиса путем комплексного анализа иммунологических и генетических параметров.
Материалы и методы. Для изучения показателей врожденного и адаптивного иммунитета, а также полиморфизма генов клеток иммунной системы были сформированы 2 группы пациентов: основная группа – пациенты с сепсисом в первые сутки развития патологического процесса, группа сравнения – пациенты с бактериальными инфекциями. Группу контроля составили здоровые пациенты (n=35).
Результаты. При сепсисе наблюдается выраженный дисбаланс иммунных клеток: увеличение относительного количества В-лимфоцитов до 22,9% (14,5–32,7%), снижение относительного и абсолютного числа NK-клеток (5,6% и $0{,}1\times10^9$/л) и NKT-клеток (1% и $0{,}02\times10^9$/л), абсолютного количества Т-лимфоцитов ($1{,}3\times10^9$/л) и Т-хелперов ($0{,}7\times10^9$/л), увеличение общего количества моноцитов (1×10^9/л). Диагностически значимыми являются 4,7-кратное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах и более чем 120-кратное увеличение числа нейтрофилов, экспрессирующих CD64, по сравнению с контролем. Установлены генетические факторы, ассоциированные с развитием сепсиса: генотип G/G полиморфизма G2258A гена TLR2 увеличивает риск сепсиса в 4,2 раза (95% ДИ 1,43–12,068; p=0,01), а генотип C/G полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 связан с 2,4-кратным повышением риска (95% ДИ 1,149–5,011; p=0,03).
Выводы. Исследования иммунологических сдвигов и генетических факторов при сепсисе важны для разработки инновационной диагностики, оптимизации терапии и внедрения персонализированных стратегий для групп риска.
Ключевые слова: иммунный ответ, сепсис, цитокины, полиморфизм, гены, дети

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Serhiyenka E. ✉, Romanova O.
Belarusian State Medical University, Minsk Belarus

Immunogenetic Factors of Sepsis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Serhiyenka E. – analysis of scientific material, development of the article design, writing the text of the article, compilation of the summary, preparation of the list of references; Romanova O. – editing of the article text.

Submitted: 22.01.2026
Accepted: 16.02.2026
Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Introduction. The immune response in sepsis exhibits marked individual variability and dynamics throughout the disease. Sepsis is underpinned by dysfunction of immune cells at the stages of proliferation, differentiation, functional activity, and apoptosis. Dysregulation of both the innate and adaptive immune responses in sepsis leads to a range of phenotypes, including hyperinflammation and immunosuppression, which can lead to immunoparalysis.
Purpose. To identify prognostic factors for sepsis through a comprehensive analysis of immunological and genetic parameters.
Materials and methods. To study parameters of innate and adaptive immunity, as well as immune cell gene polymorphisms, two groups of patients were formed: a study group of patients with sepsis during the first day of the onset of the pathological process, and a comparison group of patients with bacterial infections. The control group consisted of healthy patients (n=35).
Results. Sepsis is characterized by a pronounced imbalance of immune cells: an increase in the relative number of B lymphocytes to 22.9% (14.5–32.7%), a decrease in the relative and absolute number of NK cells (5.6% and 0.1×109/l) and NKT cells (1% and 0.02×109/l), an absolute number of T lymphocytes (1.3×109/l) and T helpers (0.7×109/l), an increase in the total number of monocytes (1×109/l). A 4.7-fold decrease in HLA-DR expression on monocytes and a more than 120-fold increase in the number of neutrophils expressing CD64, compared with the control, are diagnostically significant. Genetic factors associated with the development of sepsis have been identified: the G/G genotype of the G2258A polymorphism of the TLR2 gene increases the risk of sepsis by 4.2 times (95% CI 1.43–12.068; p=0.01), while the C/G genotype of the C-174G polymorphism of the IL-6 gene is associated with a 2.4-fold increased risk (95% CI 1.149–5.011; p=0.03).
Conclusion. Research into immunological shifts and genetic factors in sepsis is important for the development of innovative diagnostics, optimization of therapy, and the implementation of personalized strategies for at-risk groups.
Keywords: immune response, sepsis, cytokines, polymorphism, genes, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно международным рекомендациям, сепсис определяется как опасное для жизни состояние, вызванное дисфункцией органов, которая является следствием неконтролируемой иммунной реакции организма на патоген [1, 2]. Во всем мире

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

сепсис является причиной более 20% всех смертей среди детей, при этом пациенты в возрасте до 5 лет особенно уязвимы [3]. Летальность при сепсисе сильно варьируется и может достигать 20–60%, что обусловлено рядом факторов: возрастом пациента, наличием фоновых заболеваний, условием возникновения сепсиса, выраженностью дисфункции иммунной системы и т. д. [2].

Кроме того, пациенты, пережившие сепсис, имеют высокий риск повторной госпитализации и смерти. Почти 50% пациентов, перенесших сепсис, повторно госпитализируются в течение года, а каждый шестой пациент, перенесший сепсис, не доживает до следующего года [1, 3]. Среди выживших во всех возрастных группах до 28% могут иметь легкую степень инвалидности, а 17% – среднюю степень инвалидности на момент выписки из стационара [2].

Важным фактором, определяющим риск развития сепсиса, является эффективность иммунного ответа на инфекцию, который представляет собой сложный процесс взаимодействия врожденного и приобретенного иммунитета [4, 5]. Первоначальная реакция на попадание инфекционного агента вызывает быстрое привлечение иммунных клеток (нейтрофилы, макрофаги). Они выделяют воспалительные молекулы (цитокины, хемокины), стимулируя дальнейшую миграцию клеток и усиливая местный ответ [6]. В последующем организм стремится восстановить баланс, активируя противовоспалительные механизмы. Однако если первая фаза была недостаточно эффективной, организм сталкивается с длительным воздействием инфекции, которое способно вызывать сбои в функционировании иммунной системы («иммунный паралич»). В результате клетки теряют свою реактивность, что повышает вероятность возникновения вторичных инфекций [7, 8].

Активация врожденного иммунитета и последующее развитие самого воспаления – генетически детерминированный процесс. В этой связи полиморфизм генов врожденного иммунитета является определяющим для всего спектра клеточных реакций и во многом определяет прогноз при септическом процессе. Детерминированная генетическими факторами сниженная активность клеток иммунной системы ассоциируется с риском высокой летальности [9]. Понимание механизмов иммунного ответа имеет важное значение для разработки эффективных подходов к диагностике, лечению и профилактике сепсиса.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление прогностических факторов сепсиса путем комплексного анализа иммунологических и генетических параметров.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели были сформированы две группы пациентов: основная группа включала пациентов с сепсисом в первые сутки развития заболевания, а группа сравнения состояла из пациентов с бактериальными инфекциями, такими как гнойный менингит, бактериальная пневмония, пиелонефрит и эпиглоттит. Все пациенты проходили лечение в отделении анестезиологии и реанимации УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» города Минска в период с 2022 по 2024 год. Контрольную группу составили здоровые дети (n=35), у которых на момент взятия анализов не было заболеваний. По полу и возрасту группы были сопоставимы.

Всем пациентам проводилось иммунологическое исследование, определение концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкинов: 1β, 2, 4, 6, 8 и 10, а также изучение апоптоза лейкоцитов. Полиморфизм генов устанавливали методом ПЦР с помощью наборов реагентов для определения олигонуклеотидного полиморфизма «TNF-αG308A», «IL-4C-589T», «IL-8A251T», «ИЛ-6 C-174G», «IL-10G-1082A», «TLR2Arg753Gln (G2258A)», «TLR4Asp299Gly(A896G)» (НПФ «Литех», РФ) в соответствии с инструкциями производителя. Исследования проводились в лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».

Статистические методы. Полученные результаты обработаны с применением пакета программ Statistica for Windows 10 и программного обеспечения Statistica 13. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25–Q75). При сравнении количественных признаков в двух группах использовался критерий Манна – Уитни. Для проверки статистическими методами предположения о влиянии события на развитие исхода была составлена четырехпольная таблица сопряженности и рассчитаны следующие показатели: частота события в группах, отношение шансов (OR), 95% доверительные интервалы и p-значение. Для выявления информативности количественных показателей в прогнозе развития сепсиса использовался ROC-анализ. Показатели считались прогностически значимыми, если площадь под ROC-кривой и 95% доверительный интервал лежали выше значения 0,5. Оценка лабораторных параметров в прогнозе развития сепсиса производилась по следующим критериям: диагностическая чувствительность (Se) и диагностическая специфичность (Sp). Многофакторный анализ проводился с помощью логистической регрессии, на прогностически значимых уровнях отобранных показателей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты иммунологического исследования представлены в табл. 1. У пациентов с сепсисом наблюдается увеличение общего числа лейкоцитов до 15,2 (8,7–21,4) $\times 10^9$/л. Одновременно с этим отмечается снижение как относительного содержания, так и абсолютного количества лимфоцитов (17 (12–28,2) $\times 10^9$/л и 2,1 (1,2–3,1) % соответственно). Также выявлено уменьшение количества ключевых субпопуляций Т-лимфоцитов: абсолютного количества CD3+-клеток (1,3 (0,7–2,2) $\times 10^9$/л), Т-хелперов (0,7 (0,4–1,3) $\times 10^9$/л) и цитотоксических Т-лимфоцитов (0,4 (0,2–0,7) $\times 10^9$/л) по сравнению с нормой. У пациентов с сепсисом выявлено уменьшение абсолютного и относительного количества NK- и NKT-клеток. Для NK-клеток эти показатели составили 5,6 (3,5–10,4) $\times 10^9$/л и 0,1 (0,06–0,2) % соответственно, а для NKT-клеток – 1 (0,5–2) $\times 10^9$/л и 0,02 (0,01–0,4) %. При этом отмечается увеличение относительного содержания В-лимфоцитов, которое в 1,7 раза превышает показатели у здоровых детей.

Изменения в моноцитарном звене: септический процесс характеризуется повышением абсолютного числа моноцитов в крови до 1 (0,4–1,6) $\times 10^9$/л, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 0,5 (0,4–0,5) $\times 10^9$/л. Наблюдается сдвиг в субпопуляционном составе моноцитов: снижение доли классических моноцитов (75,1 (68–81,4) % против 82,8 (78,8–88,1) %) и увеличение – промежуточных моноцитов (10,9 (6,8–17,2) % против 6,1 (4,2–9,5) %).

В патогенезе сепсиса определенную прогностическую значимость имеют моноциты, экспрессирующие на своей поверхности молекулы HLA-DR, а также степень выраженности данной экспрессии. Динамическое наблюдение за экспрессией HLA-DR на моноцитах позволяет прогнозировать клиническое течение сепсиса [10, 11]. Анализ экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом продемонстрировал значительное угнетение ее уровня в первые 24 часа заболевания. Уровень экспрессии составил 61,2 (37,5–101,2) усл. ед., что существенно ниже (в 4,7 раза, p<0,001) по сравнению с контрольной группой (289,9 (177,6–455,1) усл. ед.). Хотя при бактериальных инфекциях также отмечалось снижение экспрессии HLA-DR (135,1 (48,9–259,5) усл. ед.), но оно было в два раза менее выраженным, чем

Таблица 1
Результаты иммунологических исследований в исследуемых группах детей, Me (Q25–Q75)
Table 1
Results of immunological studies in the studied groups of children, Me (Q25–Q75)

Тип клеток/рецепторов	Группа пациентов с сепсисом (n=57)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями (n=40)	Контрольная группа (n=35)
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	15,2 (8,7–21,4)	11,8 (7,8–18,3)	6,9 (5,6–8,8)**
Лимфоциты, %	17 (12–28,2)	19,1 (15–32,5)	44,6 (35,4–52,7)**
Лимфоциты, $\times 10^9$/л	2,1 (1,2–3,1)	2,3 (1,2–4,2)	3,2 (2,4–3,9)**
Т-лимфоциты (CD3+), %	67 (55,6–75,5)	65,6 (58,6–75)	69,3 (62,9–76,9)
Т-лимфоциты (CD3+), $\times 10^9$/л	1,3 (0,7–2,2)	1,5 (0,8–2,9)	2,1 (1,6–2,6)**
NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), %	5,6 (3,5–10,4)	6,4 (3,6–10,9)	11,6 (8–17,1)**
NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), $\times 10^9$/л	0,1 (0,06–0,2)	0,1 (0,06–0,3)	0,4 (0,2–0,5)**
NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+), %	1 (0,5–2)	1 (0,4–2,1)	3,4 (1,5–4,2)**
NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+), $\times 10^9$/л	0,02 (0,01–0,4)	0,02 (0,01–0,04)	0,08 (0,04–0,2)**
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	36,9 (26,8–46,3)	38,2 (34,4–47,2)	34,8 (29,1–40,9)
Т-хелперы (CD3+CD4+), $\times 10^9$/л	0,7 (0,4–1,3)	0,9 (0,4–1,7)	1,2 (0,9–1,3)**
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	21,1 (15,8–28,6)	19,3 (15,9–24,5)	22,9 (20,1–27,7)
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), $\times 10^9$/л	0,4 (0,2–0,7)	0,4 (0,3–0,9)	0,7 (0,5–0,9)**
В-лимфоциты (CD19+), %	22,9 (14,5–32,7)	23,7 (16,5–30,3)	13,5 (10,3–17,4)**
В-лимфоциты (CD19+), $\times 10^9$/л	0,4 (0,2–0,8)	0,6 (0,2–1)	0,4 (0,2–0,7)
Моноциты, $\times 10^9$/л	1 (0,4–1,6)	0,9 (0,5–1,5)	0,5 (0,4–0,5)**
Классические моноциты, $\times 10^9$/л	0,7 (0,3–1,3)	0,8 (0,4–1,2)	0,4 (0,3–0,4)**
Классические моноциты, %	75,1 (68–81,4)	81,6 (76,9–86,3)*	82,8 (78,8–88,1)**
Промежуточные моноциты, $\times 10^9$/л	0,09 (0,03–0,2)	0,06 (0,03–0,2)	0,03 (0,02–0,04)**
Промежуточные моноциты, %	10,9 (6,8–17,2)	7,3 (5–13,2)	6,1 (4,2–9,5)**
Неклассические моноциты, $\times 10^9$/л	0,02 (0,006–0,04)	0,02 (0,005–0,04)	0,004 (0,003–0,02)**
Неклассические моноциты, %	2 (1–3,1)	2,2 (1–3,7)	1,1 (0,5–3,4)
Моноциты, экспрессирующие HLA-DR, относительная интенсивность, усл. ед.	61,2 (37,5–101,2)	135,1 (48,9–259,5)	289,9 (177,6–455,1)
Нейтрофилы, экспрессирующие молекулу CD64, %	85,9 (70–94,6)	75,7 (44,7–95,6)	0,7 (0,3–1,6) %**

Примечания: * статистически значимые различия в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями, ** статистически значимые различия в группе с сепсисом и контрольной группе.

при сепсисе. Параллельно исследование экспрессии CD64 на нейтрофилах выявило значительное увеличение доли нейтрофилов, экспрессирующих CD64 (85,9 (70–94,6) %), в отличие от контрольной группы, где этот показатель был минимальным (0,7 (0,3–1,6) %). Согласно литературным данным, экспрессия CD64 на нейтрофилах является ключевым маркером при сепсисе. Этот показатель напрямую свидетельствует о наличии воспалительного ответа и коррелирует с уровнем фагоцитарной активности клеток [12].

Иммуносупрессия при сепсисе во многом обусловлена апоптозом клеток иммунной системы, спровоцированным инфекцией. Апоптоз является важным механизмом нормальной элиминации клеток, имеющих функциональные нарушения. Апоптозу подвергаются в основном три типа клеток: лимфоциты, дендритные и эпителиальные клетки. Развитие лимфопении относится к одним из ранних проявлений апоптоза при сепсисе и может произойти уже в первые 24 часа от начала заболевания вследствие активации апоптоза. В то время как лимфоциты активно погибают, нейтрофилы, напротив, задерживают свою гибель, что приводит к их накоплению в крови септических пациентов, включая незрелые формы [6].

Анализ данных выявил усиление спонтанного апоптоза как у пациентов с сепсисом, так и у пациентов с бактериальными инфекциями. Это выражалось в росте числа моноцитов и нейтрофилов, подверженных апоптозу (табл. 2). При этом апоптоз моноцитов был статистически значимо более выражен у пациентов с сепсисом: 52,5% (41,9–73%) против 38,1% (20,6–48,5%) в группе с бактериальными инфекциями ($p<0,001$). По сравнению с контрольной группой, у пациентов с сепсисом отмечалось существенное увеличение доли апоптотических моноцитов (в 1,7 раза, 52,4% против 31,1%) и нейтрофилов (в 1,7 раза, 27,1% против 15,5%) ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно).

В результате анализа цитокинового профиля (табл. 3) установлено существенное усиление провоспалительного ответа в начальной фазе заболевания в группе пациентов с сепсисом: повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 – в 9,6 раза, ИЛ-8 – в 28 раз по сравнению с нормой. При сравнении с группой пациентов с бактериальными инфекциями отмечено более значимое при сепсисе увеличение содержания ИЛ-6 (95,9 (31,4–507,5) пг/мл против 34,2 (13,2–143,2) пг/мл, $p<0,05$), ИЛ-10 (26,1 (8,7–76,7) пг/мл против 10,7 (5,5–20,8) пг/мл, $p<0,01$) и ИЛ-4, но уровни данного цитокина находились в пределах референсного значения.

Таблица 2
Результаты оценки спонтанного апоптоза лейкоцитов в группах пациентов, Me (Q25–Q75)
Table 2
Results of spontaneous leukocyte apoptosis assessment in patient groups, Me (Q25–Q75)

Тип клеток	Группа пациентов с сепсисом (n=37)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями (n=24)	Контрольная группа (n=32)
Лимфоциты, %	5,8 (3,8–9)	5 (3–7,3)	8,6 (5,4–12,8)**
Моноциты, %	52,4 (41,9–73)	38,1 (20,6–48,5)*	31,1 (23,6–41)**
Нейтрофилы, %	27,1 (20,9–32,2)	21,1 (11,9–30,5)	15,5 (13,2–20,3)**

Примечания: * достоверные различия в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями; ** достоверные различия в группе с сепсисом и контрольной группе.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Результаты исследования уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов в группах, Me (Q25–Q75)
Table 3
Results of the study of cytokine levels in the blood serum of patients in the groups, Me (Q25–Q75)

Показатель (референсное значение)	Группа пациентов с сепсисом (n=51)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями (n=35)	p
ФНО-α (0–6 пг/мл)	6,7 (3,6–15,6)	5,4 (2,8–8,8)	>0,05
ИЛ-1β (0–11 пг/мл)	3,5 (1,6–8,3)	3,8 (1,1–11,7)	>0,05
ИЛ-2 (0–10 пг/мл)	0 (0–0,28)	0 (0–0,19)	>0,05
ИЛ-4 (0–4 пг/мл)	1,6 (1–3,6)	0,5 (0,1–1,5)	<0,001
ИЛ-6 (0–10 пг/мл)	95,9 (31,4–507,5)	34,2 (13,2–143,2)	<0,05
ИЛ-8 (0–10 пг/мл)	283,2 (130,8–549)	222 (131,3–429,7)	>0,05
ИЛ-10 (0–31 пг/мл)	26,1 (8,7–76,7)	10,7 (5,5–20,8)	<0,01

В рамках исследования был выполнен сравнительный анализ концентраций ряда цитокинов, чтобы определить их связь с развитием септического шока у пациентов с сепсисом. Для этого были сформированы две когорты: 28 пациентов с сепсисом, у которых септический шок отсутствовал, и 23 пациента с сепсисом, осложненным шоком. Анализ выявил, что медианные значения большинства цитокинов были выше в группе с септическим шоком. В частности, были зафиксированы статистически значимые повышения следующих показателей в группе с шоком: ФНО-α (13,2 (4,2–19,3) пг/мл против 6,1 (2,9–9,9) пг/мл в группе без септического шока, p<0,01, что в 2 раза выше); ИЛ-6 (463,6 (83–1840,6) пг/мл против 63 (19,2–112,6) пг/мл, p<0,001, что в 7,4 раза выше); ИЛ-10 (64,5 (12,1–463,4) пг/мл против 19,3 (6,9–28,2) пг/мл, p<0,001, что в 3,3 раза выше).

На основании полученных данных был проведен комплексный анализ иммунологических показателей и общеклинических воспалительных маркеров у пациентов с сепсисом и бактериальными инфекциями (табл. 4).

С использованием алгоритма Boruta были выделены три показателя, ассоциированных с развитием сепсиса: прокальцитонин (ПКТ), ИЛ-10 и относительная

Таблица 4
Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей в группах пациентов, Me (Q25–Q75)
Table 4
Results of comparative analysis of laboratory parameters in patient groups, Me (Q25–Q75)

Показатель	Группа пациентов с сепсисом	Группа пациентов с бактериальными инфекциями
Лактат, ммоль/л	2,3 (1,8–3,5)	1,5 (1,2–2,5)*
СРБ, мг/л	144 (83–242)	201 (111–276)
ПКТ, нг/мл	18 (10–68)	9,1 (2,2–21)*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	10 (5,8–21)	20 (13–25)*
Нейтрофилы, $\times 10^9$/л	5,7 (2,6–8,1)	5,8 (1,9–11)
Фибриноген А, г/л	6 (4,3–9)	11 (5,8–13)*
ИЛ-6, пг/мл	96 (33–486)	34 (13–139)*
ИЛ-10, пг/мл	26 (8,8–74)	11 (5,5–19)*
Относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (усл. ед.)	61 (38–99)	148 (48–260)*

Примечание: * достоверные различия в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

интенсивность экспрессии HLA на моноцитах. С помощью ROC-анализа оценили значимость этих показателей в прогнозе развития сепсиса: ПКТ (AUC: 0,714 (0,601–0,827)), ИЛ-10 (AUC: 0,689 (0,575–0,804)) и относительная интенсивность экспресс HLA на моноцитах (AUC: 0,683 (0,555–0,810)). В последующем определили пороговые значения для этих показателей: ПКТ >9,5 нг/мл – AUC 0,71 (0,60–0,83), Se 53,1 (28,1–71,9) %, Sp 77,6 (49,0–93,9) %, ИЛ-10 >31 пг/мл – AUC 0,69 (0,57–0,80), Se 75,0 (37,5–87,5) %, Sp 64,7 (33,3–78,4) % и HLA на моноцитах <150 усл. ед. – AUC 0,68 (0,56–0,81), Se 50,0 (21,9–68,8) %, Sp 88,2 (62,7–98,0) %. Учитывая референсные значения для ИЛ-10 (0–31 пг/мл), уровень разделения был определен как более 31 пг/мл. Многофакторный анализ показал, чем больше показателей (предикторов) присутствует, тем выше вероятность развития сепсиса. Если предикторов нет, риск составляет 18,3% (3–44%). При одном предикторе риск возрастает до 29,2% (11,3–52,6%), при двух – до 76,8% (62,4–88,6%), а при наличии всех трех – достигает 85,6% (63,9–98%). Полученные результаты согласуются с литературными данными относительно важности комплексного подхода в диагностике септического процесса.

В ходе исследования полиморфизма генов иммунных клеток было выявлено, что некоторые генетические особенности значительно повышают предрасположенность к сепсису (табл. 5). Установлено, что носительство генотипа G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 увеличивает риск развития сепсиса в 4,2 раза (p=0,01). Кроме того, генотип C/G полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 также был ассоциирован с повышенным риском сепсиса, увеличивая его в 2,4 раза (p=0,03). Анализ показал, что генотип G/G гена TLR2 значительно чаще встречался у детей с сепсисом (92,3%) по сравнению с контрольной группой (74,3%). Подобная закономерность наблюдалась и для генотипа C/G гена ИЛ-6, который был выявлен у 61,5% детей с сепсисом против 40% в контроле.

Сочетания некоторых генотипов также были ассоциированными с риском развития сепсиса, в частности генотипов C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (OR=2,975 (1,397–6,338), p=0,009); генотипов G/G по полиморфизму G-1082A гена IL-10 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (OR=2,558 (1,062–6,168), p=0,04); генотипов C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6 и G/G по полиморфизму G-1082A гена IL-10 (OR=8,095 (1,384–47,354), p=0,03); генотипов C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6, G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 (OR=2,476 (1,131–5,421), p=0,03); генотипов G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 (OR=2,485 (1,121–5,51), p=0,03).

В ходе последующего внутригруппового анализа, результаты которого представлены в табл. 6, изучалась связь между генетическими полиморфизмами и развитием септического шока. Было обнаружено, что наличие генотипа A/A полиморфизма A251T гена ИЛ-8 снижает вероятность развития септического шока (OR=4,074; 95% ДИ 1,23–13,489; p=0,03). Этот генотип встречался в 2,9 раза реже среди пациентов с септическим шоком (13,1%) по сравнению с теми, у кого септический шок не развился (38%). В то же время генотип G/G полиморфизма G-1082A гена ИЛ-10, напротив, был связан с увеличением риска развития септического шока (OR=0,347; 95% ДИ 0,129–0,935; p=0,04). Его частота была в 2 раза выше в группе пациентов с септическим шоком (47,8%) по сравнению с группой без шока (24,1%).

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 5
Распределение частот генотипов по полиморфным аллелям исследуемых генов в группе пациентов с сепсисом и контрольной группе, n/%
Table 5
Distribution of genotype frequencies by polymorphic alleles of the studied genes in the group of patients with sepsis and the control group, n/%

Ген	Группа пациентов с сепсисом (n=52)	Группа контроля (n=35)	OR; 95% ДИ	p
ФНО-α (G308A)				
G/G	43/82,7	28/80	1,194 (0,476–2,998)	0,38
G/A	6/11,5	6/17,1	0,63 (0,226–1,76)	0,23
A/A	3/5,8	1/2,9	2,081 (0,301–14,406)	0,27
TLR2 Arg753Gln (G2258A)				
G/G	48/92,3	26/74,3	4,154 (1,43–12,068)	0,01
G/A	4/7,7	7/20	0,333 (0,111–1,004)	0,051
A/A	–	2/5,7	–	–
TLR4 Asp299Gly (A896G)				
A/A	45/86,5	27/77,1	1,905 (0,743–4,88)	0,13
A/G	7/13,5	8/22,9	0,525 (0,205–1,345)	0,13
G/G	–	–	–	–
IL-4 (C-589T)				
C/C	34/65,4	27/77,1	0,559 (0,247–1,268)	0,12
C/T	16/30,8	7/20	1,777 (0,758–4,171)	0,13
T/T	2/3,8	1/2,9	1,36 (0,176–10,537)	0,4
IL-6 (C-174G)				
C/C	7/13,5	8/22,9	0,525 (0,205–1,345)	0,13
C/G	32/61,5	14/40	2,4 (1,149–5,011)	0,03
G/G	13/25	13/37,1	0,564 (0,259–1,231)	0,11
IL-8 (A251T)				
A/A	14/26,9	7/20	1,473 (0,621–3,499)	0,23
T/T	10/19,3	8/22,9	0,804 (0,334–1,936)	0,34
A/T	28/53,8	20/57,1	0,875 (0,369–2,075)	0,38
IL-10 (G-1082A)				
G/G	18/34,6	7/20	2,118 (0,91–4,927)	0,07
G/A	33/63,5	23/65,7	0,906 (0,427–1,925)	0,42
A/A	1/1,9	5/14,3	0,118 (0,019–0,742)	0,03

■ ВЫВОДЫ

На основании полученных в ходе научного исследования данных были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с сепсисом на ранних стадиях наблюдается выраженный дисбаланс иммунных клеток в виде снижения как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов, включая CD3+ Т-клетки, Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, уменьшения числа NK- и NKT-клеток, увеличения относительного содержания В-лимфоцитов и абсолютного количества моноцитов. В подгруппах моноцитов наблюдаются следующие изменения: снижение относительного

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 6
Распределение частот генотипов по полиморфным аллелям генов в группах пациентов с сепсисом
Table 6
Distribution of genotype frequencies by polymorphic alleles of the genes in groups of patients with sepsis

Ген	Группа пациентов с сепсисом без септического шока	Группа пациентов с сепсисом с септическим шоком	OR; 95% ДИ	p
ФНО-α (G308A)				
G/G	22/75,9	21/91,2	0,299 (0,073–1,227)	0,07
G/A	5/17,2	1/4,4	4,583 (0,709–29,623)	0,09
A/A	2/6,9	1/4,4	1,629 (0,206–12,904)	0,34
TLR2 Arg753Gln (G2258A)				
G/G	26/89,6	22/95,6	0,393 (0,056–2,792)	0,21
G/A	3/10,4	1/4,4	2,538 (0,358–17,988)	0,22
A/A	–	–	–	–
TLR4 Asp299Gly (A896G)				
A/A	24/82,8	21/91,2	0,457 (0,106–1,971)	0,19
A/G	5/17,2	2/8,8	2,187 (0,507–9,432)	0,19
G/G	–	–	–	–
IL-4 (C-589T)				
C/C	18/62,1	16/69,6	0,716 (0,27–1,899)	0,29
C/T	9/31	7/30,4	1,028 (0,38–2,784)	0,48
T/T	2/6,9	–	–	–
IL-6 (C-174G)				
C/C	3/10,4	4/17,4	0,548 (0,142–2,116)	0,23
C/G	20/68,9	12/52,2	2,037 (0,786–5,281)	0,1
G/G	6/20,7	7/30,4	0,596 (0,207–1,722)	0,21
IL-8 (A251T)				
A/A	11/38	3/13,1	4,074 (1,23–13,489)	0,03
T/T	5/17,2	5/21,7	0,75 (0,235–2,392)	0,34
A/T	13/44,8	15/65,2	0,433 (0,168–1,117)	0,07
IL-10 (G-1082A)				
G/G	7/24,1	11/47,8	0,347 (0,129–0,935)	0,04
G/A	21/72,4	12/52,2	2,406 (0,913–6,34)	0,07
A/A	1/3,5	–	–	0,07

содержания CD14++CD16– моноцитов и увеличение как относительного, так и абсолютного содержания CD14++CD16+ моноцитов, а также абсолютного содержания CD14+/–CD16++ моноцитов.

2. При сепсисе значительно снижается экспрессия молекулы HLA-DR: в 4,7 раза по сравнению со здоровыми детьми (p<0,001) и в 2,2 раза по сравнению с пациентами с бактериальными инфекциями. Развитие сепсиса также сопровождается резким (более чем в 120 раз) увеличением числа нейтрофилов, экспрессирующих молекулу CD64.
3. В первые сутки сепсиса наблюдается значительный рост провоспалительных цитокинов: уровень ИЛ-6 увеличивается в 9,6 раза, а ИЛ-8 – в 28 раз по сравнению

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

с нормой. У пациентов с септическим шоком уровни некоторых цитокинов были значительно выше, чем у пациентов без шока: ФНО-α в 2 раза, ИЛ-6 в 7,4 раза и ИЛ-10 в 3,3 раза (p<0,05).

4. Были выявлены следующие генетические факторы, ассоциированные с повышенным риском развития сепсиса: наличие генотипа G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (p=0,014); генотипа C/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 (p=0,025), а также комбинации генотипов: C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (p=0,009), G/G по полиморфизму G-1082A гена IL-10 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (p=0,04), C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6 и G/G по полиморфизму G-1082A гена IL-10 (p=0,03), C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6, G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 (p=0,03), G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 (p=0,03). Риск развития септического шока связан с наличием генотипа G/G по полиморфизму G-1082A гена ИЛ-10 (OR=0,347, p=0,04) и отсутствием генотипа A/A по полиморфизму A251T гена ИЛ-8 (p=0,03).
5. На основе многофакторного анализа лабораторных (иммунологических и общеклинических) данных пациентов были определены показатели (предикторы) и их значения (ПКТ более 9,5 нг/мл, интерлейкин-10 (ИЛ-10) – более 31 пг/мл и относительная экспрессия HLA на моноцитах – менее 150 условных единиц), наличие которых позволяет определять вероятность развития сепсиса – при их отсутствии 18,3 (3–44) %, наличие 1 предиктора – 29,2 (11,3–52,6) %, 2 – 76,8 (62,4–88,6) % и всех 3 – 85,6 (63,9–98) %. Данная часть исследования подчеркивает значимость комплексного подхода в диагностике сепсиса.

Всестороннее исследование иммунных реакций, происходящих в организме при сепсисе, в сочетании с анализом генетических предрасположенностей имеет огромный потенциал. Оно позволит не только разработать передовые диагностические инструменты, но и значительно улучшить существующие лечебные подходы, а также реализовать концепцию персонализированной медицины, предлагая индивидуальные решения для пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития сепсиса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315:801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Fleischmann-Struzek C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2018;6:223–230. doi: 10.1016/s2213-2600(18)30063-8
3. Weiss S.L. et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1147–1157. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC
4. Simon A.K., Hollander G.A. & McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282:20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085
5. Georgountzou A. & Papadopoulos N.G. Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. *Front Immunol.* 2017;8:957. doi: 10.3389/fimmu.2017.00957
6. Delano M.J. & Ward P.A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev.* 2016;274:330–353. doi: 10.1111/imr.12499
7. Chousterman B.G., Swirski F.K. & Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in immunopathology.* 2017;39:517–528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8
8. Gupta D.L., Sinha T., Bhoi S. et al. Cytokine Gene Polymorphism and Sepsis. In *Infectious Process and Sepsis;* IntechOpen: London, UK, 2020. doi: 10.5772/intechopen.90572
9. Lu H., Wen D., Wang X. et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23:26. doi: 10.1186/s13054-019-2313-0
10. Cui J., Cai W., Zhang L., Wu Y., Huang Y., Zhao W. Decreased monocytic HLA-DR in patients with sepsis: Prediction of diagnosis, severity and prognosis. *Clin Biochem.* 2025;135:110851. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110851
11. Boeddha N.P., Kerklaan D., Dunbar A., van Puffelen E., Nagtzaam N.M.A., Vanhorebeek I., van den Berghe G., Hazelzet J.A., Joosten K.F., Verbruggen S.C., Dik W.A., Driessen G.J. HLA-DR Expression on Monocyte Subsets in Critically Ill Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(10):1034–1040. doi: 10.1097/INF.0000000000001990. PMID: 29570588.
12. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissières P., Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41(3):820–32. doi: 10.1097/CCM.0b013e318274647d

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.034

Бонда Н.А.[1], Марковский В.О.[2] ✉
[1] Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь
[2] Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

Математическое прогнозирование антибиотикорезистентности как инструмент оптимизации антибактериальной терапии в педиатрической реанимации

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Бонда Н.А., Марковский В.О. – авторы внесли равнозначный вклад в проведение исследования, анализ данных и подготовку рукописи. Каждый из авторов принимал участие в формировании концепции исследования, интерпретации результатов и утверждении окончательной версии статьи.

Подана: 19.01.2026
Принята: 16.02.2026
Контакты: markovskiyv4@gmail.com

Резюме

Цель. Разработать и верифицировать клинически применимую математическую модель прогнозирования риска выделения мультирезистентных микроорганизмов у детей в условиях отделения реанимации на основе локальных микробиологических и клинических данных.

Материалы и методы. Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование, включившее 1562 клинических изолята, полученных в 2021–2024 гг. от пациентов педиатрического отделения анестезиологии и реанимации. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществляли стандартными методами с использованием автоматизированной системы Vitek 2 Compact с интерпретацией результатов в соответствии с критериями EUCAST (версии 12.0–13.0). Для выявления независимых факторов риска применяли многофакторную логистическую регрессию. Прогностическую способность модели оценивали с помощью ROC-анализа, кросс-валидации и анализа клинической полезности.

Результаты. Формирование мультирезистентности было достоверно связано с длительностью госпитализации, повторными курсами антибактериальной терапии, ранним возрастом пациентов и применением инвазивной вентиляции легких. Разработанная модель продемонстрировала хорошую дискриминационную способность (AUC=0,79), стабильность при кросс-валидации и клиническую применимость в диапазоне пороговых вероятностей, релевантных для выбора эмпирической терапии.

Выводы. Предложенная математическая модель позволяет количественно оценивать риск выделения мультирезистентного микроорганизма на ранних этапах лечения и может использоваться как инструмент поддержки клинических решений. Интеграция модели в систему антимикробного надзора способствует оптимизации эмпирической антибактериальной терапии и снижению распространения антибиотикорезистентности в педиатрической реанимации.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, мультирезистентные микроорганизмы, педиатрическая реанимация, факторы риска антибиотикорезистентности, логистическая регрессия, прогностическая модель, антимикробный надзор, эмпирическая антибактериальная терапия, микробиологический мониторинг

Bonda N.[1], Markovsky V.[2] ✉
[1] Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
[2] Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Mathematical Prediction of Antimicrobial Resistance as a Tool for Optimizing Antibacterial Therapy in Pediatric Intensive Care

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Bonda N., Markovsky V. – authors made an equal contribution to the study design, data analysis, and manuscript preparation. Each author participated in the development of the study concept, interpretation of the results, and approval of the final version of the manuscript.

Submitted: 19.01.2026
Accepted: 16.02.2026
Contacts: markovskiyv4@gmail.com

Abstract

Purpose. To develop and validate a clinically applicable mathematical model for predicting the risk of isolating multidrug-resistant microorganisms in pediatric intensive care settings based on local microbiological and clinical data.
Materials and methods. A retrospective–prospective cohort study was conducted, including 1,562 clinical isolates obtained from patients of a pediatric intensive care unit between 2021 and 2024. Microorganism identification and antimicrobial susceptibility testing were performed using standard methods with the Vitek 2 Compact automated system, and results were interpreted according to EUCAST criteria (versions 12.0–13.0). Independent risk factors were identified using multivariable logistic regression. Model performance was assessed using ROC analysis, cross-validation, and clinical utility evaluation.
Results. Multidrug resistance was independently associated with prolonged hospitalization, repeated courses of antibiotic therapy, younger age, and invasive mechanical ventilation. The developed model demonstrated good discriminative performance (AUC=0.79), stability across validation procedures, and clinical relevance within probability thresholds applicable to empirical treatment decision-making.
Conclusion. The proposed mathematical model enables early quantitative assessment of multidrug resistance risk and may serve as an effective clinical decision-support tool. Its integration into antimicrobial stewardship programs can contribute to optimizing empirical antibacterial therapy and limiting the spread of antimicrobial resistance in pediatric intensive care units.
Keywords: antimicrobial resistance, multidrug-resistant microorganisms, pediatric intensive care, risk factors for antimicrobial resistance, logistic regression, predictive model, antimicrobial stewardship, empirical antibacterial therapy, microbiological surveillance

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотикорезистентность окончательно перестала быть узкой проблемой клинической микробиологии, превратившись в одну из ключевых угроз глобальному здравоохранению [1–3]. Растущая устойчивость бактерий к противомикробным препаратам подрывает эффективность лечения инфекций любой локализации, увеличивает длительность госпитализации, летальность и затраты на терапию [4, 5].

По оценкам международных экспертов, к 2050 году устойчивые к антибиотикам инфекции могут стать причиной до десяти миллионов смертей ежегодно [3]. Особое беспокойство вызывает ситуация в педиатрических стационарах, где выбор антибактериальных средств ограничен возрастными особенностями, токсичностью и нормативными ограничениями. Дети в отделениях реанимации и интенсивной терапии относятся к группе максимального риска: тяжелое течение основного заболевания, необходимость инвазивных вмешательств и длительная антибиотикотерапия создают условия для формирования полирезистентной госпитальной флоры [1, 6]. Наиболее частыми возбудителями таких инфекций остаются представители семейства Enterobacterales (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter cloacae) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa). Эти микроорганизмы обладают множественными механизмами защиты – продукцией β-лактамаз расширенного спектра, синтезом карбапенемаз, модификацией мишеней антибиотиков и формированием биопленок [2, 6].

По данным Европейского центра по контролю заболеваний (ECDC), доля карбапенемрезистентных изолятов K. pneumoniae и A. baumannii в реанимационных отделениях Европы превышает 50% [5, 7]. Согласно концепции Всемирной организации здравоохранения, борьба с антибиотикорезистентностью требует внедрения стратегий Antimicrobial Stewardship, включающих контроль назначения антибиотиков, оптимизацию длительности терапии и обязательный микробиологический аудит [7–9]. Такие подходы уже доказали эффективность в снижении частоты нерационального применения антибиотиков и предотвращении селекции устойчивых штаммов [8]. В то же время локальные особенности микробиологического пейзажа значительно варьируют даже внутри одной страны. Поэтому проведение регулярного микробиологического мониторинга в крупных педиатрических стационарах является неотъемлемой частью инфекционного контроля и научного сопровождения антимикробной политики [1, 5].

Исследования, ранее проведенные в Гомельской областной детской клинической больнице, показали, что в микробиоте отделения интенсивной терапии преобладают грамнегативные микроорганизмы, демонстрирующие рост устойчивости к цефалоспоринам и карбапенемам [10]. Однако имеющиеся данные ограничивались отдельными временными промежутками и не позволяли оценить динамику изменений в контексте факторов риска формирования устойчивости.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и верифицировать клинически применимую математическую модель прогнозирования риска выделения мультирезистентных микроорганизмов у детей в условиях отделения реанимации на основе локальных микробиологических и клинических данных.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное когортное исследование. Объем выборки: 1562 клинических изолята (бактериальные культуры из крови, трахеальных аспиратов, мочи, ликвора и ран) – в анализ включался первый клинически значимый изолят, полученный от пациента в рамках одного эпизода госпитализации, повторные изоляты одного и того же микроорганизма, выделенные у одного пациента в течение одной госпитализации, в статистический анализ не включались с целью обеспечения независимости наблюдений. Методы идентификации: MALDI-TOF MS и биохимическая идентификация; оценка чувствительности – VITEK 2 Compact; критерии интерпретации – EUCAST 2023. Анализ факторов: тип материала; длительность госпитализации; возраст; предшествующая антибактериальная терапия; использование инвазивных девайсов [10].

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 13.0. Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M±SD) либо медианы и межквартильного размаха (Me [Q1–Q3]) при ненормальном распределении. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (%). Для сравнения долей использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при ожидаемых частотах <5. Сравнение количественных показателей между несколькими группами проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) либо непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых факторов риска формирования мультирезистентности применяли многофакторную логистическую регрессию. В исходную модель включали переменные, продемонстрировавшие ассоциацию с MDR в однофакторном анализе при уровне значимости $p<0,10$. Отбор предикторов осуществлялся методом пошагового включения (stepwise forward selection). Мультиколлинеарность между независимыми переменными оценивали с использованием коэффициента инфляции дисперсии (Variance Inflation Factor, VIF); значения VIF <5 считались допустимыми. Адекватность модели оценивали с помощью теста Хосмера – Лемешоу. Дискриминационную способность модели определяли путем построения ROC-кривой с расчетом площади под кривой (AUC) и 95%-го доверительного интервала. Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения рассчитывали при оптимальном пороге вероятности, определенном по индексу Юдена. Дополнительно проведен анализ клинической полезности модели с использованием Decision Curve Analysis (DCA). Для оценки устойчивости модели применяли 5-кратную k-fold кросс-валидацию. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие характеристики микробиологического материала

За период 2021–2024 гг. в микробиологической лаборатории Гомельской областной детской клинической больницы было исследовано 1562 клинических изолята, выделенных от пациентов отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР). Материалы для исследования включали: трахеобронхиальные аспираты – 38,6% образцов, кровь – 21,3%, мочу – 17,8%, отделяемое ран и катетеров – 12,5%, ликвор и иные стерильные жидкости – 9,8%.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Факторы, ассоциированные с формированием MDR
Table 1
Factors associated with the formation of MDR

Переменная	OR (95% ДИ)	p
Длительность госпитализации >10 сут.	2,14 (1,52–2,98)	<0,05
≥2 курсов антибиотиков за последние 30 дней	2,85 (1,94–3,74)	<0,01
Возраст <1 года	1,72 (1,21–2,45)	<0,05
Инвазивная вентиляция легких	1,91 (1,33–2,69)	<0,05

Возраст пациентов колебался от 1 месяца до 17 лет (средний возраст 4,8±0,6 года). Мальчики составляли 57,2% обследованных, девочки – 42,8%. Средняя длительность госпитализации до момента выделения микроорганизма составила 9,4±2,1 суток.

Факторы, ассоциированные с формированием MDR (многофакторный анализ)

Проведенная логистическая регрессия выявила четыре независимых предиктора выделения MDR-штаммов (табл. 1).

Каждый из перечисленных факторов повышает вероятность выделения MDR-изолята независимо от вида микроорганизма. Особенно выражено влияние повторных курсов антибиотикотерапии, что подтверждает селективное применение антибактериальных препаратов и важность контроля сроков их назначения.

Математическая модель прогнозирования

Для прогнозирования вероятности выделения MDR-штамма использована многофакторная логистическая регрессионная модель бинарного исхода, широко применяемая в клинической эпидемиологии и медицинской статистике.

Обоснование выбора метода. Логистическая регрессия была выбрана по следующим причинам: бинарный исход исследования (MDR / не MDR); возможность включения как категориальных, так и непрерывных переменных; высокая интерпретируемость коэффициентов модели для клиницистов, что особенно важно для принятия решений в педиатрической реанимации.

Альтернативные методы прогнозирования, такие как деревья решений, случайный лес, градиентный бустинг (XGBoost) и нейронные сети, были рассмотрены, однако логистическая регрессия обеспечила оптимальный баланс между точностью прогнозирования и практической интерпретируемостью для медицинского персонала.

Зависимая переменная: Y = 1 – выделен мультирезистентный микроорганизм (MDR), Y = 0 – MDR не выявлен.

Независимые переменные (факторы риска): X1 – длительность госпитализации >10 суток, X2 – наличие ≥2 курсов антибактериальной терапии за последние 30 дней, X3 – возраст пациента <1 года, X4 – применение инвазивной вентиляции легких.

Математическая формула модели:

$$P(MDR) = 1 / (1 + e^{(-Z)})$$
$$Z = \beta 0 + \beta 1X1 + \beta 2X2 + \beta 3X3 + \beta 4X4.$$

Таблица 2
Оцененные коэффициенты модели
Table 2
Estimated coefficients of the model

Параметр	β = ln (OR)
Свободный член (β0)	–2,09
Госпитализация >10 суток (β1)	0,76
≥2 курсов антибактериальной терапии (β2)	1,05
Возраст <1 года (β3)	0,54
ИВЛ (β4)	0,65

Финальная формула прогностической модели:

$$P(MDR) = 1 / (1 + \exp(-(-2{,}09 + 0{,}76X1 + 1{,}05X2 + 0{,}54X3 + 0{,}65X4))).$$

Каждый коэффициент модели интерпретируется как логарифм отношения шансов (OR): например, проведение ≥2 курсов антибиотиков увеличивает шансы выделения MDR-штамма почти в трехкратном размере (OR=2,85).

Валидация модели. Дискриминационная способность модели оценивалась с помощью ROC-анализа; площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,79 (95% ДИ 0,77–0,82), что соответствует хорошей дискриминационной способности. Чувствительность ≈78%, специфичность ≈74%.

Калибровка модели оценивалась с использованием теста Хосмера – Лемешоу; статистически значимых расхождений между наблюдаемыми и прогнозируемыми значениями не выявлено (p>0,05), что свидетельствует об удовлетворительной калибровке модели.

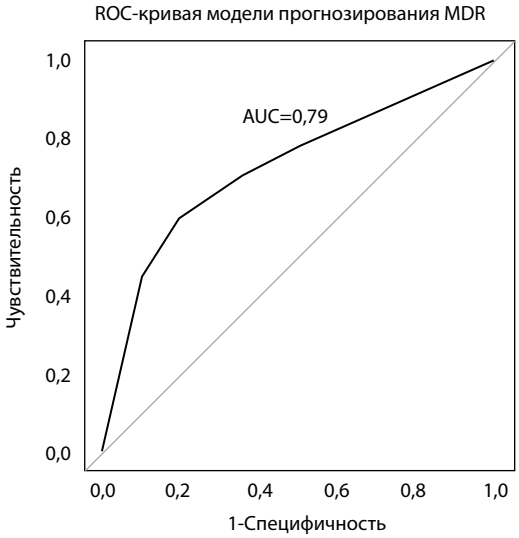


Рис. 1. ROC-кривая логистической модели прогнозирования вероятности выделения мультирезистентного микроорганизма у детей в педиатрическом отделении реанимации
Fig. 1. ROC curve of the logistic regression model predicting the probability of multidrug-resistant microorganism isolation in pediatric intensive care patients

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

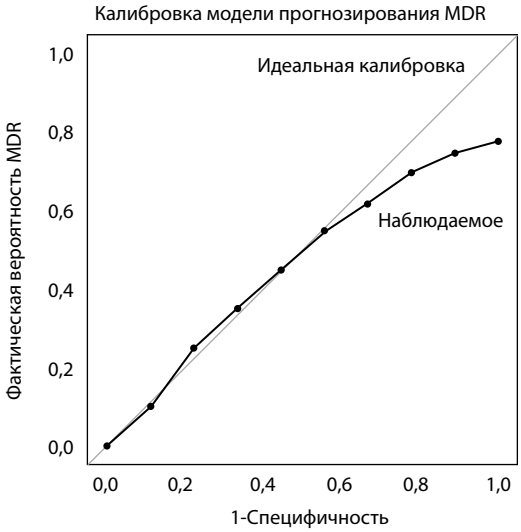


Рис. 2. Калибровка модели прогнозирования MDR: сравнение прогнозной и фактической вероятности выделения мультирезистентного микроорганизма
Fig. 2. Calibration plot of the MDR prediction model: comparison of predicted vs observed probabilities of multidrug-resistant microorganism isolation

Клинический пример применения модели. У пациента младше одного года, находящегося в отделении интенсивной терапии более 10 суток, ранее получавшего ≥2 курсов антибиотиков и находящегося на ИВЛ, прогнозируемая вероятность MDR превышает 60%. В подобных ситуациях стандартные схемы эмпирической терапии могут быть недостаточно эффективными, что обосновывает необходимость ранней коррекции лечения и усиленного инфекционного контроля.

Дополнительные метрики: положительное прогнозное значение (PPV) ≈65%, отрицательное прогнозное значение (NPV) ≈85%. F1-score ≈0,71. Decision Curve Analysis продемонстрировал положительную клиническую полезность модели в диапазоне пороговых вероятностей 0,3–0,6, что соответствует наиболее частым сценариям выбора эмпирической терапии в отделении интенсивной терапии.

Кросс-валидация: использовалась 5-кратная k-fold cross-validation, при которой показатели AUC, чувствительности и специфичности оставались стабильными, подтверждая устойчивость модели.

Влияние временного фактора на риск формирования MDR

В дополнительном анализе в прогностическую модель была включена временная переменная, отражающая период выделения микроорганизма (2021–2022 гг. против 2023–2024 гг.). Установлено, что поздний период наблюдения ассоциирован с более высоким риском выделения мультирезистентных штаммов независимо от клинических факторов пациента (OR ≈1,4; $p<0,05$). Это указывает на нарастающее селекционное давление в отделении интенсивной терапии и подтверждает наличие устойчивого временного тренда роста антибиотикорезистентности в госпитальной среде.

Роль типа клинического материала в формировании MDR

Включение типа клинического материала в многофакторный анализ показало, что выделение микроорганизмов из дыхательных путей (трахеобронхиальные аспираты) достоверно ассоциировано с повышенной вероятностью MDR по сравнению с изолятами из крови и мочи (OR ≈1,7–1,9; $p<0,05$). Данный факт отражает высокую эпидемиологическую значимость респираторных инфекций у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, и подчеркивает необходимость усиленного микробиологического контроля именно в этой группе.

Связь повышения MIC с риском мультирезистентности

Дополнительный анализ показал, что изоляты с повышенными значениями MIC_{90} к карбапенемам чаще относились к группе MDR. Это позволяет рассматривать рост минимальных подавляющих концентраций как ранний фенотипический индикатор формирования устойчивости, предшествующий клинически значимой резистентности.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование продемонстрировало, что формирование мультирезистентности у клинически значимых микроорганизмов в условиях педиатрической реанимации является многофакторным процессом, обусловленным как индивидуальными клиническими характеристиками пациента, так и особенностями госпитальной среды. Полученные данные подтверждают, что антибиотикорезистентность перестала быть исключительно микробиологической проблемой и требует интеграции клинических, эпидемиологических и аналитических подходов, что согласуется с современными представлениями о природе устойчивости микроорганизмов [1–3, 10].

Выявленные в работе независимые предикторы MDR – длительная госпитализация, повторные курсы антибактериальной терапии, ранний возраст и применение инвазивной вентиляции легких – отражают ключевые механизмы селекционного давления в условиях отделений интенсивной терапии. Аналогичные факторы риска описаны в зарубежных исследованиях, посвященных инфекциям, вызванным грамотрицательными патогенами в реанимационных отделениях, где подчеркивается роль длительного пребывания и инвазивных вмешательств в формировании устойчивых штаммов [4–6].

Особого внимания заслуживает влияние повторных курсов антибиотикотерапии, которое в данной работе оказалось наиболее значимым фактором риска. Это подтверждает концепцию рационального использования антимикробных препаратов, согласно которой неоптимальная антибактериальная нагрузка ускоряет селекцию мультирезистентных клонов и способствует распространению устойчивости в госпитальной среде [7, 8].

В этом контексте полученные результаты дополняют существующие данные, подчеркивая необходимость строгого контроля длительности и спектра антибактериальной терапии в педиатрической практике. Включение временного компонента в математическую модель позволило продемонстрировать устойчивый рост риска MDR в более поздние периоды наблюдения, что отражает динамическое изменение микробиологического пейзажа отделения интенсивной терапии. Подобные

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

временные тренды ранее отмечались в эпидемиологических исследованиях антибиотикорезистентности и связывались с накоплением устойчивых штаммов при длительном применении антибактериальных препаратов широкого спектра [5, 8].

Дополнительный анализ роли типа клинического материала показал, что изоляты из дыхательных путей характеризуются более высоким риском мультирезистентности, что согласуется с данными о высокой распространенности MDR-патогенов при ИВЛ-ассоциированных инфекциях. Этот факт подчеркивает необходимость прицельного микробиологического мониторинга респираторных образцов у пациентов реанимационного профиля [4, 6].

Разработка математической модели прогнозирования риска MDR, основанной на рутинно доступных клинических параметрах, в отличие от описательных исследований, позволяет количественно оценить вероятность выделения мультирезистентного микроорганизма еще на этапе выбора эмпирической терапии. Показатели дискриминационной способности модели (AUC=0,79) соответствуют хорошему уровню прогностической точности и сопоставимы с результатами аналогичных клинических моделей, применяемых в рамках программ антимикробного надзора [7–9]. Таким образом, представленная модель может рассматриваться как практический инструмент поддержки клинических решений, дополняющий традиционные микробиологические методы и способствующий оптимизации антибактериальной терапии в педиатрической реанимации.

■ ВЫВОДЫ

1. ROC-кривая логистической модели дала AUC=0,79 (95% ДИ 0,77–0,82), что соответствует хорошей дискриминационной способности. Чувствительность ≈78%. Специфичность ≈74%. Оптимальный порог вероятности MDR определяли на основании индекса Youden по ROC-кривой. Значение p (MDR) ≥0,48–0,5 обеспечивало наилучшее соотношение чувствительности и специфичности и может быть использовано в клинической практике для принятия решений. При превышении порога рекомендуется: пересмотр эмпирической антибактериальной терапии, усиление инфекционного контроля, консультация клинического фармаколога.

Представленная прогностическая модель основана на рутинно доступных клинических параметрах и может быть использована в условиях педиатрического стационара без дополнительной лабораторной нагрузки, что повышает ее практическую ценность и воспроизводимость.

2. Формирование мультирезистентности у клинически значимых микроорганизмов в педиатрическом отделении реанимации обусловлено сочетанием клинических и организационных факторов, среди которых ведущую роль играют длительная госпитализация, повторные курсы антибиотикотерапии, ранний возраст пациентов и применение инвазивной вентиляции легких. Выявлена устойчивая временная тенденция к росту риска MDR в более поздние периоды наблюдения, что отражает нарастающее селекционное давление в условиях интенсивной терапии.
3. Изоляты, полученные из дыхательных путей, характеризуются более высокой вероятностью мультирезистентности по сравнению с другими клиническими материалами, что подчеркивает эпидемиологическую значимость респираторных инфекций в структуре госпитальной флоры.

Практические рекомендации

1. Усилить микробиологический мониторинг в отделении интенсивной терапии:
   - проводить регулярный (ежемесячный или ежеквартальный) анализ структуры возбудителей и их антибиотикорезистентности;
   - формировать локальные «антибиотикограммы» для каждого года, отражающие чувствительность ведущих патогенов (K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa, S. aureus);
   - включить количественные показатели MIC_{50} и MIC_{90} в отчетность, что позволит отслеживать «ползучее» повышение минимальных подавляющих концентраций.
2. Внедрить программу рационального применения антибиотиков (Antimicrobial Stewardship Program, ASP):
   - создать междисциплинарную команду (педиатр-реаниматолог, клинический фармаколог, микробиолог, эпидемиолог);
   - ввести аудит антибактериальной терапии через 48–72 часа после начала лечения с возможностью деэскалации препаратов;
   - ограничить использование карбапенемов и цефалоспоринов III–IV поколения в качестве стартовой терапии, если отсутствуют признаки инфекции, вызванной MDR-патогенами;
   - разработать стандартизированные протоколы эмпирической терапии на основе локальных данных чувствительности.
3. Сократить длительность антибактериальной терапии и частоту повторных курсов:
   - для большинства инфекций у педиатрических пациентов целесообразно ограничение курсов до 5–7 дней при клиническом улучшении;
   - продление терапии должно быть обосновано микробиологическими результатами и динамикой состояния пациента;
   - провести обучение врачей отделения принципам рационального выбора и длительности антибактериальной терапии.
4. Оптимизировать контроль факторов риска формирования MDR:
   - минимизировать продолжительность инвазивной вентиляции, катетеризации и пребывания в отделении ИТ;
   - проводить тщательную санацию оборудования, дыхательных контуров, катетеров и систем инфузии;
   - разработать алгоритмы раннего выявления инфекций, связанных с медицинскими устройствами.
5. Расширить возможности лабораторной диагностики:
   - внедрить молекулярные методы (ПЦР, мультиплексные панели) для быстрой идентификации генов устойчивости (blaCTX-M, blaNDM, blaOXA-48, mecA и др.);
   - организовать систему хранения и типирования MDR-штаммов для дальнейшего эпидемиологического анализа;
   - обеспечить контроль качества микробиологических исследований и соблюдение стандартов EUCAST.

6. Внедрить систему обратной связи между лабораторией и клиницистами:
   - ежеквартально представлять врачам отчет о динамике чувствительности возбудителей;
   - создать электронный реестр инфекций с автоматическим формированием диаграмм тенденций резистентности;
   - использовать эти данные для пересмотра схем эмпирической терапии и обучения медицинского персонала.
7. Организовать профилактику внутрибольничного распространения MDR-патогенов:
   - усилить санитарно-эпидемиологический режим в отделении: гигиена рук, барьерные меры, раздельное хранение оборудования;
   - проводить скрининг госпитализируемых пациентов на носительство MRSA и ESBL-продуцентов;
   - в случаях вспышек незамедлительно выполнять эпидемиологическое расследование и типирование штаммов.
8. Продолжить научные исследования в данном направлении:
   - провести молекулярно-эпидемиологическое типирование MDR-штаммов для выявления клональной структуры циркулирующих возбудителей;
   - оценить эффективность внедренной программы антимикробного надзора в динамике (до и после внедрения);
   - исследовать взаимосвязь между изменением MIC и клиническими исходами терапии у педиатрических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis: part 1. *Pharmacy & Therapeutics.* 2015;40(4):277–283.
2. O'Neill J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.* London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016:84 p.
3. De Kraker M.E.A., Stewardson A.J., Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Medicine.* 2016;13(11). Article e1002184. doi: 10.1371/journal.pmed.1002184
4. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England Journal of Medicine.* 2010;362(19):1804–1813. doi: 10.1056/NEJMra0904124
5. Laxminarayan R., Matsoso P., Pant S., Brower C., et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *The Lancet.* 2016;387(10014):168–175. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00474-2
6. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2018;18(3):318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
7. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection.* 2017;23(11):793–798. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.026
8. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2023.* Stockholm: ECDC. 2024:102 p.
9. Bush K., Bradford P.A. β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2016;6(8). Article a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247
10. Bonda N., Markovsky V., Stepanenko N. Dynamics of Antibiotic Resistance of Infectious Agents in Children in Intensive Care Units. *Clinical Infectology and Parasitology.* 2025;14(4):483–493. doi: 10.34883/PI.2025.14.4.037 (in Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.035

Ханова А.О.[1] ✉, Затуливетрова А.А.[1], Стукова Д.Н.[2], Шамурзаева К.М.[3], Гиголаева Л.Т.[3], Цховребов А.И.[3], Туаева И.Т.[3], Гадзаова В.И.[3], Дарчиева З.К.[3], Баськова Я.О.[4], Минякова Д.А.[4], Ким И.А.[5]
[1] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
[2] Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия
[3] Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия
[4] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[5] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Ускоренная микробиологическая диагностика нейроинфекций с помощью быстрой масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и ее эффективность при подборе эмпирической терапии и прогнозировании исходов заболевания: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Ханова А.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста; Затуливетрова А.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста; Стукова Д.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста; Шамурзаева К.М. – сбор данных, анализ и интерпретация данных; Гиголаева Л.Т. – сбор материала, написание текста; Цховребов А.И. – сбор материала, обработка, написание текста; Туаева И.Т. – сбор данных, анализ и интерпретация данных; Гадзаова В.И. – редактирование, обработка, написание текста; Дарчиева З.К. – редактирование, обработка, написание текста; Баськова Я.О. – сбор материала, написание текста; Минякова Д.А. – редактирование, обработка, написание текста; Ким И.А. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.
Все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Подана: 15.12.2025
Принята: 16.02.2026
Контакты: hanowa.am@yandex.ru

Резюме

Инфекции центральной нервной системы являются серьезными заболеваниями, которые в исходе могут привести к увеличению показателей летальности и инвалидности. Одним из основных факторов неблагоприятного прогноза является задержка начала целенаправленной этиотропной антибактериальной терапии, что часто обусловлено длительностью стандартной микробиологической диагностики. Внедрение в клиническую практику матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI-TOF MS) представляет собой перспективный шаг, позволяющий сократить время идентификации возбудителя. Целью настоящего обзора является анализ и систематизация современных литературных данных о клинической эффективности, возможностях интеграции и практических аспектах применения MALDI-TOF MS в диагностике нейроинфекций. На основании анализа 73 научных источников продемонстрировано, что данный метод обеспечивает точную видовую идентификацию основных бактериальных и грибковых возбудителей (таких как

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, Cryptococcus spp.) из положительных гемокультур или концентрированной цереброспинальной жидкости в короткие сроки, сокращая тем самым общее время постановки правильного диагноза в среднем на 18–29 часов. Также в обзоре обсуждаются оптимальные алгоритмы интеграции данного метода в рутинную клиническую практику и основные ограничения и недостатки данного метода, связанные в том числе с необходимостью предварительного культивирования для увеличения бактериальной нагрузки в исследуемом материале, зависимостью от наполнения используемых баз данных и высокой стоимостью оборудования. Авторами сделан вывод о том, что MALDI-TOF MS является эффективным дополнительным методом, ускоряющим диагностику инфекционных заболеваний центральной нервной системы, интеграция которого в современные алгоритмы диагностики инфекционных заболеваний может повысить частоту благоприятных исходов заболеваний, а также рациональность применения антибактериальной терапии.
Ключевые слова: нейроинфекции, масс-спектрометрия, экспресс-диагностика, эмпирическая антибиотикотерапия, молекулярная диагностика

Khanova A.[1] ✉, Zatulivetrova A.[1], Stukova D.[2], Shamurzaeva K.[3], Gigolaeva L.[3], Tskhovrebov A.[3], Tuaeva I.[3], Gadzaova V.[3], Darchieva Z.[3], Baskova Ya.[4], Minyakova D.[4], Kim I.[5]
[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
[2] Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
[3] North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia
[4] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
[5] Samara State Medical University, Samara, Russia

Rapid Microbiological Diagnosis of Neuroinfections Using MALDI-TOF Mass Spectrometry and its Impact on Empirical Therapy Selection and Outcome Prediction: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Khanova A. – the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text; Zatulivetrova A. – the concept and design of research, editing, processing, writing text; Stukova D. – the concept and design of research, editing collecting material, writing text; Shamurzaeva K. – data collection, data analysis and interpretation; Gigolaeva L. – data collection, manuscript writing; Tskhovrebov A. – data collection, data processing, manuscript writing; Tuaeva I. – data collection, data analysis and interpretation; Gadzaova V. – editing, data processing, manuscript writing; Darchieva Z. – editing, data processing, manuscript writing; Baskova Ya. – data collection, manuscript writing; Minyakova D. – editing, data processing, manuscript writing; Kim I. – final approval of the version of the article for publication.
All authors approved the manuscript and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy and integrity of any part of it are appropriately investigated and resolved.

Submitted: 15.12.2025
Accepted: 16.02.2026
Contacts: hanowa.am@yandex.ru

Abstract

Infections of the central nervous system are severe conditions that can ultimately lead to increased mortality and disability rates. One of the key factors contributing to an

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

unfavorable prognosis is the delay in initiating targeted etiotropic antibacterial therapy, often due to the lengthy nature of standard microbiological diagnostics. The introduction of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) into clinical practice represents a promising advancement, enabling a reduction in the time required for pathogen identification. The aim of this review is to analyze and systematize contemporary literature data on the clinical efficacy, integration possibilities, and practical aspects of MALDI-TOF MS application in the diagnosis of neuroinfections. Based on the analysis of 73 scientific sources, it has been demonstrated that this method provides accurate species-level identification of key bacterial and fungal pathogens (such as S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, Cryptococcus spp.) from positive blood cultures or concentrated cerebrospinal fluid within a short timeframe, thereby reducing the overall time to establish a correct diagnosis by an average of 18–29 hours. The review also discusses optimal algorithms for integrating this method into routine clinical practice, as well as its main limitations and drawbacks. These include the necessity for preliminary culturing to increase the microbial load in the sample, dependence on the completeness of the reference databases used, and the high cost of equipment. The authors conclude that MALDI-TOF MS is an effective supplementary method that accelerates the diagnosis of central nervous system infections. Its integration into contemporary diagnostic algorithms for infectious diseases has the potential to improve the frequency of favorable disease outcomes and enhance the rationality of antibacterial therapy application.
Keywords: neuroinfections, mass spectrometry, rapid diagnostics, empirical antibiotic therapy, molecular diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингиты и энцефалиты различной этиологии, представляют собой значимую клиническую проблему, поскольку имеют высокие показатели летальности и довольно часто приводят к инвалидизации ввиду стойких неврологических осложнений, что определяют высокую актуальность изучения методов ранней диагностики и лечения данной группы инфекционных заболеваний. Согласно данным современных исследований, летальность при бактериальных менингитах, особенно в странах с низко развитой системой здравоохранения, остается на высоком уровне. Среди пациентов, перенесших нейроинфекционные заболевания, у 25–60% наблюдаются когнитивные и неврологические нарушения, включающие нейросенсорную тугоухость, нарушения зрения и двигательные расстройства [1]. При внебольничном бактериальном менингите у взрослых задержка начала проведения антибактериальной терапии (АБТ) более чем на 2 часа после поступления в стационар статистически значимо повышает риск летального исхода (скорректированное отношение шансов, adjusted odds ratio, AOR 2,29), а при задержке терапии свыше 3 часов отмечается повышение частоты развития неврологических осложнений (AOR 1,79) [2].

Культуральный метод, являющийся стандартом микробиологической диагностики инфекционных заболеваний, имеет значительные ограничения на практике, связанные с низкой чувствительностью данного метода, которая, в свою очередь,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

связана со множеством факторов, одним из которых является проведение АБТ на догоспитальном этапе, что ведет к высокой частоте получения ложноотрицательных результатов [3, 4]. В исследовании Никольской М.В. с соавт. этиология гнойного менингита в когорте взрослых пациентов не была установлена в 55,4% случаев, что, вероятно, объясняют предшествующей АБТ до поступления в стационар [5]. Процесс идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам становится определяющим моментом для начала адекватной этиотропной АБТ, которая при использовании традиционных методов занимает от 24 до 72 часов и более [6, 7].

Современным перспективным методом диагностики инфекционных болезней, который обеспечивает быструю идентификацию микроорганизмов (МО) в биологическом материале, является матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, MALDI-TOF MS), основанная на анализе белков микроорганизмов и характеризующаяся высокой точностью, простотой анализа и относительно низкой стоимостью. В исследовании Ponderand L. et al. применение протокола Rapid Sepsityper® с последующим MALDI-TOF MS анализом положительных гемокультур обеспечивало надежную видовую идентификацию возбудителя в 65,4% случаев для грамположительных и 78,9% для грамотрицательных бактерий в течение 10 минут [8].

Помимо диагностического потенциала, внедрение MALDI-TOF MS в клиническую практику также способствует оптимизации проведения АБТ. Согласно данным исследования Uzuriaga M. et al., применение MALDI-TOF MS способствует сокращению времени этиологического подтверждения диагноза нейроинфекции с 11,44 до 4,48 часа [9], что позволяет назначить пероральную, этиотропную АБТ в интервале от 10 до 24 часов, а также снижает потребность в применении АБТ широкого спектра действия [9–11]. Несмотря на отсутствие влияния на месячный показатель летальности (по данным исследования RAPIDO), метод демонстрирует статистически значимые положительные эффекты в виде сокращения сроков госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9, 10]. Исходя из вышеописанного, MALDI-TOF MS является современным диагностическим инструментом, который вносит весомый вклад в оптимизацию терапии нейроинфекций за счет сокращения сроков этиологической идентификации возбудителя и последующей рационализации применения АБТ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Освещение и систематизация современных литературных данных о проблемах диагностики и лечения инфекций ЦНС, а также анализ эффективности внедрения метода MALDI-TOF MS в повсеместную клиническую практику, изучение возможностей рассматриваемого метода в оптимизации процесса идентификации возбудителей и корректирования назначения АБТ с целью улучшения исходов заболевания.

■ МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Для подготовки настоящего обзора был проведен поиск литературы, опубликованной за последние 5 лет (2020–2025 гг.), в электронных библиографических базах данных с целью обобщения современных данных о применении метода MALDI-TOF

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

MS для ускоренной диагностики нейроинфекций, его влияния на эффективность коррекции антимикробной терапии. Поиск источников проводился в международных базах данных PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Science Direct, а также в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY. Для поиска использовались ключевые слова, их комбинации, а также комплексные запросы на английском и русском языках с применением логических операторов (AND, OR).

Ключевые слова на английском языке: "neuroinfections", "central nervous system infections", "meningitis", "encephalitis", "MALDI-TOF mass spectrometry", "rapid microbiological diagnosis", "cerebrospinal fluid", "CSF", "blood culture", "bacterial identification", "empirical antibiotic therapy", "antimicrobial stewardship", "time to effective therapy", "de-escalation", "clinical outcomes". На русском языке: «нейроинфекции», «инфекции ЦНС», «менингит», «MALDI-TOF масс-спектрометрия», «экспресс-диагностика», «ликвор», «цереброспинальная жидкость», «гемокультура», «идентификация возбудителя», «эмпирическая антибиотикотерапия», «деэскалация терапии», «исходы заболевания».

Критериями включения стали: оригинальные клинические исследования (проспективные и ретроспективные когортные), систематические обзоры и метаанализы, опубликованные на английском и русском языках и оценивающие диагностическую точность, скорость работы и клинически значимые эффекты MALDI-TOF MS при нейроинфекциях. Критериями исключения стали: тезисы конференций, публикации без открытого полного текста, статьи, не прошедшие рецензирование, а также исследования, не имеющие прямого отношения к тематике статьи.

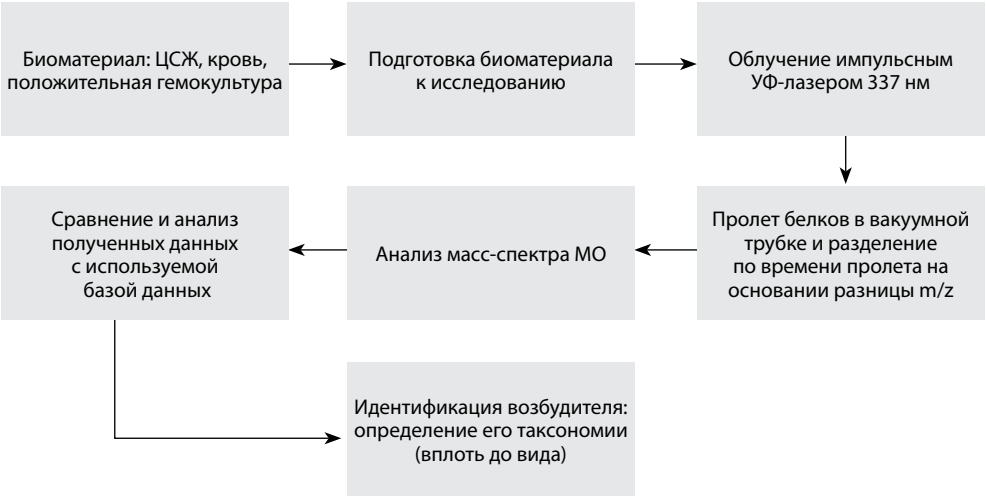
В результате первичного поиска по ключевым словам и комбинированных запросов в указанных базах данных было найдено более 1500 публикаций. После исключения дубликатов и первичного анализа по заголовкам и аннотациям было отобрано 105 статей для углубленного изучения, после чего проводилась оценка соответствия их критериям включения/исключения, в результате чего в обзор было включено 73 источника.

■ ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ МЕТОДА MALDI-TOF MS

Описание технологии. Принцип работы метода MALDI-TOF MS основан на мягкой ионизации биологических макромолекул, преимущественно рибосомных белков, с последующим анализом отношения массы к заряду (m/z). Важным этапом проведения процедуры является подготовка биоматериала: микроорганизмы, выделенные из биологических сред, таких как цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) или кровь, наносятся на стальную мишень и покрываются матрицей – органической кислотой, чаще всего α-циано-4-гидроксикоричной (HCCA) [12]. С целью облегчения выделения бактериальных белков, особенно из грамположительных бактерий и инкапсулированных микроорганизмов, часто применяется дополнительная экстракция муравьиной кислотой непосредственно на мишени [12, 13]. После кристаллизации образец подвергается воздействию импульсного ультрафиолетового лазера (обычно 337 нм). На матрице происходит сублимация и перенос молекул аналита в газовую фазу с одновременной мягкой ионизацией с образованием однозарядных ионов $[M+H]^+$ [12, 14].

Ионы ускоряются в электрическом поле и поступают во времяпролетную трубку, где происходит их разделение по массе и заряду: легкие ионы достигают детектора

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ



Краткая схема принципа работы метода MALDI-TOF MS
Simplified diagram of the MALDI-TOF MS working principle

быстрее тяжелых [14]. Регистрируемый сигнал преобразуется в масс-спектр – уникальный протеомный профиль, представляющий собой отпечаток МО, при этом положение пиков соответствует m/z, а их высота отражает относительную интенсивность [12, 14]. Полученный спектр автоматически сопоставляется с базами данных эталонных спектров (например, Bruker Biotyper, VITEK MS) с использованием специализированных алгоритмов [12]. Качество и полнота баз данных важна для успешной идентификации МО, в отдельности редких или даже новых видов [14, 15]. Сравнительный анализ спектра позволяет осуществлять точную таксономическую идентификацию на уровне рода, вида и, в ряде случаев, подвидов (см. рисунок) [15, 16].

Успех идентификации определенных групп, таких как нокардии и некоторые микобактерии, напрямую зависит от применяемого протокола подготовки образца и качества базы данных. Использование метода прямого нанесения с экстракцией муравьиной кислотой для нокардий позволяет системе VITEK® MS найти 93,7% совпадений с молекулярными методами в базах данных [13]. Преимуществом MALDI-TOF MS является скорость анализа, так как время от момента выделения МО до получения результата составляет несколько минут, что позволяет сократить длительность микробиологической диагностики на 24 часа и более по сравнению с традиционными биохимическими и молекулярными методами [14]. Полученные данные делают эту технологию перспективным методом для быстрой диагностики нейроинфекций.

Особенности подготовки образцов для идентификации возбудителя нейроинфекций. Методология применения MALDI-TOF MS в диагностике нейроинфекций базируется на анализе протеомного профиля МО, выделенного из биоматериала, в основном из ЦСЖ. Успех и скорость диагностического процесса определяются качеством подготовки исследуемого образца, которая направлена на повышение концентрации МО в биоматериале. Основные методы, такие как центрифугирование, имеют ограниченную эффективность, особенно в случае низкого содержания МО

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

в образце, что может привести к ложноотрицательным результатам и задержке постановки диагноза или ошибкам в постановке диагноза [17]. Перспективным направлением является метод концентрации с использованием наночастиц, которые обеспечивают предел обнаружения при концентрации до 2 КОЕ/мл и позволяют выявлять микроорганизмы при концентрациях вплоть до 10^{-9} КОЕ/мл. Валидность данного метода продемонстрирована в исследовании Tural B. с соавт., в котором были изучены 800 образцов ЦСЖ и показана 100% чувствительность и специфичность данного метода, а также выявлено 15 положительных результатов обнаружения МО, не выявляемых при обычном центрифугировании [17].

Современные протоколы, включающие применение набора базы данных Sepsityper®, позволяют проводить выделение и анализ микроорганизмов методом MALDI-TOF MS непосредственно в положительной гемокультуре без необходимости выделения чистой культуры на плотных средах, что сокращает время идентификации до нескольких часов. Прямая идентификация из ЦСЖ без предшествующего культивирования требует высокой микробной нагрузки или применения предварительных высокоэффективных методов концентрации, поскольку прямое нанесение нативного ликвора зачастую не обеспечивает достаточного количества белков МО для детекции. Оптимальный диагностический алгоритм при нейроинфекциях может включать комбинацию методов физического или химического концентрирования патогенов в ЦСЖ с последующей прямой идентификацией либо быструю идентификацию в положительных гемокультурах и ликворе после короткого периода инкубации в автоматизированных системах. Важно отметить, что у большей части пациентов, особенно новорожденных, менингит может протекать без сопутствующей бактериемии. Из данных, полученных в ходе исследования Azim A. с соавт., включившего 244 новорожденных, следует, что среди пациентов с положительным результатом посева ЦСЖ в 46,4% случаев кровь оказывалась стерильной (отсутствие бактериемии) [18]. Эти данные свидетельствуют о необходимости обязательного проведения микробиологического посева ликвора, даже при отрицательных результатах посева крови. Тщательная предварительная подготовка образца ЦСЖ для проведения MALDI-TOF MS, обеспечивающая максимальную концентрацию микробного материала, является важным этапом для проведения ускоренной этиологической идентификации и своевременного начала этиотропной АБТ.

Преимущества и ограничения MALDI-TOF MS. Преимуществами технологии MALDI-TOF MS при работе с биоматериалами, такими как ЦСЖ и кровь, являются высокая скорость получения результатов (от нескольких минут до нескольких часов) и точность идентификации МО, вплоть до определения вида [19]. Данная технология обеспечивает идентификацию широкого спектра патогенов, в том числе грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжевых грибов (например, Candida spp.), а при использовании оптимизированных протоколов проведения исследования – нитчатых грибов (мицет) [20, 21]. При идентификации таких МО, как Neisseria meningitidis и Staphylococcus aureus, система MALDI-TOF MS имеет наиболее высокую эффективность, превышающую 95% соотношений с референсными базами данных [20].

Несмотря на диагностические возможности данной технологии, она имеет и определенные ограничения, которые связаны как с особенностями структуры МО, так и с технологическими аспектами метода. Основным ограничением является

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

зависимость качества идентификации от наполнения спектральных баз данных. Для редких, новых или фенотипически атипичных видов микроорганизмов, белковый профиль которых чаще всего отсутствует в используемых библиотеках данных, точность идентификации существенно снижается [22, 23]. Например, при работе с атипичными изолятами Listeria monocytogenes, не продуцирующими гемолизин, в базе данных Bruker корректно идентифицирован лишь 21% изолятов, при этом в некоторых случаях ошибочно классифицируется большинство таких МО, как L. innocua [23]. Данная проблема актуальна и для некоторых значимых групп МО, таких как нетуберкулезные микобактерии (НТМ) или сложные для дифференциации виды в пределах одного рода (например, Shigella spp. и E. coli) [21, 24]. Для микобактерий стандартный протеомный подход часто требует экстракции белков и регистрации стандартного протокола, а идентификация Mycobacterium tuberculosis может быть затруднена, что требует разработки альтернативных методов, например анализа липидного и нуклеотидного профиля с помощью MALDI-TOF MS [24, 25]. Оптимизированная процедура идентификации нуклеотидного профиля методом MALDI-TOF MS демонстрирует высокую диагностическую точность при идентификации микобактерий и имеет чувствительность 96,91% и специфичность 100%, в том числе при низкой концентрации M. tuberculosis в материале (50 бактерий/мл) [25].

Еще одним ограничением является вариабельность временнóго промежутка, необходимого для идентификации возбудителя в зависимости от характеристик МО. При коротких сроках инкубации грамотрицательные палочки идентифицируются быстрее (93,1% за 6 часов), чем грамположительные кокки (76,1% за 6 часов) и, в частности, грамположительные палочки (17,6% за 6 часов), что важно учитывать

Таблица 1
Принципы применения метода MALDI-TOF MS, его преимущества и ограничения
Table 1
Principles of MALDI-TOF MS, its advantages and limitations

Принцип применения	Преимущества	Ограничения
Основа метода – мягкая ионизация (с использованием УФ-лазера и органической матрицы) биологических макромолекул (в основном рибосомных белков) с образованием преимущественно однозарядных ионов $[M+H]^+$ и их анализ по времени пролета (TOF)	Высокая скорость: время от выделения МО до получения результата – несколько минут. Позволяет сократить длительность этиологической диагностики инфекции на 24 часа и более по сравнению со стандартными методами	Качество идентификации напрямую зависит от полноты и качества наполнения баз данных широким спектром МО. Редкие, новые или атипичные виды могут быть не идентифицированы или идентифицированы ошибочно
Основной этап – подготовка образца: для успешной ионизации требуется нанесение биоматериала на мишень с покрытием матрицей (напр., HCCA). Для трудно идентифицируемых МО (грамположительных, инкапсулированных) часто применяется дополнительная экстракция муравьиной кислотой для облегчения выделения белков в результате разрушения пептидогликана	Точность: позволяет определить таксономию возбудителя на уровне рода, вида, а иногда и подвида. Позволяет идентифицировать широкий спектр патогенов: бактерии (грамположительные и грамотрицательные), дрожжевые грибы, при разработке и оптимизации протоколов исследования – нитчатые грибы и микобактерии	Для прямого анализа из клинических образцов (например, ЦСЖ) часто требуется высокая микробная нагрузка или предварительная концентрация (центрифугирование и применение наночастиц). Прямое нанесение нативного материала может давать ложноотрицательный результат

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы 1

Сравнительный анализ: полученный масс-спектр (протеомный отпечаток МО), который автоматически анализируется с базами данных (напр., Bruker Biotyper, VITEK MS) путем использования специализированных алгоритмов	Возможность прямой идентификации из различных субстратов: современные протоколы (напр., Sepsityper®) позволяют проводить анализ непосредственно в положительной гемокультуре без выделения чистой культуры, что сокращает время идентификации МО до нескольких часов	Для некоторых групп (напр., нетуберкулезные микобактерии) требуется разработка и оптимизация протоколов подготовки биоматериала (экстракция белков, анализ липидов/нуклеотидов). Сложности в дифференциации близкородственных видов (Shigella spp. и E. coli). Вариабельность по времени идентификации разных МО (грамотрицательные палочки идентифицируются быстрее, чем грамположительные кокки и палочки)
Универсальность: метод применим для анализа различных биоматериалов, включая ликвор, кровь после соответствующей подготовки, направленной на концентрирование и выделение целевых белков	Высокая эффективность при идентификации основных возбудителей нейроинфекций: Neisseria meningitidis и Staphylococcus aureus, эффективность идентификации которых превышает 95%	Атипичные фенотипы МО (напр., Listeria monocytogenes, не продуцирующие гемолизин) могут давать ложноотрицательные результаты
Диагностический алгоритм при определении возбудителей нейроинфекций: оптимальным является комбинированное применение методов концентрации патогенов из ЦСЖ (центрифугирование и использование наночастиц) с последующей прямой быстрой идентификацией в положительных гемокультурах и ликворе после короткой инкубации	Экономические затраты: снижение затрат и времени ручного определения по сравнению с некоторыми молекулярными методами при больших объемах исследования	В большинстве протоколов для точной идентификации требуется предварительное культивирование для получения микробной биомассы, что не позволяет полностью избежать задержки, связанной со скоростью роста МО

Примечания: MALDI-TOF MS – Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным масс-анализом); m/z – отношение массы к заряду (mass-to-charge ratio); ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; HCCA – α-циано-4-гидроксикоричная кислота (α-cyano-4-hydroxycinnamic acid); МО – микроорганизм(-ы); УФ – ультрафиолетовый; $[M+H]^+$ – протонированная молекула аналита; НТМ – нетуберкулезные микобактерии; АБТ – антибактериальная терапия; КОЕ – колониеобразующая единица.

при планировании исследования [19]. Исходя из полученных данных, MALDI-TOF MS является эффективным методом ускоренной диагностики МО, повышение ее эффективности зависит от многих факторов, в частности от пополнения баз данных, а в сложных случаях – при комбинировании данного метода с молекулярными, что важно для этиологической идентификации возбудителей нейроинфекций. Сводные данные, описанные выше, приведены в табл. 1.

■ ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИДЕНТИФИКАЦИИ МЕТОДОМ MALDI-TOF MS

Бактериальные возбудители. Спектр бактериальных возбудителей нейроинфекций охватывает как классические патогены, вызывающие внебольничные формы, так и оппортунистические МО, которые приводят к развитию нозокомиальных инфекций ЦНС. Ранняя идентификация возбудителя является важным аспектом, который создает фундамент для интеграции современных методов экспресс-диагностики. Одним из таких методов является MALDI-TOF MS, которая обеспечивает

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

точную и быструю идентификацию большинства возбудителей нейроинфекций непосредственно из положительных гемокультур, крови или ЦСЖ путем определения и анализа белковых профилей МО [26].

Из внебольничных патогенов, вызывающих инфекции ЦНС, отдельное место занимает Streptococcus pneumoniae, идентификация которого включает определение серотипа, что важно для оценки прогноза. В исследовании Yahiaoui R.Y. с соавт. была показана эффективность метода MALDI-TOF MS в дифференциальной диагностике инфекции, вызванной S. pneumoniae, от других представителей стрептококков группы viridans (VGS). Анализ специфических спектральных пиков (например, с m/z 3420 и 3436), по данным исследования, позволил достичь уровня чувствительности 99,4% и специфичности 98,8% [27]. Помимо этого, данная технология эффективна не только для видовой идентификации, но и для серотипирования и демонстрирует также высокую эффективность (97,8% идентифицированных серотипов) в сравнении со стандартными методами, такими как латекс-агглютинация или реакция набухания капсулы (61,6% и 62,4% соответственно), по данным Zhou J. с соавт., которые подтверждают наличие корреляции между определенными серотипами (например, 14 и 19F) и прогнозом течения заболевания [28].

Классическим бактериальным возбудителем нейроинфекции является вызывающая менингит Neisseria meningitidis, точная и быстрая идентификация которой также успешно осуществляется с помощью MALDI-TOF MS, но в сложных диагностических случаях, например при необходимости дифференциации с N. gonorrhoeae в мазках из ротоглотки, может потребоваться проведение молекулярно-генетических тестов [29].

Не менее важным возбудителем является Haemophilus influenzae, включающая типы b (Hib), нетипируемые штаммы (NTHi) и прочие серотипы (например, Hia), идентификация которых с помощью MALDI-TOF MS в крови или ЦСЖ также возможна и, более того, эффективна, что подтверждается исследованием Buehne K.L. с соавт., в котором рассмотрен клинический случай менингита у ребенка 11 месяцев, у которого возбудитель был идентифицирован в образцах ЦСЖ и крови [30]. Идентификация вида Haemophilus influenzae методом MALDI-TOF MS с последующим секвенированием гена 16S рРНК в сложных случаях является стандартным алгоритмом в крупных лабораториях и основой для дальнейшего, более сложного типирования МО [31]. Однако для определения серотипа, которое имеет большое эпидемиологическое и прогностическое значение (например, для оценки уровня вакцинации населения), технология MALDI-TOF MS в настоящее время менее эффективна в точности идентификации, чем методы полногеномного секвенирования (WGS) [32, 33].

Отдельную группу составляют возбудители нозокомиальных нейроинфекций, в том числе и послеоперационных. Staphylococcus aureus и его метициллинрезистентные штаммы (MRSA), а также коагулазонегативные стафилококки являются наиболее частыми этиологическими патогенами инфекций, связанных с нейрохирургическими операциями [34]. MALDI-TOF MS позволяет проводить быструю и точную идентификацию, а также открывает перспективы для проведения экспресс-диагностики антибиотикорезистентности посредством определения специфических спектральных пиков, связанных с продукцией бета-лактамаз [35].

Listeria monocytogenes, вызывающая как менингиты, так и абсцессы головного мозга у иммунокомпрометированных, а в некоторых случаях и у иммунокомпетентных

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

лиц, также успешно поддается идентификации с помощью рассматриваемой технологии [36–38]. Клиническое наблюдение Карпенко М.Ю. с соавт. свидетельствует о том, что своевременная диагностика листериозного менингита, часто имеющего атипичное течение, с применением MALDI-TOF MS позволяет корректировать эмпирическую АБТ путем определения антибиотикочувствительности, что дает возможность меньше применять цефалоспорины в пользу ампициллина или иных АБ-препаратов, а это непосредственно влияет на прогноз течения заболевания и антибиотикорезистентность МО [38].

В отношении грамотрицательных бактерий, таких как Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae или Pseudomonas aeruginosa, чаще всего вызывающих послеоперационные осложнения и имеющих высокий уровень антибиотикорезистентности, метод MALDI-TOF MS демонстрирует высокую эффективность прямой идентификации в положительных гемокультурах, которая достигает 84,5% при использовании базы данных Rapid Sepsityper® и 90,8% при анализе чистых культур [35]. Высокую ценность рассматриваемая технология имеет при ее комбинированном применении с методами автоматизированного выявления (например, ПЦР) детерминант резистентности, таких как карбапенемазы KPC у K. pneumoniae. Это дает возможность получить информацию как о видовой принадлежности изолята, так и о его фенотипе устойчивости, позволяя на ранних стадиях корректировать АБТ [35, 39]. Для менее распространенных, но клинически значимых патогенов, таких как Streptococcus constellatus (из группы anginosus), MALDI-TOF MS также является надежным методом этиологической идентификации, что подтверждается данными исследования Bresler R.M. с соавт., в котором рассмотрен случай его успешной идентификации при менингите, осложненном абсцессом легкого и ишемическим инсультом [40].

Исходя из полученных данных, MALDI-TOF MS позволяет идентифицировать широкий спектр бактериальных патогенов, вызывающих нейроинфекции, и обеспечивает статистически значимое сокращение времени этиологической идентификации. При идентификации Streptococcus agalactiae в гемокультурах у новорожденных сокращение времени составило в среднем 17,5 часа, что в 2 раза быстрее в сравнении со стандартными методами микробиологической диагностики [41]. Скорость идентификации в сочетании с высокой точностью делает данную технологию перспективным инструментом, внедрение которого позволяет корректно назначать рациональную этиотропную терапию, что, в свою очередь, влияет на течение и исход инфекций ЦНС.

Грибковые патогены. Одними из основных этиологических агентов грибковых нейроинфекций являются представители Cryptococcus neoformans/gattii, которые вызывают грибковый менингоэнцефалит как у лиц с нормальным иммунитетом, так и у иммунокомпрометированных лиц, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией [42]. Диагностика криптококковой инфекции ЦНС базируется на индикации капсульного антигена (Cryptococcal Antigen, CrAg) в сыворотке крови или ЦСЖ культуральным методом и микроскопией с окраской по Бурри. Данные методы имеют ряд ограничений: при большом количестве грибковых МО возможны ложноотрицательные результаты тестирования на наличие в биоматериале CrAg вследствие феномена прозоны, а также большая временная задержка, обусловленная длительным циклом культивирования, что увеличивает сроки постановки диагноза [43–45].

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

MALDI-TOF MS является эффективным решением для ускоренной идентификации Cryptococcus spp. Его эффективность подтверждена в исследовании Zono B.B. с соавт., в котором была проведена видовая дифференциация в рамках эпидемиологического надзора при скрининге бессимптомно протекающего криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых выделенные изоляты идентифицировались как C. neoformans генотипа VNI [46]. Применение метода с нативной ЦСЖ без предварительного культивирования становится технически сложной задачей ввиду низкой грибковой нагрузки, но при предварительном выделении изолятов данный метод демонстрирует высокую эффективность. Важным моментом является дифференциация между C. neoformans и C. gattii, которые имеют различия в патогенности и профиле чувствительности к антимикотикам. Классический референсный метод для их дифференциальной диагностики – культивирование на агаре с канаванином, глицином и бромтимоловым синим (Canavanine Glycine Bromthymol blue agar, CGB) в комбинации с MALDI-TOF MS с актуальными базами данных, что позволяет ускорить постановку точного диагноза [42]. Для точной индикации атипичных или редко встречающихся видов, таких как Cryptococcus albidus или бескапсульных штаммов C. neoformans, способных вызывать фунгемию и менингит, а также дающих ложноотрицательные результаты в тестах на CrAg и атипичный рост на средах, необходима отдельная спектральная библиотека баз данных для MALDI-TOF MS [44, 47].

Не менее важной группой возбудителей грибковых нейроинфекций являются дрожжевые грибы рода Candida, которые вызывают инвазивный кандидоз, в том числе кандидозный менингит, преимущественно у пациентов в ОРИТ, у новорожденных и лиц с нейтропенией [48, 49]. Наиболее часто встречающимся видом является Candida albicans, однако отмечается рост распространенности видов C. tropicalis, C. parapsilosis и C. glabrata, которые имеют различный профиль чувствительности к антимикотикам, в том числе показывают резистентность к ним [48, 49]. MALDI-TOF MS в данном контексте является методом выбора в плане быстрой и точной видовой идентификации Candida spp. По данным исследований, рассматриваемый метод имеет высокую степень согласованности (92,72%) результатов идентификации с данными определения нуклеотидной последовательности ITS-региона [48, 50]. Основным преимуществом MALDI-TOF MS является скорость идентификации, которая занимает минуты после получения чистой культуры, что позволяет корректировать эмпирическую терапию. Это особенно важно ввиду видозависимой резистентности, характерной для C. tropicalis в отношении микафунгина [48].

Исходя из вышесказанного, интеграция MALDI-TOF MS в современные алгоритмы диагностики грибковых нейроинфекций позволяет существенно сократить временной интервал от момента выделения чистой культуры до идентификации вида в пределах родов Cryptococcus и Candida, что способствует раннему назначению целенаправленной противогрибковой терапии. Однако с целью достижения максимальной диагностической эффективности метода необходима его комбинация с другими, в том числе с генетическими и молекулярными, методами, особенно при работе с нативными образцами ЦСЖ. Сводные данные об основных возбудителях нейроинфекций представлены в табл. 2.

Причины ложноотрицательных результатов и пути их минимизации. Эффективность идентификации возбудителей нейроинфекций методом MALDI-TOF MS в большей степени определяется 2 основными факторами: качеством

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Основные возбудители нейроинфекций, их характеристика и роль MALDI-TOF MS в их диагностике
Table 2
Major pathogens of neuroinfections, their characteristics, and the role of MALDI-TOF MS in their diagnosis

Возбудитель	Группа	Форма нейроинфекции	Чувствительность метода MALDI-TOF MS	Клиническое значение быстрой идентификации
Streptococcus pneumoniae	Грамположительные кокки (внебольничная инфекция)	Гнойный менингит, менингоэнцефалит	Очень высокая. Чувствительность до 99,4%, специфичность 98,8%. Эффективен для серотипирования (97,8% совпадений). Отличительные пики (напр., m/z 3420, 3436)	Ранняя деэскалация с препаратов широкого спектра действия (ванкомицин + цефтриаксон) на монотерапию цефтриаксоном/пенициллином. Оценка прогноза по серотипу
Neisseria meningitidis	Грамотрицательные диплококки (внебольничная инфекция)	Эпидемический гнойный менингит, менингококцемия	Очень высокая эффективность для видовой идентификации. В сложных случаях (дифф. с N. gonorrhoeae) может потребоваться дополнительное проведение ПЦР	Быстрая изоляция и начало этиотропной терапии, отмена ванкомицина, раннее начало таргетной АБТ
Haemophilus influenzae	Грамотрицательные коккобациллы (тип b (Hib), нетипируемые (NTHi), другие)	Гнойный менингит (чаще у детей), реже – энцефалит	Высокая эффективность для видовой идентификации. Сложность в определении серотипа (Hib, Hia и др.), при котором WGS предпочтительнее	Подтверждение этиологии, особенно у вакцинированных против Hib. Быстрый старт таргетной терапии (цефтриаксон)
Listeria monocytogenes	Грамположительные палочки (пищевой патоген)	Менингит, менингоэнцефалит, абсцессы (у иммунокомпрометированных и пожилых лиц)	Высокая чувствительность может снижаться при атипичных (негемолизирующих) формах	Важна для своевременной смены эмпирической терапии (цефалоспорины неэффективны) на ампициллин/ко-тримоксазол
Staphylococcus aureus (включая MRSA)	Грамположительные кокки (нозокомиальная, послеоперационная инфекция)	Послеоперационный менингит, вентрикулит, абсцессы мозга, сепсис с поражением ЦНС	Очень высокая для видовой идентификации. Позволяет предполагать MRSA по специфическим спектральным пикам, связанным с бета-лактамазами (требует спец. протоколов)	При выявлении MSSA – быстрая деэскалация с ванкомицина на оксациллин/цефазолин. При подозрении на MRSA – обоснование продолжения терапии гликопептидами / новыми препаратами
Enterobacteriaceae (E. coli, K. pneumoniae) и Pseudomonas aeruginosa	Грамотрицательные палочки (нозокомиальная, послеоперационная инфекция)	Послеоперационный менингит, вентрикулит, абсцессы мозга. Часто имеют множественную антибиотикорезистентность	Высокая для видовой идентификации из чистых культур (>90%). Из гемокультур – ~85%. Возможность комбинации с ПЦР для выявления генов резистентности (KPC, NDM)	Ранняя деэскалация с карбапенемов на цефалоспорины III–IV поколения или ингибитор-защищенные пенициллины (при установленной чувствительности)

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы 2

Cryptococcus neoformans/ gattii	Дрожжевые грибы (оппортунистическая инфекция)	Криптококковый менингоэнцефалит (чаще у ВИЧ-инфицированных и лиц с иммунодефицитом)	Высокая после выделения культуры. Сложная прямая идентификация из нативной ЦСЖ. Требует обогащения культуры и соответствующих баз данных для дифф. C. neoformans / C. gattii и атипичных видов (C. albidus)	Быстрый переход с эмпирической АБТ на специфическую противогрибковую (амфотерицин B + флуцитозин)
Candida spp. (C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata)	Дрожжевые грибы (оппортунистическая инфекция)	Кандидозный менингит (у пациентов в ОРИТ, новорожденных, с сопутствующей нейтропенией)	Очень высокая. Метод выбора для быстрой видовой идентификации из культуры (соответствие с молекулярными методами >92%)	Быстрая коррекция антимикотической терапии с учетом видовой резистентности (напр., C. tropicalis – резистентность к микафунгину)
Анаэробные бактерии (множество видов)	Грамположительные и грамотрицательные анаэробы	Абсцессы мозга, субдуральные эмпиемы, реже – менингит. Часто в составе микст-инфекций	Ограниченная из-за недостатка спектральных данных в стандартных базах данных. Требует специализированных пользовательских библиотек (точность повышается с ~69% до >86%)	Указывает на необходимость включения в терапию препаратов с антианаэробной активностью (метронидазола, карбапенемов). Часто требует подтверждения молекулярными методами

Примечания: MALDI-TOF MS – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией; MRSA – метициллинрезистентный Staphylococcus aureus; MSSA – метициллинчувствительный Staphylococcus aureus; WGS – полногеномное секвенирование (Whole Genome Sequencing); ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; KPC – Klebsiella pneumoniae карбапенемаза; NDM – Нью-Дели метало-бета-лактамаза; m/z – отношение массы к заряду; Hib – Haemophilus influenzae тип b; NTHi – нетипируемые штаммы Haemophilus influenzae; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; КОЕ – колониеобразующие единицы.

наполнения используемой спектральной базы данных и правильной подготовкой образца биоматериала. Основным ограничением, ведущим к получению ложноотрицательных и ошибочных результатов, является отсутствие в современных спектральных библиотеках данных о редко встречающихся и филогенетически близких или даже новых видах патогенов [51, 52]. Проблемы возникают при дифференциации видов Enterobacter cloacae и идентификации ряда анаэробных бактерий, чей спектральный профиль изучен недостаточно [53, 54]. Подобные недостатки могут, наоборот, осложнять клиническую диагностику, как в случае с изолятом Klebsiella michiganensis в исследовании Sun M. et al., в котором полученный изолят первоначально был идентифицирован как K. oxytoca, и лишь с помощью полногеномного секвенирования удалось установить вид, что важно при наличии у штамма генов карбапенемаз [55].

Одним из основных аспектов эффективной работы данного метода является достаточная микробная нагрузка в исследуемом материале. Предел чувствительности варьируется в зависимости от вида МО: для идентификации Escherichia coli и Staphylococcus aureus требуется не менее $5{,}8\times10^3$ и $5{,}5\times10^3$ КОЕ/мл, а для анализа материала, содержащего различные виды МО, порог возрастает до 3×10^4 КОЕ/мл [56]. Исследование нативной ЦСЖ на предмет нейроинфекций часто малоэффективно из-за ожидаемо низкой бактериальной нагрузки, что требует предварительной концентрации возбудителя путем культивирования [51, 57].

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

С целью минимизации риска диагностических ошибок разработан комплекс технических решений, одним из которых является постоянное расширение, пополнение и валидация баз данных путем включения спектров редко встречающихся и клинически значимых видов МО, предварительно идентифицировав их таксономию путем секвенирования гена 16S рРНК или проведения полногеномного анализа [58, 59]. Пользовательская база данных, разработанная в проекте ENRIA, в котором разрабатывалась библиотека спектра для анаэробов, позволила существенно повысить точность идентификации с 69,2% до 86,4% для грамположительных анаэробных кокков [53]. Важную роль играет оптимизация протоколов подготовки биоматериала к исследованию. Сравнение различных методик (прямой перенос, металл-аффинная экстракция аналитов непосредственно на сорбенте, нанесенном на мишень, экстракция в пробирке) демонстрирует, что использование полной экстракции с муравьиной кислотой статистически значимо повышает качество спектральных библиотек и их точность, в отдельных системах обеспечивая результат до 100% [52, 60]. С целью ускорения идентификации этиологии сепсиса и ассоциированного с ним менингита применяются протоколы прямой идентификации из положительных гемокультур, эффективность которых варьируется для разных таксономических групп: 96,81% для Enterobacteriaceae и 84,46% для грамположительных бактерий [54].

В отношении трудно культивируемых или полиморфных возбудителей, таких как облигатные анаэробы или микроорганизмы, заключенные в биопленках, чувствительности стандартных методов может быть недостаточно [57]. Перспективным направлением в сложных диагностических случаях является интеграция MALDI-TOF MS с методами метагеномного анализа (NGS), которые позволяют проводить идентификацию патогенов в биоматериалах с низкой микробной нагрузкой или при использовании обогащенных сред и пролонгированной инкубации для накопления бактерий [53, 61]. Таким образом, минимизация риска ложноотрицательных результатов при диагностике нейроинфекций с помощью MALDI-TOF MS достигается за счет комбинирования 3 основных компонентов: пополнения спектральных баз данных, стандартизации и оптимизации преаналитического этапа исследования, а также комбинации MALDI-TOF MS с другими высокочувствительными технологиями (молекулярными, метагеномными) в сложных диагностических случаях.

■ РОЛЬ MALDI-TOF MS В ПОДБОРЕ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АБТ

Одним из клинически важных преимуществ технологии MALDI-TOF MS является сокращение сроков до начала рациональной таргетной АБТ, что, в свою очередь, вписывается в концепцию time to effective/targeted therapy (время до начала эффективной/целенаправленной терапии). По данным систематических обзоров и метаанализов, проведенных Peri A.M. с соавт. и Singla S. с соавт., применение экспресс-диагностических тестов, включающих технологию MALDI-TOF MS, в рамках реализации программы, направленной на оптимизацию использования антимикробных средств, привело к статистически значимому сокращению сроков до назначения оптимальной АБТ на 18–29 часов по сравнению с использованием стандартных методов рутинной практики, а также к статистически значимому снижению уровня летальности [62, 63]. Описанные данные подтверждаются результатами исследования Kuo F.C. с соавт., в котором применение MALDI-TOF MS при исследовании положительных гемокультур позволило сократить среднее время идентификации МО до 12,7 часа,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

в отличие от 39,5 часа при идентификации стандартными методами [64], что напрямую влияет на сроки назначения АБТ.

Клиническая значимость метода ускоренной идентификации МО проявляется в частоте применяемых модификаций эмпирической терапии. Получение информации о виде патогена из посева крови в первые сутки госпитализации позволяет специалистам оптимизировать лечение, не имея при этом информации о чувствительности к антибиотикам. По данным исследования Hamilton W.L. с соавт., в 61% случаев после получения результата микробиологического исследования текущая АБТ подвергается изменениям, при этом иногда наблюдается деэскалация в терапии – сужение спектра применяемых антибиотиков или отмена текущих препаратов [65]. Использование прямой MALDI-TOF MS в исследовании Umemura H. с соавт. на положительных гемокультурах привело к изменениям эмпирической терапии в 29 из 85 случаев, причем в 17 случаях это обеспечило переход на таргетные препараты узкого спектра [66]. Экспериментальное исследование Keri V.C. с соавт. продемонстрировало, что интеграция MALDI-TOF MS статистически значимо сокращает среднее время до начала таргетной АБТ (2010 против 2905 минут), при этом половина случаев, в которых потребовалась замена текущего препарата, являлась деэскалацией [67]. Конкретными примерами оптимизации можно назвать раннюю отмену или замену антипсевдомонадных β-лактамов (например, цефепима, пиперациллина-тазобактама) или гликопептидов (ванкомицина), активных против метициллинрезистентных Staphylococcus aureus (MRSA), при идентификации чувствительных к текущему антибиотику грамотрицательных бактерий или метициллинчувствительного Staphylococcus aureus (MSSA) соответственно. Это особенно актуально в контексте инфекций, вызванных резистентными МО, например ванкомицинрезистентным энтерококком (ВРЭ), при котором сроки назначения рациональной АБТ влияют на общие показатели смертности [68]. Применение экспресс-диагностики при ВРЭ приводит к 6-кратному сокращению сроков назначения эффективной АБТ (например, начало применения линезолида или даптомицина) и снижению риска 30-дневной летальности [69]. Аналогично использование мультиплексных панелей для идентификации МО в крови позволяет раньше отменять антибактериальные препараты широкого спектра, направленные на MRSA, и антипсевдомонадные средства (например, цефтазидим, меропенем), сужая необоснованно широкий эмпирический спектр АБТ [70]. Исследования, посвященные идентификации грамотрицательных возбудителей в биоматериале крови или ЦСЖ, демонстрируют, что ускоренная диагностика с помощью рассматриваемого метода способствует своевременной деэскалации с применением карбапенемов (имипенема, меропенема) на более узкий спектр β-лактамов или отмене комбинированной терапии с аминогликозидами [71, 72].

Согласно полученным данным, ускоренная диагностика с применением MALDI-TOF MS играет важную роль в реализации программы, направленной на оптимизацию использования антимикробных средств и борьбу с антибиотикорезистентностью. Данный метод сокращает период терапии с применением антибактериальных препаратов широкого спектра, включая препараты резерва (карбапенемы, гликопептиды, новые β-лактамы). Это особенно важно при лечении нейроинфекций, при которых чаще всего на начальном этапе применяется АБТ широкого спектра действия. Однако, по данным рассмотренных исследований, максимальная клиническая

эффективность технологии достигается при ее интеграции в структурированные мультимодальные программы терапии нейроинфекций [62, 63, 73].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод о том, что эффективность метода MALDI-TOF MS в диагностике нейроинфекций в основном заключается в сокращении времени идентификации МО до нескольких часов или минут, что в среднем уменьшает срок постановки точного диагноза, с учетом таксономии возбудителя, с 11 до 5 часов и менее. Этот факт влияет на тактику назначения АБТ, позволяя намного раньше перейти от эмпирической тактики назначения антибактериальных средств к целенаправленной. Клиническая эффективность такого подхода выражается деэскалацией, т. е. сужением спектра антибиотиков, ранней отменой препаратов резерва, таких как карбапенемы или ванкомицин, и назначением оптимального этиотропного средства. Влияние такого подхода на уровень общей смертности не показано, но метод достоверно сокращает сроки госпитализации и пребывания в ОРИТ, тем самым снижая экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

Оптимальное место применения метода в реальной клинической практике – это этап идентификации МО после получения результата их роста в системах автоматизированного культивирования крови или ликвора. Диагностическая тактика при подозрении на нейроинфекцию начинается с забора ЦСЖ и крови для проведения экспресс-тестов (микроскопия, ПЦР) и посева на питательные среды. При получении положительного результата из положительной гемокультуры или концентрированного ликвора материал напрямую анализируется на MALDI-TOF MS, по результатам которого устанавливается таксономия возбудителя в течение часа. Данная информация немедленно используется в коррекции антимикробной терапии, а параллельно выполняется традиционное культуральное исследование для окончательного подтверждения и определения чувствительности к антибиотикам.

В клинической практике Беларуси и стран СНГ внедрение MALDI-TOF MS предоставляет возможность для решения таких задач, как снижение уровня высокой летальности от нейроинфекций и роста количества резистентных к антибиотикам штаммов. Наиболее оправданной и экономически эффективной тактикой является поэтапное внедрение данного метода в крупных республиканских или областных клинических центрах и научно-исследовательских лабораториях. Основным барьером являются финансовые затраты на закупку и обслуживание оборудования, необходимость модификации лабораторных процессов и обучения специалистов, а также отсутствие валидированных протоколов и баз данных штаммов микроорганизмов. Решение настоящих задач требует системного и всестороннего подхода, но в итоге позволяет вывести микробиологическую диагностику и назначение АБТ на качественно новый уровень, соответствующий современным международным стандартам.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение MALDI-TOF MS в рутинную практику станет серьезным шагом в совершенствовании диагностики и лечении нейроинфекций. Основным преимуществом данного метода является сокращение времени идентификации возбудителя, что

позволяет в среднем на 18–29 часов раньше назначить целенаправленную антимикробную терапию, а это, в свою очередь, соответствует концепции time to effective therapy и чаще всего проявляется деэскалацией, т. е. сужением спектра применяемых антибиотиков и переходом с препаратов резерва, таких как карбапенемы и ванкомицин. Помимо вышеописанного, использование данного метода в диагностике достоверно сокращает сроки госпитализации и пребывания в ОРИТ, снижая нагрузку на систему здравоохранения. Для максимальной эффективности данной технологии она должна быть интегрирована в мультимодальные диагностические алгоритмы, в которых она может быть использована для быстрой идентификации МО из положительных гемокультур или концентрированного ликвора. Исходя из вышесказанного, MALDI-TOF MS является вспомогательным методом в современной микробиологической диагностике инфекций, который позволяет сократить сроки подбора таргетной АБТ с одновременным сокращением сроков эмпирической терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Izvekova I.Ya. Generalized meningococcal infection in a newborn: a clinical case and literature review. *Pediatric Pharmacology*. 2023;20(2):141–155. https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2544
2. Heine J., Kopp U.A., Klag J., et al. Long-term cognitive outcome in anti–N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Annals of Neurology*. 2021;90(6):949–961. https://doi.org/10.1002/ana.26241
3. Wenzler E., Adeel A., Wu T., et al. Inadequate Cerebrospinal Fluid Concentrations of Available Salvage Agents Further Impedes the Optimal Treatment of Multidrug-Resistant Enterococcus faecium Meningitis and Bacteremia. *Infectious Disease Reports*. 2021;13(3):843–854. https://doi.org/10.3390/idr13030076
4. Shishov A.S., Klimova E.A., Karetkina G.N., et al. Antibacterial therapy for listeriosis meningitis and meningoencephalitis in real clinical practice. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(2):77–83. https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-77-83
5. Nikolskaya M.V., Melnikov V.L., Kurmaeva D.Yu., et al. Etiological structure of neuroinfections. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(3):85–90. https://doi.org/10.18699/SSMJ20210312
6. Panic H., Gjurasin B., Santini M., et al. Etiology and Outcomes of Healthcare-Associated Meningitis and Ventriculitis – A Single Center Cohort Study. *Infectious Disease Reports.* 2022;14(3):420–427. https://doi.org/10.3390/idr14030045
7. Gomes H.R. Cerebrospinal fluid analysis: current diagnostic methods in central nervous system infectious diseases. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2022;80(S 05):290–295. https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S114
8. Ponderand L., Pavese P., Maubon D., et al. Evaluation of Rapid Sepsityper® protocol and specific MBT-Sepsityper module (Bruker Daltonics) for the rapid diagnosis of bacteremia and fungemia by MALDI-TOF-MS. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020;19:60. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00403-w
9. Uzuriaga M., Leiva J., Guillén-Grima F., et al. Clinical Impact of Rapid Bacterial Microbiological Identification with the MALDI-TOF MS. *Antibiotics.* 2023;12(12):1660. https://doi.org/10.3390/antibiotics12121660
10. Campos A.F., Arantes T., Cambiais A.M.V.B., et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program Intervention Associated with the Rapid Identification of Microorganisms by MALDI-TOF and Detection of Resistance Genes in ICU Patients with Gram-Negative Bacteremia. *Antibiotics*. 2022;11(9):1226. https://doi.org/10.3390/antibiotics11091226
11. Taniguchi T., Tsuha S., Shiiki S., et al. Point-of-care cerebrospinal fluid Gram stain for the management of acute meningitis in adults: a retrospective observational study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020;19:59. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00404-9
12. Kluz M.I., Waszkiewicz-Robak B., Kačániová M. The Applications of MALDI-TOF MS in the Diagnosis of Microbiological Food Contamination. *Applied Sciences*. 2025;15(14):7863. https://doi.org/10.3390/app15147863
13. Hodille E., Prudhomme C., Dumitrescu O., et al. Rapid, Easy, and Reliable Identification of Nocardia sp. by MALDI-TOF Mass Spectrometry, VITEK®-MS IVD V3.2 Database, Using Direct Deposit. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(6):5469. https://doi.org/10.3390/ijms24065469
14. Torres-Sangiao E., Leal Rodriguez C., García-Riestra C. Application and Perspectives of MALDI-TOF Mass Spectrometry in Clinical Microbiology Laboratories. *Microorganisms*. 2021;9(7):1539. https://doi.org/10.3390/microorganisms9071539
15. Lorente-Leal V., Liandris E., Bezos J., et al. MALDI-TOF mass spectrometry as a rapid screening alternative for non-tuberculous mycobacterial species identification in the veterinary laboratory. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022;9:827702. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.827702
16. Pan F., Zhao N., Zhao W., et al. Performance of Two Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Systems for Identification of the Viridans Group Streptococci. *Infection and Drug Resistance.* 2023;16:2901–2909. https://doi.org/10.2147/IDR.S407667
17. Tural B., Ertaş E., Uzuner N., et al. Magnetic nanoparticle-based method for microorganism concentration in sterile body fluids: Validation and clinical applications. *World Journal of Microbiology and Biotechnology.* 2025;41:240. https://doi.org/10.1007/s11274-025-04463-y
18. Azim A., Banerjee G., Jain A., et al. Correlation of Bacteremia in Neonates with Bacterial Meningitis. *Medicon Medical Sciences.* 2023;5(1). https://doi.org/10.55162/MCMS.05.137
19. Demir M., Hazırolan G. Rapid Bacterial Identification from Positive Blood Cultures by MALDI-TOF MS Following Short-Term Incubation on Solid Media. *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*. 2024;6(2):141–146. https://doi.org/10.36519/idcm.2024.319
20. Gómez-Velásquez J.C., Mojica-Figueroa I.L., Santos C., et al. MALDI-TOF MS: Foundations and a Practical Approach to the Clinically Relevant Filamentous Fungi Identification. *Current Fungal Infection Reports*. 2021;15:162–170. https://doi.org/10.1007/s12281-021-00423-9

21. Dogan Ö., Ozmen-Capin B.B., White J., et al. Optimizing filamentous fungi identification by MALDI-TOF MS: A comparative analysis of key factors. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2025. https://doi.org/10.1007/s10096-025-05316-0
22. Kutsevalova O.Yu., Rozenko D.A., Kozel Yu.Yu., et al. Etiological characteristics of infectious complication pathogens in cancer patients. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(5–6):30–38. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38
23. Szymczak B. Identification and Differentiation of Non-Hemolytic Listeria monocytogenes from Food Processing Environments Using MALDI-TOF MS. *Molecules*. 2025;30(14):3049. https://doi.org/10.3390/molecules30143049
24. Solntceva V., Kostrzewa M., Larrouy-Maumus G. Detection of species-specific lipids by routine MALDI-TOF mass spectrometry to unlock the challenges of microbial identification and antimicrobial susceptibility testing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2021;10:621452. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.621452
25. Li B., Zhu C., Sun L., et al. Performance evaluation and clinical validation of optimized nucleotide MALDI-TOF-MS for mycobacterial identification. Frontiers in Cellular and Infection *Microbiology*. 2022;12:1079184. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1079184
26. Tsuchida S., Nakayama T. MALDI-Based Mass Spectrometry in Clinical Testing: Focus on Bacterial Identification. *Applied Sciences*. 2022;12(6):2814. https://doi.org/10.3390/app12062814
27. Yahiaoui R.Y., Goessens W.H., Stobberingh E.E., et al. Differentiation between Streptococcus pneumoniae and other viridans group streptococci by matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26(8):1088-e1. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.024
28. Zhou J., Zhou D., Chen W., et al. Study on the clinical application of Streptococcus pneumoniae serotype detection based on MALDI-TOF MS technology. *Food Science and Technology.* 2022;42:e34922. https://doi.org/10.1590/fst.34922
29. Herrmann B., Sälléber A., Kaden R. Genomic analysis of a Neisseria meningitidis patient isolate causing a false-positive result in the Abbott Alinity m STI, Sweden: a case report. *ASM Case Reports.* 2025;1(6):e00143–25. https://doi.org/10.1128/asmcr.00143-25
30. Buehne K.L., Lajos L., Lopansri B., et al. The Brief Case: How antibiotic pretreatment complicated the diagnosis of Haemophilus influenzae type a meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2025;63(10):e00540–25. https://doi.org/10.1128/jcm.00540-25
31. Chien Y.C., Huang Y.T., Liao C.H., et al. Clinical characteristics of bacteremia caused by Haemophilus and Aggregatibacter species and antimicrobial susceptibilities of the isolates. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(6):1130–1138. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.12.002
32. Slotved H.C., Johannesen T.B., Stegger M., et al. Evaluation of molecular typing for national surveillance of invasive clinical Haemophilus influenzae isolates from Denmark. *Frontiers in Microbiology.* 2022;13:1030242. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1030242
33. Slotved H.C., Johannesen T.B., Stegger M., et al. National Danish surveillance of invasive clinical Haemophilus influenzae isolates and their resistance profile. *Frontiers in Microbiology.* 2023;14:1307261. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1307261
34. Carone G., Bonada M., Belotti E.G., et al. Post-craniotomy infections: A point-by-point approach. *Brain and Spine*. 2025;5:104193. https://doi.org/10.1016/j.bas.2025.104193
35. Bianco G., Comini S., Boattini M., et al. MALDI-TOF MS-Based Approaches for Direct Identification of Gram-Negative Bacteria and BlaKPC-Carrying Plasmid Detection from Blood Cultures: A Three-Year Single-Centre Study and Proposal of a Diagnostic Algorithm. *Microorganisms*. 2023;11(1):91. https://doi.org/10.3390/microorganisms11010091
36. Magiar O., Vulpie S., Musuroi C., et al. Listeria Monocytogenes Meningitis in an Immunocompetent Patient. *Infection and Drug Resistance*. 2022;15:989–994. https://doi.org/10.2147/IDR.S351132
37. Bristowe H., Dissanayake K., Chandra J., et al. Listeria brain abscess: a therapeutically challenging rare presentation of listeriosis. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24:477. https://doi.org/10.1186/s12879-024-09295-z
38. Karpenko M.Yu., Kamshilova V.V., Lipnyagova S.V., et al. Cases of Listeriosis in Krasnoyarsk Krai. *Baikal Medical Journal.* 2024;3(2):45–53. https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-45-53
39. Comini S., Bianco G., Boattini M., et al. Evaluation of a diagnostic algorithm for rapid identification of Gram-negative species and detection of extended-spectrum β-lactamase and carbapenemase directly from blood cultures. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;77(10):2632–2641. https://doi.org/10.1093/jac/dkac230
40. Bresler R.M., Rabadi T., Kordsmeier J., et al. Uncommon Streptococcus Constellatus Meningitis Leading to Pulmonary Abscess and Brainstem Infarct in an Immunocompetent Patient. *The American Journal of Case Reports.* 2024;25:e944667. https://doi.org/10.12659/AJCR.944667
41. Amineva P.G., Voroshilina E.S., Starkov V.Yu., et al. Streptococcus agalactiae in neonatology: detection strategies. *Bulletin of Mother and Infant Care*. 2025;1(3):80–90. https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-80-90
42. Hosseini H., Bittencourt C., Lee S., et al. Cryptococcus gattii and its Distinctive Yeast Morphology in Cerebrospinal Fluid Cytology. *Journal of Pathology and Infectious Diseases.* 2020;3(1):1–4.
43. Caceres D., Vásquez C.E. Overcoming Diagnostic Challenges in Cryptococcal Meningitis: Highlighting the Prozone Phenomenon. *Hechos Microbiológicos.* 2025;16(1):34–38. http://doi.org/10.17533/udea.hm.v16n1a04
44. Shende T., Singh G., Xess I., et al. Capsule-Deficient Cryptococcal Meningitis: A Diagnostic Conundrum. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2022;14(4):165–169. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_255_21
45. Hu S., Gu F., Chen M., et al. A novel method for identifying and distinguishing Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii by surface-enhanced Raman scattering using positively charged silver nanoparticles. *Scientific Reports*. 2020;10:12480. https://doi.org/10.1038/s41598-020-68978-0
46. Zono B.B., Sacheli R., Kasumba D.M., et al. Screening for cryptococcal antigenemia and meningeal cryptococcosis, genetic characterization of Cryptococcus neoformans in asymptomatic patients with advanced HIV disease in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Scientific Reports*. 2024;14:29959. https://doi.org/10.1038/s41598-024-80772-w
47. Aljehani S.M., Zaidan T.I.A., AlHarbi N.O., et al. Cryptococcus albidus fungemia and probable meningitis in very preterm newborn: a case report and review of the literature. *BMC Pediatrics*. 2025;25:269. https://doi.org/10.1186/s12887-025-05614-8
48. Yang Z., Zhang F., Li D., et al. Correlation between Drug Resistance and Virulence of Candida Isolates from Patients with Candidiasis. *Infection and Drug Resistance*. 2022;15:7459–7473. https://doi.org/10.2147/IDR.S387675
49. Azim A. Etiology of neonatal meningits at a tertiary care centre in North India. *Medicon M Sci*. 2024;7:2–10. https://doi.org/10.55162/MCMS.07.228
50. Yang Z., Zhang F., Li D., et al. Correlation between Drug Resistance and Virulence of Candida Isolates from Patients with Candidiasis. *Infection and Drug Resistance*. 2022;7459–7473. https://doi.org/10.2147/IDR.S387675
51. Han S.-S., Jeong Y.-S., Choi S.-K. Current Scenario and Challenges in the Direct Identification of Microorganisms Using MALDI TOF MS. *Microorganisms*. 2021;9(9):1917. https://doi.org/10.3390/microorganisms9091917

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

52. Cuénod A., Foucault F., Pflüger V., et al. Factors associated with MALDI-TOF mass spectral quality of species identification in clinical routine diagnostics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:646648. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646648
53. Alcalá L., Marín M., Ruiz A., et al. Identifying anaerobic bacteria using MALDI-TOF mass spectrometry: a four-year experience. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2021;11:521014. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.521014
54. Dai Y., Xu X., Yan X., et al. Evaluation of a rapid and simplified protocol for direct identification of microorganisms from positive blood cultures by using Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2021;11:632679. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.632679
55. Sun M., Xiao W., Xu Q. Molecular Characterization of a KPC-2- and NDM-1-Producing Klebsiella michiganensis Clinical Isolate in Cerebrospinal Fluid. *Infection and Drug Resistance*. 2024;17:3569–3578. https://doi.org/10.2147/IDR.S468895
56. Ulshina D.V., Kovalev D.A., Kuznetsova I.V., et al. Software solutions for indication and identification of pathogenic microorganisms using time-of-flight mass spectrometry. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2021;(3):40–50. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-3-40-50
57. Hodor P., Pope C.E., Whitlock K.B., et al. A search for bacteria identified from cerebrospinal fluid shunt infections in previous surgical events. *Plos One.* 2024;19(10):e0311605. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311605
58. Lasch P., Beyer W., Bosch A., et al. A MALDI-TOF mass spectrometry database for identification and classification of highly pathogenic bacteria. *Scientific Data*. 2025;12:187. https://doi.org/10.1038/s41597-025-04504-z
59. Syngeeva A.K., Ostiak A.S., Kulikalova E.S., et al. Efficacy of using MALDI-TOF mass spectrometry for identification of Francisella tularensis strains. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(3):145–150. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-145-150
60. Wang J., Wang H., Cai K., et al. Evaluation of three sample preparation methods for the identification of clinical strains by using two MALDI-TOF MS systems. *Journal of Mass Spectrometry*. 2021;56(2):e4696. https://doi.org/10.1002/jms.4696
61. Sanabria A., Hjerde E., Johannessen M., et al. Shotgun-metagenomics on positive blood culture bottles inoculated with prosthetic joint tissue: a proof of concept study. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:1687. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01687
62. Peri A.M., Chatfield M.D., Ling W., et al. Rapid Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Programs for the Management of Bloodstream Infection: What Is Their Relative Contribution to Improving Clinical Outcomes? A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2024;79(2):502–515. https://doi.org/10.1093/cid/ciae234
63. Singla S., Murk F.N.U., Singla B., et al. Enhancing Bloodstream Infection Management: A Systematic Review of Rapid Diagnostic Tests and Their Integration into Antimicrobial Stewardship Programs. *Cureus*. 2025;17(9). https://doi.org/10.7759/cureus.92866
64. Kuo F.C., Chien C.C., Lee M.S., et al. Rapid diagnosis of periprosthetic joint infection from synovial fluid in blood culture bottles by direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239290. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239290
65. Hamilton W.L., Pires S.M., Lippett S., et al. The impact of diagnostic microbiology on de-escalation of antimicrobial therapy in hospitalised adults. *BMC Infectious Diseases.* 2020;20:102. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4823-4
66. Umemura H., Nishiyama H., Tanimichi Y., et al. Impact of direct identification of bacteria in blood culture–positive specimens by matrix-assisted laser desorption/ionization – time-of-flight mass spectrometry on physician selection of antimicrobial therapy. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2025;31(2):102548. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2024.10.016
67. Keri V.C., Gupta A., Mohapatra S., et al. Early organism identification by Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) decreases the time to appropriate antibiotic modifications for common bacterial infections. *Le Infezioni in Medicina*. 2024;32(3):330–339. https://doi.org/10.53854/liim-3203-7
68. Russo A., Picciarella A., Russo R., et al. Time to Effective Therapy Is an Important Determinant of Survival in Bloodstream Infections Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus spp. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(19):11925. https://doi.org/10.3390/ijms231911925
69. Bandy S.M., Jackson C.B., Black C.A., et al. Molecular Rapid Diagnostics Improve Time to Effective Therapy and Survival in Patients with Vancomycin-Resistant Enterococcus Bloodstream Infections. *Antibiotics*. 2023;12(2):210. https://doi.org/10.3390/antibiotics12020210
70. Martin T., Wilber E., Advani S., et al. The impact of implementation of rapid blood culture identification panels on antimicrobial optimization: a retrospective cohort study. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*. 2024;4(1):e44. https://doi.org/10.1017/ash.2024.51
71. Bassetti M., Kanj S.S., Kiratisin P., et al. Early appropriate diagnostics and treatment of MDR Gram-negative infections. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2022;4(5):dlac089. https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac089
72. Stokes W., Campbell L., Pitout J., et al. Comparison of Accelerate PhenoTest BC Kit and MALDI-TOF MS/VITEK 2 System for the rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of gram-negative bacilli causing bloodstream infections. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada.* 2020;5(3):145–157. https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0004
73. Abdelnour M., Lockowitz C.R., Facer E.E., et al. Clinical and implementation outcomes of an antimicrobial stewardship intervention for rapid blood culture diagnostics. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*. 2025;5(1):e313. https://doi.org/10.1017/ash.2025.10225

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.036

Морозов А.М. ✉, Сороковикова Т.В., Армасов А.Р., Егорова К.Д., Фисюк Е.А.
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Лабораторная диагностика инфекции области хирургического вмешательства (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Морозов А.М. – разработка концепции работы; Сороковикова Т.В. – обсуждение полученных результатов; Армасов А.Р. – подготовка выводов; Егорова К.Д. – анализ результатов; Фисюк Е.А. – анализ данных литературы.

Подана: 11.08.2025
Принята: 16.02.2026
Контакты: ammorozovv@gmail.com

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные о проблеме лабораторной диагностики инфекции области хирургического вмешательства. Инфекция области хирургического вмешательства – это инфекция хирургического разреза, органа или полости, возникающая в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при наличии имплантата – до 1 года). Несмотря на соблюдение строгих правил асептики и антисептики и наличие современных операционных, практически невозможно избежать бактериального обсеменения операционного поля. Инфекционные осложнения значительно снижают эффективность оперативного лечения, усугубляют течение основного заболевания, увеличивают время восстановления и нахождения в хирургическом стационаре, увеличивают стоимость лечения за счет дополнительных затрат на диагностику и повторные оперативные вмешательства, а также могут привести к летальному исходу. В связи с этим диагностика, а в особенности ранняя, играет существенную роль в профилактике негативных последствий инфекции области хирургического вмешательства. Главной составляющей диагностических мероприятий является лабораторная диагностика, позволяющая с помощью комплекса исследований оценить наличие патологического процесса в организме.
Ключевые слова: инфекции области хирургического вмешательства, лабораторная диагностика, методы диагностики, инфекционные осложнения, анализ крови, С-реактивный белок

Artem M. Morozov ✉, Tatyana V. Sorokovikova, Alimzhan R. Armasov, Ksenia D. Egorova, Ekaterina A. Fisyuk
Tver State Medical University, Tver, Russia

Laboratory Diagnosis of Surgical Site Infection (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: conceptualization of the work – Artem M. Morozov; discussion of the results obtained – Tatyana V. Sorokovikova; preparation of conclusions – Alimzhan R. Armasov; analyzing the results – Ksenia D. Egorova; analysis of literature data – Ekaterina A. Fisyuk.

Submitted: 11.08.2025
Accepted: 16.02.2026
Contacts: ammorozovv@gmail.com

Abstract

This review presents modern data on the issue of laboratory diagnosis of surgical site infection (SSI). Surgical site infection is an infection of the surgical incision, organ, or cavity that occurs within the first 30 days of the postoperative period (or up to 1 year in the presence of an implant). Despite adhering to strict aseptic and antiseptic protocols and having access to modern operating theatres, it is nearly impossible to avoid bacterial contamination of the surgical field. Infectious complications significantly reduce the effectiveness of surgical treatment, exacerbate the course of the underlying disease, prolong recovery time and hospital stay, increase treatment costs due to additional expenses for diagnostics and repeated surgical interventions, and can also lead to fatal outcomes. Consequently, diagnosis, particularly early diagnosis, plays a crucial role in preventing the negative consequences of surgical site infection. A key component of diagnostic procedures is laboratory diagnosis, which allows for the evaluation of the presence of pathological processes in the body through a series of tests.
Keywords: surgical site infections, laboratory diagnostics, diagnostic methods, infectious complications, blood test, C-reactive protein

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), – это инфекции, представленные различными клинически выраженными инфекционными осложнениями, развивающимися в результате любых видов медицинской деятельности в условиях медицинских или вне медицинских организаций [1]. К ИСМП относятся инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), представленные инфекционным процессом, развивающимся в зоне хирургического разреза, органа или полости в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при операциях по имплантации – до 1 года) [2]. ИОХВ является наиболее распространенным осложнением послеоперационного периода и вызывает психические и физические расстройства у пациентов, снижает качество жизни, увеличивает время выздоровления, а также повышает риск повторной госпитализации, что также приводит к увеличению расходов, связанных с оказанием медицинской

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

помощи из-за длительного пребывания в стационаре и дополнительных хирургических расходов [3].

Смекалёнков О.А. и соавт. (2019), Хайдаров В.М. и соавт. (2018) выделяют 3 категории факторов, влияющих на развитие инфекционных осложнений, к ним относится непосредственно оперативное вмешательство (объем, тип операции, время проведения и т. д.), микробиологические факторы и факторы, связанные с пациентом (возраст, пол, курение, сахарный диабет и т. д.) [2, 4]. По данным исследования, описанного Тонеевой С.Н. и соавт. (2024), из 1500 пациентов хирургического отделения у 74 была выявлена инфекция области хирургического вмешательства, что составило 4,93%, летальный исход у данных пациентов был выявлен в 16,2% случаев [5]. В исследовании Рашида Ф. и соавт., проводимого в Марокко (2022), из 2521 прооперированного пациента у 6,3% была выявлена ИОХВ [6]. По оценкам других авторов, распространенность ИОХВ в среднем колеблется от 0,9% до 17,8% для всех видов оперативных вмешательств [7, 8].

В Российской Федерации, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется примерно 30 тыс. случаев нозокомиальных инфекций, однако истинное их число составляет не менее 2–2,5 млн [9]. ИОХВ следует рассматривать как одну из медицинских проблем, которую возможно решить за счет внедрения в медицинские организации большего количества методов профилактики, диагностики и лечения инфекционных осложнений [10, 11]. Именно точная и своевременная диагностика воспалительных и септических состояний чрезвычайно важна для ранней профилактики и своевременной коррекции лечения пациента. Задержка в диагностике и лечении может привести к необратимым последствиям и даже летальному исходу [12, 13].

■ ЦЕЛЬ

Определить гематологические показатели и их прогностическое значение в диагностике инфекции области хирургического вмешательства.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования был произведен обзор отечественных и зарубежных публикаций в период с 2019 по 2025 г., содержащих актуальную информацию об инфекции области хирургического вмешательства и лабораторных маркерах, указывающих на данную патологию. Поиск литературы проводился в базах данных Elibrary, PubMed, Cyberlenika, GoogleScholar.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Развитие инфекционного процесса области операционной раны напрямую связано с контаминированием ее патогенными микроорганизмами, наиболее частыми возбудителями при этом являются золотистый стафилококк (S. aureus) и коагулазонегативные стафилококки, а также энтеробактерии (E. coli, K. pneumoniae и E. cloacae) и неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (P. mirabilis, P. aeruginosa, Acinobacter spp.) [14–17]. В настоящее время большинство внутрибольничных инфекций являются антибиотикорезистентными, что осложняет лечение и может приводить к летальному исходу в результате развития сепсиса [18, 19]. Основными

категориями источников возбудителей при этом являются пациенты, объекты окружающей среды и медицинские работники. Среди условно-патогенных микроорганизмов есть множество свободно живущих, способных длительно сохраняться и размножаться на различных объектах госпитальной среды, а любые влажные объекты и жидкости могут послужить для них отличным местом для развития эпидемического процесса [20].

Инфицирование патогенными микроорганизмами операционной раны всегда вызывает воспаление – приспособительную реакцию организма, действующую на патогенные агенты [21]. Наличие инфекционного процесса у послеоперационных пациентов может привести к генерализации инфекции и ряду осложнений. Так, Курдюмова Н.В. и соавт. (2021) отмечают, что одним из возможных вариантов гнойного менингита может стать имеющийся очаг нозокомиальной инфекции [22, 23]. У пациентов с послеоперационными инфекциями обычно развиваются специфические симптомы, такие как отек, воспаление кожи, сильная боль и иногда лихорадка. Тем не менее данные симптомы не позволяют точно диагностировать инфекцию, при этом чаще всего клиническая картина острого инфекционного процесса не проявляется быстро, а напротив, наблюдается постепенное усиление симптомов и признаков [24].

Основной классификацией ИОХВ является деление ее на поверхностную (вовлекается только кожа и подкожная клетчатка) и глубокую (вовлекаются мышцы и фасции) [25, 26]. Самым эффективным методом лечения инфекции области хирургического вмешательства на данный момент является хирургическое лечение и антибиотикотерапия, которая в большинстве случаев подбирается эмпирическим путем, и чаще выбор падает на антибиотики широкого спектра действия [27–29]. В настоящее время авторы все чаще говорят о нейротоксичности таких групп антибактериальных препаратов, как фторхинолоны и β-лактамы, отдельно выделяют цефалоспорин – цефепим. В исследовании Пушкарь Т.Н. и соавт. (2023) отмечается, что среди 319 пациентов у 23,2% пациентов отмечалась нейротоксичность в разных степенях ее проявления: спутанность сознания, галлюцинации, угнетение сознания [30–32].

Знание критериев лабораторной диагностики бактериальных инфекций имеет большое значение для своевременного определения послеоперационных инфекционных осложнений и назначения необходимого лечения для предотвращения развития гнойно-септического процесса.

Гайковая Л.Б. и соавт. (2021) в исследовании маркеров ИОХВ при эндопротезировании суставов отмечают, что любой инфекционный процесс начинается с повреждения эндотелиоцитов, активации нейтрофилов, тромбоцитов, моноцитов и других клеток в месте входных ворот инфекции. В связи с этим гематологическими маркерами на ранних этапах являются: провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), иммуноглобулины классов A, M, G, количество T- и B-лимфоцитов, ферменты (каталаза, супероксиддисмутаза) [33]. Сантаолалла А. и соавт. (2021) выделяют 2 компонента в реакции организма на инфекцию: компонент острого ответа (С-реактивный белок, гаптоглобин, лейкоциты, IgM) и компонент адаптивного ответа (альбумин, железо, IgA, IgG) [34].

После выявления наличия воспалительного процесса в организме необходимо определение типа инфекции, бактериального или вирусного, что имеет большое значение в предупреждении гипердиагностики и излишнего назначения антибактериальных препаратов. В качестве маркеров в отношении бактериальной инфекции

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Овсянников Д.Ю. и соавт. (2019) выделяют белки ответа острой фазы – С-реактивный белок (появляется в крови через 4–6 часов после начала воспаления, удваивается через 8 часов, достигает максимума через 36–50 часов) и прокальцитонин (ПКТ) (признанный маркер сепсиса), а также сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уделяется внимание наличию при инфекционных заболеваниях нейтрофильного лейкоцитоза. В данной работе также отмечается, что практическое использование лабораторных методов предполагает наличие определенного стандарта, который, например, в педиатрии будет зависеть от возраста [35]. Превосходную диагностическую точность ПКТ как раннего предиктора внутрибрюшных инфекций после резекции желудка наблюдали Янг В. и соавт. (2021), а также ценность данного маркера в послеоперационных инфекционных осложнениях в хирургии поджелудочной железы отмечали Васавада Б. (2021), Тацуо Х. и соавт. (2020) и Хироя И. и соавт. (2020) [36–39]. Внедрение анализа С-реактивного белка в качестве компоненты прогностических моделей отмечали также Цзюн Ю. и соавт. (2021) [40].

При этом комбинацию «креатинин сыворотки крови × прокальцитонин × С-реактивный белок × высокочувствительный С-реактивный белок» Чен Я. и соавт. (2024) назвали инновационной, т. к. она продемонстрировала эффективность в качестве предиктора при послеоперационных осложнениях у пожилых пациентов, а комбинация «креатинин сыворотки крови × С-реактивный белок» в данном исследовании показала умеренную прогностическую ценность [41].

Прокальцитонин чаще всего рассматривается в качестве информативного показателя ИОХВ, однако Хироюки И. и соавт. (2019) выявили, что у контрольных групп с послеоперационным инфекционным процессом и без последнего, перенесших операцию на спинном мозге, уровень ПКТ через 6–7 дней был одинаковым, при этом отмечается диагностическая ценность определения нейтрофильных лимфоцитов [42]. В работе Чао Фанг и соавт. (2020) подчеркивается недостаток определения прокальцитонина за счет его низкой чувствительности при инфекциях мягких тканей и при наличии в качестве возбудителя грамположительных бактерий. Отмечалась также низкая специфичность С-реактивного белка в связи с повышением его уровня при различных заболеваниях, а не только при бактериальных инфекциях. Авторы в своем исследовании предложили использовать относительный новый биомаркер воспаления – нейтрофильный липокалин, т. к. на его диагностическую эффективность не влияют ни место инфицирования, не виды патогенных бактерий [43]. На ограниченность ПКТ в результате невысокой чувствительности и специфичности указывают и Жером Э. и соавт. (2022) [44].

В исследовании Чаоцзюнь Шэнь и соавт. (2019) подчеркивается, что соотношение нейтрофилов/лимфоцитов является более простым, быстрым и эффективным биомаркером для прогнозирования инфекции, чем лейкоциты и С-реактивный белок [45]. Диагностическую значимость соотношения нейтрофилов/лимфоцитов при ИОХВ после декомпрессионной хирургии позвоночника также отмечают Хироюки И. и соавт. (2020) [46].

В описании клинического случая инфекционного осложнения, вызванного Klebsiella pneumoniae, у реципиента после трансплантации почки Шмарина Н.В. и соавт. (2025) отмечают, что в клиническом анализе крови был выявлен нарастающий лейкоцитоз $14{,}04\times10^9$/л со сдвигом лейкоцитарной формулы и рост С-реактивного белка до 126 мг/л [47], а в работе Маатмана Т.К. и соавт. (2020) указывается, что

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

повышение лейкоцитов более 9×10^9/л либо лейкоцитоз на третьи послеоперационные сутки $\geq16\times10^9$/л должны повысить клиническую осведомленность о серьезных послеоперационных осложнениях после дистальной панкреатэктомии со спленэктомией [48].

Первоочередность определения «острофазовых реактантов» отмечают Каргальцева Н.М. и соавт. (2019) в своей работе. Они указывают, что воспаление вызывает острофазовый ответ, который сопровождается изменением биосинтеза ряда белков, которые и получили название «белки острой фазы». К маркерам острой фазы авторы относят: С-реактивный белок, прокальцитонин, неоптерин, пресепсин, фактор некроза опухоли-α, СОЭ, общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, белковые фракции, IgM. Следует подчеркнуть, что данные индикаторы обладают высокой чувствительностью к воспалению, но они не специфичны к причине ее возникновения, поэтому ценность данных биомаркеров заключается в оценке тяжести и прогноза заболевания [21]. Йехиа Элбромболи и соавт. (2023) демонстрируют, что количество лейкоцитов возвращается к норме раньше, чем уровень С-реактивного белка, поэтому мониторинг изменений в количестве лейкоцитов более надежен, чем мониторинг уровня С-реактивного белка в раннем послеоперационном периоде в качестве индикатора возможного инфекционного процесса [24]. Цзяньхуа Гу (2024) изучил Д-димер (D-D), СОЭ и С-реактивный белок в послеоперационном периоде у пациентов с ортопедической травмой. Автором было выявлено, что на 3-й день после операции у групп с инфекцией и без повышались уровни D-D, С-реактивного белка, СОЭ, ПКТ, лейкоцитарных и нейтрофильных показателей по сравнению с дооперационными значениями, но у группы с инфекцией они были выше. В группе с ИОХВ значения Д-Димера, С-реактивного белка, СОЭ не имели различий между мужчинами и женщинами и между пожилыми и непожилыми пациентами, при этом показатели были значительно ниже у пациентов с хорошим прогнозом, чем у пациентов с неблагоприятным прогнозом [49]. Целесообразность определения данных биомаркеров отмечают также Кан Ле и соавт. (2022) при лечении пациентов с ортопедической травмой в периоперационном периоде [50].

Однако, следует учитывать, что повышение сывороточных биомаркеров не всегда указывает на наличие инфекционного процесса. Говоря об инфекции области хирургического вмешательства, необходимо понимать, что непосредственно оперативное вмешательство, как правило, изменяет показатели крови и вызывает послеоперационную воспалительную реакцию. Также следует учитывать, что, например, С-реактивный белок – неспецифичный показатель, и в послеоперационном периоде, например, может увеличиваться в ответ на возникшую инфекцию мочевыводящих путей, а не в результате ИОХВ [51]. Йехиа Элбромболи и соавт. (2023) провели исследование, определив уровень С-реактивного белка и лейкоцитов у 50 пациентов на 2-й и 7-й день после операции. Результаты были следующими: С-реактивный белок у всех пациентов ко 2-му дню был высоким, а к 7-му дню снижался, но не достигал нормы; уровень лейкоцитов у всех ко 2-му дню после операции был высоким, к 3-му у 86% снижался до нормы, а к 7-му в 94% случаев был нормальным. На этом основании можно заключить, что уровень лейкоцитов снижался быстрее, чем уровень С-реактивного белка, поэтому наблюдения за ранними изменениями лейкоцитов являются более показательными [52]. Виллен Ц. и соавт. (2020) после проведенного исследования по выявлению маркеров ИОХВ

у пожилых пациентов, отметили, что исходные уровни и относительные вариации ПКТ и С-реактивного белка показали небольшую диагностическую ценность после травматической ортопедической хирургии у пожилых пациентов [53]. Подобное исследование провели Шейн Д'Соуза и соавт. (2019), они выявили, что ни С-реактивный белок, ни лактат, ни ПКТ, ни нейтрофилы, ни тромбоциты, ни лимфоциты в течение 3 дней после операции не верифицировали инфекцию и послеоперационную воспалительную реакцию. Несмотря на это, было отмечено, что кинетика прокальцитонина достигла пика на 2-й день после операции и снизилась более резко, чем кинетика С-реактивного белка, которая достигла пика на 3-й день заболевания [54]. Сравнение С-реактивного белка и подсчет лейкоцитов с другими маркерами воспаления провели и Пол Джонатан и соавт. (2024), при этом было определено, что по сравнению с С-реактивным белком, количеством лейкоцитов, ПКТ и фактором некроза опухоли-α, интерлейкином-6 является более информативным маркером для раннего выявления ИОХВ [55]. Послеоперационная лимфопения также не всегда является индикатором возникшей инфекции и является дилеммой лечения у практикующего врача. Например, Хидэаки Имабаяси и соавт. (2022) в своем исследовании отметили, что только у одной пятой изученных пациентов развилась лимфопения после операции, которая была фактором риска развития ИОХВ, с постоянным высоким воспалением [56].

Все не так однозначно относительно определения С-реактивного белка, когда одни авторы научных работ полностью отрицают ценность данного показателя в ранней диагностике, другие выделяют его главным. Сайед Камран Ахмед и соавт. (2022) провели исследование на пациентах, у которых развилась ИОХВ после операции по поводу перелома шейки бедра. Авторы отметили, что уровень С-реактивного белка на третий день после операции является чувствительным индикатором инфекции после операции по перелому шейки бедра. Они отметили, что кинетика С-реактивного белка такова, что группа с инфекцией отличается от группы без инфекции уже на второй день, и это различие сохраняется в течение двух недель после операции [57]. Шетти Э. и соавт. (2022) также утверждают, что повышение уровня С-реактивного белка на третий и седьмой дни после операции может быть использовано в качестве надежного предиктора послеоперационных инфекций, но отмечают, что необходимо соотносить результаты с клиническими проявлениями [58].

В работе Дмитров И.А. и соавт. (2022) указывают, что стандартные лабораторные методы не являются показательными для перипротезной инфекции (ППИ), они лишь могут помочь заподозрить ее наличие. Авторы отмечают также необходимость определения С-реактивного белка и СОЭ как традиционных методов обнаружения воспалительного процесса. Определение прокальцитонина при ППИ в данной работе подчеркивается как малоинформативное [59]. Казанцев Д.И. и соавт. (2020) провели анализ нескольких алгоритмов диагностики ППИ. В каждом алгоритме данных клинического анализа крови были выведены малые критерии, а в качестве маркеров инфекции были выделены: повышение С-реактивного белка (>100 мг/л для острой инфекции; >10 мг/л для хронической инфекции) или Д-димер (неизвестный порог для острой инфекции; >860 мкг/л – для хронической инфекции), а также подъем СОЭ (не играет роли для острой инфекции; >30 мм/ч – для хронической инфекции) [60]. Мурылев В.Ю. и соавт. (2022) в своей работе также

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

отмечают, что сывороточными маркерами ППИ являются СОЭ, С-реактивный белок, Д-димер, интерлейкин-6 (Ил-6). В данной работе каждый показатель описывается более подробно: отмечается, что пиковое значение СОЭ и С-реактивного белка наблюдается на 2–3-й день после операции, а возвращаются к нормальным значениям С-реактивного белка через месяц после операции, а СОЭ – только через 3 месяца; Д-димер указывается как маркер, недостаточно изученный для применения при ППИ; Ил-6 описан как маркер с большей диагностической ценностью, чем С-реактивный белок и СОЭ при хронических ППИ, но недостатком может быть повышение его уровня у пациентов с другими хроническими заболеваниями [61]. Д-димер при хронических перипротезных инфекциях подробно описан Л. Цао и соавт. (2020). В данной работе было проведено сравнение уровня Д-димера при ППИ разной локализации. Так, было выявлено, что значение Д-димера в диагностике хронической ППИ коленного сустава выше, чем такового в тазобедренном суставе, также было отмечено, что данный показатель не отличается информативностью, по сравнению с СОЭ и С-реактивным белком [62]. Мнения относительно эффективности стандартных маркеров крови острофазового ответа расходятся. Так, Гаунглей Чжао и соавт. (2020) провели исследование, в котором после появления первых симптомов ППИ у пациентов измеряли значения нейтрофилов и лимфоцитов, соотношения тромбоцитов к лимфоцитам, соотношения лимфоцитов к моноцитам, СОЭ и С-реактивный белок. Результаты показали, что показатели СОЭ и С-реактивного белка нечувствительны к ранним перипротезным инфекциям из-за их стабильного повышения после эндопротезирования, но определение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов может быть качественным предиктором ранней ППИ [63]. Подробным анализом всех диагностических маркеров крови при ППИ занимались Ирен К. и соавт. (2021). В своей работе они выявили, что параметры сыворотки являются системными параметрами, следовательно, они неспецифичны и могут быть ложноположительными у пациентов с другими системными воспалительными заболеваниями. Изучив все критерии, среди которых были С-реактивный белок, СОЭ, количество лейкоцитов, % содержания нейтрофилов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, фибриноген, Д-димер, Ил-6, ПКТ, авторами было выявлено, что сывороточный С-реактивный белок и фибриноген являются параметрами сыворотки с наилучшими показателями, но отмечается что результаты данных показателей необходимо интерпретировать с осторожностью и они в любом случае будут являться только наводкой к дальнейшим исследованиям [64].

Ряд научный исследований описывает такой маркер острого фазового ответа, как ферритин. В данных работах отмечается, что повышение ферритина может быть признаком острого воспалительного процесса. В исследовании Кимирилова О.Г. и соавт. (2020) было доказано появление дисбаланса показателей острой фазы воспаления при вирусных менингитах, что характеризуется супрессией выработки лактоферрина и трансферрина и активацией ферритина и фибриногена, что носит адаптивный характер и направлено на устранение последствий воспаления [65]. Радыгина Л.В. и соавт. (2023) в исследовании маркеров сепсиса отметили, что ферритин является более показательным при вирусных инфекциях, особенно доказана его показательность при вирусной инфекции COVID-19, при бактериальном сепсисе же авторы отмечают меньшее его повышение (приводится пример, когда при септическом шоке было выявлено повышение ферритина в 4 раза, а при COVID-19 – в 6 раз). В данной

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

работе также указывается белок гепсидин, являющийся главным регулятором метаболизма железа в организме, который также может служить маркером. Подчеркивается клиническая значимость определения соотношения гепсидин/ферритин как предиктора летального исхода при септическом шоке [66].

Исследование Дунмэй Ли и соавт. (2023) по выявлению биомаркеров ИОХВ у пациентов с раком молочных желез помимо традиционных показателей (увеличение количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) показало и другие диагностически важные критерии, к которым авторы отнесли показатели, связанные с функцией свертывания крови – Д-димер и фибриноген (было выявлено значительное повышение), а также показатели питания, в том числе уровень альбумина и общего белка, которые могут быть предикторами развития сепсиса при сниженном количестве [67]. Плазменный фибриноген также показал высокую эффективность в диагностике ППИ по сравнению с другими биомаркерами сыворотки крови в исследованиях Фэй Ян и соавт. (2021), Гэнь Бинь и соавт. (2020) и в работе Хуху Ван и соавт. (2021) [68–70].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Чуньинь Лу и соавт. (2023) в своей работе анализируют такой биомаркер, как сывороточный пресепсин. Они утверждают, что пресепсин демонстрирует умеренную диагностическую ценность для ИОХВ при любых хирургических операциях. Однако было отмечено, что С-реактивный белок имеет большую эффективность, а после него идет прокальцитонин, но преимущество пресепсина в большей специфичности по сравнению с другими биомаркерами [71]. Никен Вахью и соавт. (2023) подчеркивают, что серийные оценки уровня пресепсина в первые и третьи сутки после операции и их тенденции являются полезными диагностическими маркерами для клиницистов в отношении выявления послеоперационных инфекционных осложнений у детей [72].

Лукоянычев Е.Е. и соавт. (2024) в своей работе рассматривают С-реактивный белок как основной маркер развития послеоперационных осложнений и утверждают, что о начале развития инфекционного процесса может свидетельствовать повышение С-реактивного белка на 5-е сутки более чем на 5 мг/л [73]. Юсупова Г.К. (2023) в своей работе утверждает, что показатели С-реактивного белка более информативны, чем показатели СОЭ [74].

Панкратова Ю.С. и соавт. (2022) в своем исследовании предлагают оценивать отношение нейтрофилов к лимфоцитам как маркер тяжести воспалительных проявлений, поскольку данное отношение возникает в связи с дисбалансом иммунной системы человека, а также данный метод является экономически более доступным в сравнении с анализом на прокальцитонин [75].

В связи с этим можно заключить, что в настоящее время нет единого подхода при выборе маркера для верификации острой гнойно-септической патологии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в практической медицине определено и применяется множество лабораторных маркеров ИОХВ, проведены исследования их клинической значимости как поодиночке, так и их комбинаций, но несмотря на это, можно отметить, что большинство показателей крови видонеспецифичны, и для постановки диагноза ИОХВ все еще требуется проведение большого комплекса исследований, в том

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

числе и микробиологического анализа. Проблема лабораторной диагностики ИОХВ была и остается актуальной, требующей дальнейших исследований для выявления универсального и специфического лабораторного маркера, способного облегчить и ускорить раннюю диагностику данного осложнения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Costabella F., Patel K.B., Adepoju A.V., et al. Healthcare Cost and Outcomes Associated with Surgical Site Infection and Patient Outcomes in Low- and Middle-Income Countries. *Cureus*. 2023 Jul 26;15(7):e42493. doi: 10.7759/cureus.42493
2. Haydarov V.M., Tkachenko A.N., Kirilova I.A., et al. Prediction of surgical site infection in spine surgery. *Hir. Pozvonoc.* 2018;15(2):84–90. doi: http://dx.doi.org/10.14531/ss2018.2.84-90 (In Russ.)
3. Morozov A.M., Zhukov S.V., Belyak M.A., et al. Assessment of economic losses due to the development of infection in the surgical intervention area. Manager Zdravoochranenia. 2022;1:54–60. doi: 10.21045/1811-0185-2022-1-54-60
4. Smekalenkov O., Ptashnikov D., Bozhkova S., et al. Risk factors for deep infection in the surgical site after spinal operations. *Genij Ortopedii*. 2019;25(2):219–225. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-2-219-225
5. Toneeva S., Klinysheva S., Toneev E. et al. A prognostic model for surgical site infection. *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* 2024;99–111. doi: 10.34014/2227-1848-2024-4-99-111
6. Flouchi R., El Far M., Hibatallah A., et al. Incidence of surgical site infections and prediction of risk factors in a hospital center in Morocco. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16:1191–1198. doi: 10.3855/jidc.15289
7. Ory Jérôme, Quang Le Minh, Hung Phan Tien, et al. Impact of Infection Control on Prevalence of Surgical Site Infections in a Large Tertiary Care Hospital in Haiphong City. Antibiotics. 2023;12(1): 23. https://doi.org/10.3390/antibiotics12010023
8. Tsoy E.R., Zueva L.P., Mikaelyan S.M., et al. Surgical Site Infections in Cardiac Surgery, Open-Heart Surgery Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):52–56. (In Russ.) https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-52-56
9. Malashenko A.A., Aslanov B.I., Nabieva A.S., et al. Risk factors for surgical site infection in pediatric surgery. *Pacific Medical Journal*. 2018;(3):61–63. (In Russ.) https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.61-63
10. Morozov A.M., Sergeev A.N., Chervinets V.M., et al. Methods of preventing surgical site infections. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2024;21(1):168–176. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/akh2024-013
11. Izmaylov A.G., Dobrokvashin S.V., Volkov D.E., et al. Prophylaxis of surgical site infection. *Kazan medical journal*. 2020;101(6):852–858. doi: 10.17816/KMJ2020-852
12. Morozov A.M., Sergeev A.N., Sergeev N.A., et al. Diagnostics and prevention of infectious complications at the site of surgical intervention. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021;26(1):54–58. doi: 10.52246/1606-8157_2021_26_1_54
13. Mas-Celis F., Olea-López J., Parroquin-Maldonado J.A. Sepsis in Trauma: A Deadly Complication. *Arch Med Res*. 2021 Nov;52(8):808–816. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.10.007
14. Stepin A.V. Modifiable risk factors and modern approaches to prevention of surgical site infection in cardiac surgery. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal*. 2022;10:126–133. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-126-133
15. Sharkov S.M., Ikhsanova S.R. Use of triclosan-coated suture material as prevention of surgical site infections (literature review). *Wounds and wound infections*. *The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal*. 2021;8(2):28–32.
16. Morozov A.M., Sergeev A.N., Chervinets J.V., et al. Current pathogens of surgical site infections. *Epidemiology and infectious diseases. Current items.* 2025;15(2):90–97. doi: 10.18565/epidem.2025.15.2.90-97. – EDN LHDKJB.
17. Ismatullin D.D., Bochkareva P.V., Bazhutova I.V., et al. Species diversity of Streptococcus in local and systemic infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023;68(10):597–603. (in Russ.). doi: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-10-597-603
18. Morozov A.M., Sergeev A.N., Zhukov S.V., et al. Staphylococcus aureus and its role in the development of surgical site infection. *Doctor*. 2022;10:33–36. https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-05
19. Parshin D.S., Topchiev M.A., Astakhin V.A., et al. Surgical Site Infections: Risk Factors for Multiple Antibiotic Resistance in Abdominal Surgery. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2024;13(3):410–418. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-3-410-418
20. Smetanin V.N. Some provisions for the development of the epidemic process of HAI. *Scientific achievements of the third millennium*. 2021:21–23. doi: 10.18411/scienceconf-06-2021-04
21. Kargaltseva N.M., Kotcherovets V.I., Mironov A.Y., et al. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature). *Klin Lab Diagn.* 2019;64(7):435–442 (in Russian). doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442
22. Kurdyumova N.V., Savin I.A., Ershova O.N., et al. Nosocomial meningitis in neurosurgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2021;6:82–90. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106182
23. Kurdyumova N.V., Savin I.A., Ershova O.N., et al. Risk factors of nosocomial meningitis in neurological intensive care unit. Results of a five-year prospective study. *Zh Vopr Neirokhir Im N.N. Burdenko*. 2021;85(6):83–91. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro20218506183
24. Elbromboly Y., Esawy M.A. Post-operative C-reactive protein and white blood cells changes pattern following spinal deformity surgery and its clinical correlation. *J Orthop Surg Res.* 2023 Oct 24;18(1):790. doi: 10.1186/s13018-023-04288-1
25. Stepin A.V., Matveev S.A., Mamontov D.A. The Prevalence of Wound Complications after Cardiac Surgery. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):101–197. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-6-101-197
26. Kozlov R.S., Kaprin A.D., Andreeva I.V., et al. Practical guidelines for antibiotic prescribing in breast surgery: antibiotic prophylaxis and treatment of surgical site infections and implant-associated infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2024;3. doi: 10.36488/cmac.2024.3.244-273
27. Paius C.T., Constantin V.D., Carap A., et al. Prediction and Management of Surgical Site Infections in Hybrid Vascular Surgery for Peripheral Artery Disease. *Chirurgia (Bucur).* 2022 Dec;117(6):651–659. doi: 10.21614/chirurgia.2794

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

28. Kurilin B.L., Drozdova N.E., Perminov A.Yu., et al. Evaluation of the Effectiveness of Pulsed Ultraviolet Devices in Medical Premises of the Emergency Department of a Hospital Under Conditions of Intensive Patient Flow. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2025;14(1):186–195. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-186-195
29. Morozov A.M., Sergeev A.N., Askerov E.M., et al. Prevention of surgical site infection in terms of surgical field preparation. *Doctor*, 2022;(7):59–62. https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-11
30. Pushkar T.N., Vlasov P.N., Belyakova-Bodina A.I., et al. Cefepime-induced encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):76–81. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-76-81
31. Dadova A.V., Kudayeva A.Yu. Neurotoxicity of drugs. *Trends in the development of science and education*. 2021;73(2):19–22. doi: 10.18411/lj-05-2021-45
32. Monahan M., Jowett S., Pinkney T., et al. Surgical site infection and costs in low- and middle-income countries: A systematic review of the economic burden. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0232960. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232960
33. Gaikovaya L.B., Afanasyeva N.L., Tkachenko A.N., et al. Prognostic hematological markers of surgical site infection during hip arthroplasty. *Preventive and Clinical Medicine*. 2021;1(78):82–88. doi: 10.47843/2074-9120_2021_1_82
34. Santaolalla A., Sollie S., Rislan A., et al. Association between serum markers of the humoral immune system and inflammation in the Swedish AMORIS study. *BMC Immunol*. 2021 Sep 6;22(1):61. doi: 10.1186/s12865-021-00448-2
35. Ovsyannikov D.Yu., Kuzmenko L.G., Nazarova T.I., et al. Clinical and laboratory markers of bacterial infection in children of different ages. *Pediatrics*. 2019;98(1):186–192. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-186-192
36. Yang W., Chen X., Zhang P., et al. Procalcitonin as an Early Predictor of Intra-abdominal Infections Following Gastric Cancer Resection. *J Surg Res*. 2021 Feb;258:352–361. doi: 10.1016/j.jss.2020.08.037
37. Vasavada B., Patel H. Postoperative serum procalcitonin versus C-reactive protein as a marker of postoperative infectious complications in pancreatic surgery: a meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2021 May;91(5):E260–E270. doi: 10.1111/ans.16639
38. Hata T., Mizuma M., Motoi F., et al. Serum procalcitonin as an early diagnostic marker of severe postoperative complications after elective pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020 Oct;27(10):767–775. doi: 10.1002/jhbp.809
39. Iida H., Maehira H., Mori H., et al. Serum procalcitonin as a predictor of infectious complications after pancreaticoduodenectomy: review of the literature and our experience. *Surg Today*. 2020 Feb;50(2):87–96. doi: 10.1007/s00595-019-01811-y
40. Yu Jiong, Xiaowei Shi, Jing Ma, et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of 30-Day Bacterial Infection Post-Liver Transplantation. Biomolecules. 2021;11(8):1195. https://doi.org/10.3390/biom11081195
41. Chen Y., Teng Y., Peng X., et al. Combination of Creatinine with Inflammatory Biomarkers (PCT, CRP, hsCRP) for Predicting Postoperative ICU Admissions for Elderly Patients. *Adv Ther*. 2024 Jul;41(7):2776-2790. doi: 10.1007/s12325-024-02874-1
42. Inose Hiroyuki, et al. Procalcitonin and Neutrophil Lymphocyte Ratio After Spinal Instrumentation Surgery. Spine. 2019;44(23):1356–1361. doi: 10.1097/BRS.0000000000003157
43. Fang C., Wang Z., Dai Y., et al. Serum human neutrophil lipocalin: An effective biomarker for diagnosing bacterial infections. *Clin Biochem*. 2020 Jan;75:23–29. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.10.003
44. Jerome E., McPhail M.J., Menon K. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 for postoperative infection in major gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2022;104(8):561–570. doi: 10.1308/rcsann.2022.0053
45. Shen C.J., Miao T., Wang Z.F., et al. Predictive value of post-operative neutrophil/lymphocyte count ratio for surgical site infection in patients following posterior lumbar spinal surgery. *International immunopharmacology*. 2019;74:105705. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105705
46. Inose H., Kobayashi Y., Yuasa M., et al. Postoperative lymphocyte percentage and neutrophil-lymphocyte ratio are useful markers for the early prediction of surgical site infection in spinal decompression surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(2):2309499020918402. doi: 10.1177/2309499020918402
47. Shmarina N.V., Rustambek Uulu A., Dmitriev I.V., et al. A case of surgical site infection in a recipient after transplantation of the kidney infected with *Klebsiella pneumoniae*. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(1):56–65. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-1-56-65
48. Maatman T.K., Butler J.R., Quigley S.N., et al. Leukocytosis after distal pancreatectomy and splenectomy as a marker of major complication. *Am J Surg*. 2020 Aug;220(2):354–358. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.12.004
49. Gu J. Values of D-D, CRP, ESR and Routine Blood Indicators in Perioperative Treatment of Patients with Orthopedic Trauma. *Clin Lab*. 2024 Mar 1;70(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.230814
50. Kang Le, Li Chao, Pang Wei, et al. Detection value of D-dimer, C-reactive protein, ESR and blood routine in the perioperative treatment of orthopaedic trauma patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022 Dec 31;68(12):32–35. doi: 10.14715/cmb/2022.68.12.7
51. Fujita R., Takahata M., Kokabu T., et al. Retrospective study to evaluate the clinical significance of a second rise in C-reactive protein level following instrumented spinal fusion surgery. *J Orthop Sci*. 2019 Nov;24(6):963–968. doi: 10.1016/j.jos.2019.09.002
52. Elbromboly Y., Esawy M.A. Post-operative C-reactive protein and white blood cells changes pattern following spinal deformity surgery and its clinical correlation. *J Orthop Surg Res*. 2023 Oct 24;18(1):790. doi: 10.1186/s13018-023-04288-1
53. Villain C., Chenevier-Gobeaux C., Cohen-Bittan J., et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein for Bacterial Infection Diagnosis in Elderly Patients After Traumatic Orthopedic Surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 25;75(10):2008–2014. doi: 10.1093/gerona/glz210
54. D'Souza S., Guhadasan R., Jennings R., et al. Procalcitonin and Other Common Biomarkers Do Not Reliably Identify Patients at Risk for Bacterial Infection After Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3):243–251. doi: 10.1097/PCC.0000000000001826
55. Roch P.J., Ecker C., Jäckle K., et al. Interleukin-6 as a critical inflammatory marker for early diagnosis of surgical site infection after spine surgery. *Infection*. 2024 Dec;52(6):2269–2277. doi: 10.1007/s15010-024-02271-4
56. Imabayashi H., Miyake A., Chiba K. A novel approach for identifying serological markers indicative of surgical-site infection following spine surgery: Postoperative lymphopenia is a risk factor. *J Orthop Sci*. 2022 May;27(3):588–593. doi: 10.1016/j.jos.2021.03.003
57. Ahmed S.K., Shahzad M.G., Iftikhar S. Diagnostic accuracy of C-reactive protein to rule out infectious complications following hip fracture surgery. *Pak J Med Sci*. 2022 Jul-Aug;38(6):1514–1519. doi: 10.12669/pjms.38.6.5577
58. Shetty S., Ethiraj P., Shanthappa A.H. C-reactive Protein Is a Diagnostic Tool for Postoperative Infection in Orthopaedics. *Cureus*. 2022 Feb 16;14(2):e22270. doi: 10.7759/cureus.22270
59. Dmitrov I.A., Zagorodniy N.V., Obolenskiy V.N., et al. Diagnosis and treatment of periprosthetic infection after hip replacement (a review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2022;12(6):86–102. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.CLIN.7

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

60. Kazantsev D.I., Bozhkova S.A., Zolovkina A.G., et al. Diagnosis of Late Periprosthetic Joint Infection. Which Diagnostic Algorithm to Choose? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;26(4):9–20. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20
61. Murylev V.Y., Rudnev A.I., Kukovenko G.A., et al. Diagnosis of Deep Periprosthetic Infection of the Hip. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(3):123–135. doi: 10.17816/2311-2905-1797
62. Miao R.Q., Cao L., Nueraijiang Y., et al. Diagnostic value of D-dimer for chronic periprosthetic infection after hip and knee joint replacement. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2020 Jun 1;58(6):464–468. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20191106-00550
63. Zhao G., Chen J., Wang J., et al. Predictive values of the postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio for the diagnosis of early periprosthetic joint infections: a preliminary study. *J Orthop Surg Res*. 2020;15:571. https://doi.org/10.1186/s13018-020-02107-5
64. Sigmund Irene K., Stephan E. Puchner, Reinhard Windhager. Serum Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. Biomedicines 2021;9(9):1128. https://doi.org/10.3390/biomedicines9091128
65. Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Clinical Value of Concentrations of Inflammation Immunochemical Markers in Blood Serum in Children with Viral Meningitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):50–56. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-50-56
66. Radygina L.V., Mochalova L.V. Biological markers of sepsis. *MIR J*. 2023;10(1):70–90. doi: 10.18527/2500-2236-2023-10-1-70-90
67. Li D., Ding S., Li J., et al. Diagnostic value of inflammatory indicators for surgical site infection in patients with breast cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Oct 25;13:1286313. doi: 10.3389/fcimb.2023.1286313
68. Yang F., Zhao C., Huang R., et al. Plasma fibrinogen in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Sci Rep*. 2021;11:677. https://doi.org/10.1038/s41598-020-80547-z
69. Bin G., Xinxin Y., Fan L., et al. Serum Fibrinogen Test Performs Well for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2020 Sep;35(9):2607–2612. doi: 10.1016/j.arth.2020.04.081
70. Wang H., Zhou H., Jiang R., et al. Globulin, the albumin-to-globulin ratio, and fibrinogen perform well in the diagnosis of Periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22:583. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04463-7
71. Lu C.Y., Kao C.L., Hung K.C., et al. Diagnostic efficacy of serum presepsin for postoperative infectious complications: a meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Dec 12;14:1320683. doi: 10.3389/fimmu.2023.1320683
72. Puspaningtyas N.W., Karyanti M.R., Paramita T.N., et al. Presepsin as a promising biomarker for early detection of post-operative infection in children. *Front Pediatr*. 2023 Mar 13;11:1036993. doi: 10.3389/fped.2023.1036993
73. Lukoyanychev E., Izmajlov S., Redkin A., et al. C-reactive Protein of Blood Plasma as a Precursor of Early Surgical Complications in Prosthetic Repair of the Anterior Abdominal Wall. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2024;17:93–101. doi: 10.18499/2070-478X-2024-17-3-93-101.
74. Yusupova G.K. C-reactive protein: issues of laboratory diagnostics. *Therapist*. 2023;5:6–11. doi: 10.33920/MED-12-2305-01
75. Pankratova Yu.S., Karpushin O.Yu. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as an indicator of the severity of inflammatory complications. *Volga Region Oncological Bulletin*. 2022;13(2 (50):21–27. doi: 10.32000/2078-1466-2022-2-21-27

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.037

Куприянова Е.А.[1], Николаева И.В.[2] ✉, Гайнатуллина Л.Р.[2], Григорьева Т.В.[1], Мифтахова С.Е.[3]
[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
[2] Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия
[3] Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

Микробиом крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: существенный вклад в замысел и дизайн исследования, экспериментальные исследования, анализ и интерпретация данных – Куприянова Е.А.; существенный вклад в замысел и дизайн исследования, подготовка и критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания – Николаева И.В.; вклад в замысел и дизайн исследования, подготовка статьи, сбор данных – Гайнатуллина Л.Р.; вклад в замысел и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Григорьева Т.В.; сбор материала для исследования – Мифтахова С.Е.
Финансирование: исследование выполнено за счет средств субсидии, выделенной КФУ на выполнение государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2023-0013).

Подана: 22.12.2025
Принята: 09.02.2026
Контакты: irinanicolaeva@mail.ru

Резюме

Введение. Пациенты с тяжелыми формами COVID-19 имеют высокий риск развития бактериальных суперинфекций, диагностика которых представляет сложности в связи с недостаточной чувствительностью культуральных методов исследования. Метод секвенирования следующего поколения (NGS) позволяет идентифицировать все бактерии в образце по их таксономической классификации.
Цель. Изучить бактериальный состав крови пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 и у здоровых людей с использованием ампликонов гена 16S рРНК.
Материалы и методы. В рамках проспективного исследования проведено изучение микробиома крови (метагеномное секвенирование 16S рРНК) у 10 пациентов с тяжелой формой COVID-19 (сред. возраст 69,5 года), а также 10 здоровых добровольцев (средний возраст 57 лет).
Результаты. Доминирующими филами в микробиоме крови и у больных, и у здоровых людей являлись Proteobacteria, Actinobacteriota, Firmicutes и Bacteroidota. У здоровых преобладали бактерии из филы Firmicutes, у больных значительную долю занимали Bacteroidota ($p>0,05$). У пациентов с COVID-19 обнаружено более 100 различных таксонов бактерий, среди которых наиболее часто встречались Corynebacterium, Bacteroides, Prevotella и представители родов Paracoccus и Haemophilus. У здоровых лиц обнаружено 42 таксона, доминировали представители семейства Lachnospiraceae, рода Bacteroides, Ruminococcaceae, Prevotella, Corynebacterium. Уникальными для микробиома крови пациентов с COVID-19 являлись бактерии Paraprevotella, Bifidobacteria, Faecalibacterium, Serratia, Campylobacter hominis, являющиеся типичными представителями кишечной микробиоты. Биоразнообразие в крови здоровых людей было выше, чем у пациентов с COVID-19 (средние значения индекса Шеннона – 6,2 и 4,9 соответственно, $p=0,02$).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Заключение. Выявлены различия в составе микробиома крови у здоровых людей и пациентов с тяжелой формой COVID-19, что может быть связано соответственно с физиологической и патологической транслокацией бактерий кишечного и другого происхождения.
Ключевые слова: COVID-19, здоровые люди, микробиом крови, кишечная транслокация

Kupriyanova E.[1], Nicolaeva I.[2] ✉, Gaynatullina L.[2], Grigoryeva T.[1], Miftakhova S.[3]
[1] Kazan Federal University, Kazan, Russia
[2] Kazan State Medical University, Kazan, Russia
[3] Republic Infectious Clinical Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Blood Microbiome in Patients with Severe COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: substantial contribution to the concept and design of the study, experimental studies, analysis and interpretation of data – Kupriyanova E.; substantial contribution to the concept and design of the study, preparation and critical revision of the article for significant intellectual content – Nicolaeva I.; contribution to the concept and design of the study, preparation of the article, collecting material – Gaynatullina L.; contribution to the concept and design of the study, final approval of the version of the article for publication – Grigoryeva T.; collecting material – Miftakhova S.
Funding: the study was carried out at the expense of the funds of the subsidy allocated by KFU for the implementation of the state task in the field of scientific activity (project No. FZSM-2023-0013).

Submitted: 22.12.2025
Accepted: 09.02.2026
Contacts: irinanicolaeva@mail.ru

Abstract

Introduction. Patients with severe forms of COVID-19 are at high risk of developing bacterial superinfections, the diagnosis of which is difficult due to the insufficient sensitivity of culture methods. Next-generation sequencing (NGS) allows identifying all bacteria in a sample according to their taxonomic classification.
Purpose. To study the bacterial composition of the blood of patients with severe SARS-CoV-2 and healthy individuals using 16S rRNA gene amplicons.
Materials and methods. In a prospective study, we examined the blood microbiome (metagenomic sequencing of 16S rRNA) in 10 patients with severe and extremely severe forms of COVID-19 (mean age 69.5 years), as well as 10 healthy volunteers (mean age 57 years).
Results. The dominant phyla in the blood microbiome of both patients and healthy individuals were Proteobacteriaceae, Actinobacteriota, Firmicutes and Bacteroidota. In healthy individuals, bacteria from the Firmicutes phylum predominated, while in patients Bacteroidota occupied a significant proportion ($p>0.05$). More than 100 different bacterial taxa were detected in COVID-19 patients, among which the most common were Corynebacterium, Bacteroides, Prevotella and representatives of the genera Paracoccus and Haemophilus. 42 taxa were detected in healthy patients, and the representatives of the family Lachnospiraceae, genus Bacteroides, Ruminococcaceae, Prevotella, Corynebacterium were the dominant phyla. Bacteria unique to the blood microbiome of COVID-19 patients were Paraprevotella, Bifidobacteria, Faecalibacterium, Serratia,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Campylobacter hominis, which are typical representatives of the intestinal microbiota. Also, in the blood microbiome of sick people, bacteria from the environment were found that were not detected in healthy people (Marinobacter, Arthrobacter, Rubrobacter, Alkanindiges and others). Blood biodiversity was higher in healthy individuals than in COVID-19 patients (means Shannon index values were 6.2 and 4.9, respectively, p=0.02).
Conclusion. Differences in the blood microbiome composition were identified between healthy individuals and patients with severe COVID-19, which may be related to the physiological and pathological translocation of bacteria of intestinal and other origins.
Keywords: COVID-19, healthy people, blood microbiome, intestinal translocation

■ ВВЕДЕНИЕ

SARS-CoV-2 является возбудителем новой коронавирусной болезни COVID-19, повлекшей за собой одну из крупнейших пандемий в современной истории [1]. Это поставило перед наукой задачи по изучению не только вирусных механизмов патогенеза, но и взаимодействия патогена с организмом-хозяином на системном уровне. В последние годы накоплены данные о ключевой роли микробиома в модуляции иммунного ответа, поддержании барьерной функции слизистых и защите от патогенов [2]. В подавляющем большинстве подобных исследований изучалась микробиота кишечника. Анализ микробиома крови, которую традиционно считают стерильной, проводился в небольшом количестве работ [3].

Циркулирующие в крови микроорганизмы часто не растут в современных автоматизированных микробиологических анализаторах по причине несоответствующих питательных сред, условий культивирования и в силу своих биологических свойств (L-формы, некультивируемые формы), но определяются в крови молекулярно-генетическими методами. Современные методы исследования продемонстрировали наличие бактериальной ДНК в крови как при различных заболеваниях, так и у практически здоровых лиц при отрицательной гемокультуре [4]. В крови обнаружены плеоморфные бактерии, хламидияподобные микроорганизмы и бактерии в L-форме. Основу микробиома крови составляют 4 доминирующих типа: Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroides [4]. Происхождение микробиома крови остается неопределенным, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что транслокация в систему кровообращения происходит из желудочно-кишечного тракта, кожи, ротовой полости или может быть вызвана клетками иммунной системы [5].

Различные патологические состояния, включая сепсис, были связаны со специфическими изменениями состава микробиоты, что предполагает ее потенциальную роль в качестве биомаркера риска заболеваний [6]. Пациенты с тяжелыми формами COVID-19 имеют высокий риск развития бактериальных суперинфекций, этиологическая диагностика которых культуральными методами представляет известные сложности [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить бактериальный состав крови пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 и у здоровых людей с использованием ампликонов гена 16S рРНК.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» и ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в период с 2021 по 2025 г.

Проведение научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол № 6 от 17.06.2025). Все процедуры, выполненные в ходе данного исследования, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Изучение микробиома крови 10 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19, а также 10 здоровых добровольцев проведено в рамках проспективного исследования для изучения особенностей состава микробиома у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (метод секвенирования генов 16S рРНК).

Критерии включения: пациенты с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19; возраст старше 18 лет; диагноз COVID-19 подтвержден обнаружением SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке методом ПЦР/ИХА; подписанное информированное согласие для пациентов, участвующих в разделе проспективного исследования.

Медиана возраста когорты составила 69,5 (59–83) года, 60% (6/10) пациентов были женщинами. Преобладающими сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 были болезни сердечно-сосудистой системы (9/10, 90%), ЦНС (4/40, 40%), ожирение (3/10, 30%) и СД (2/10, 20%). Индекс коморбидности составил 5,5. Все пациенты получали антибиотики, глюкокортикостероиды. Антицитокиновые препараты получили 7 (70%) пациентов. Умерли 3 (30%) пациента.

Образцы плазмы у 10 пациентов с тяжелой формой COVID-19 (основная группа) и 10 здоровых лиц (контрольная группа) были получены в стерильных условиях. Выделение микробной ДНК проводили в соответствии с протоколом производителя – QIAamp BiOstic Bacterimia DNA Kit (Qiagen, Германия). Параллельно с образцами пациентов проводились выделение и анализ ВКО (внутренний контроль выделения) – «пустого» образца, служащего контролем чистоты реагентов.

Были выполнены подготовка библиотек ДНК вариабельного участка v3–v4 гена 16S рРНК, а затем секвенирование на платформе Illumina MiSeq в режиме парноконцевого прочтения 2×300 п. о. Полученные риды были проанализированы с использованием пайплайна QIIME v.2022.8 [8]. Прочтения были проанализированы с помощью алгоритма DADA2 [9]. Таксономическое профилирование произведено с использованием базы данных SILVA 138 с 99%-ным порогом сходства [10]. Фрагменты гена 16S рРНК, обнаруженные в образце ВКО, были сравнены с фрагментами из образцов крови, схожие вычтены из анализируемых образцов. Для оценки альфаразнообразия бактериального сообщества были вычислены значения индекса Шеннона. Полученные данные бактериального состава анализировались в программе Excel. Статистическая значимость различий полученных данных была подсчитана с помощью U-критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таксономический анализ полученных в ходе секвенирования последовательностей продемонстрировал, что доминирующими филами в микробиоме крови

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

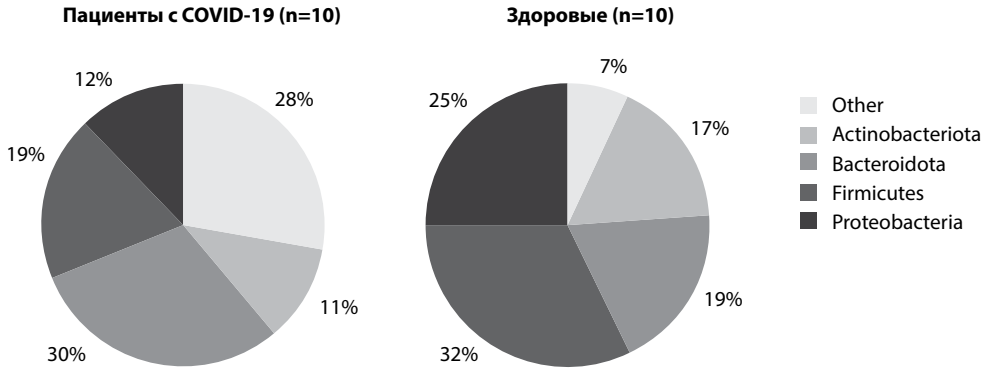


Рис. 1. Бактериальные филы в образцах крови
Fig. 1. Bacterial phyla in blood samples

и у больных, и у здоровых людей являются Proteobacteria, Actinobacteriota, Firmicutes и Bacteroidota (рис. 1). В каждой выборке также обнаружены малочисленные представители домена Bacteria, объединенные в группу Other (Chloroflexi, Campilobacterota, Fusobacteriota, Verrucomicrobiota, Planctomycetota и другие). Результаты наших исследований согласуются с данными других авторов. Несколько исследований подтвердили наличие разнообразного микробиома в крови здоровых людей, в основном состоящего из бактерий типов Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria и Bacteroidetes [11, 12].

Несмотря на сходный состав микробиоты на уровне фил, выявлены различия в процентном соотношении их представителей в двух группах сравнения. Так, у здоровых людей преобладали бактерии из филы Firmicutes, в то время как у больных большую долю занимали Bacteroidota. В группе COVID-19 доля малопредставленных бактерий (Other) в 4 раза превышала долю аналогичных бактерий у здоровых людей (28% и 7% соответственно).

При детальном анализе бактериального состава крови пациентов с COVID-19 было обнаружено более 100 различных таксонов бактерий (рис. 2). На диаграмме представлены наиболее многочисленные представители микробиоты, обнаруженные среди образцов. Малочисленные бактерии были объединены в группу Other. Обращает на себя внимание, что бактериальный состав крови сильно варьирует между образцами, однако выявлены некоторые закономерности. Так, род Corynebacterium встречается в 7 из 10 образцов с максимальным значением 9,6% (в среднем ~4,5%). Известно, что Corynebacterium spp. являются условно патогенными микроорганизмами и в норме присутствуют в микрофлоре толстой кишки, кожи и слизистых человека [13, 14]. По данным литературы, Corynebacterium pseudodiphtheriticum может быть возбудителем бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких [15].

Представители родов Bacteroides и Prevotella обнаружены в 7 образцах, но, как правило, на уровне ниже 1,5%. В одном образце крови Prevotella достигала 9,88%. Бактерии родов Paracoccus и Haemophilus выявлены в 4 образцах с максимальным значением 4,33% и 3,98% соответственно. Самые часто встречаемые

таксоны – Corynebacterium, Bacteroides и Prevotella – являются типичными представителями кишечного микробиома. Представители родов Paracoccus и Haemophilus могут являться патогенами человека.

Особый интерес представляет образец № 16, в котором более 50% бактериального состава – представители кишечной микробиоты (Prevotella, Faecalibacterium,

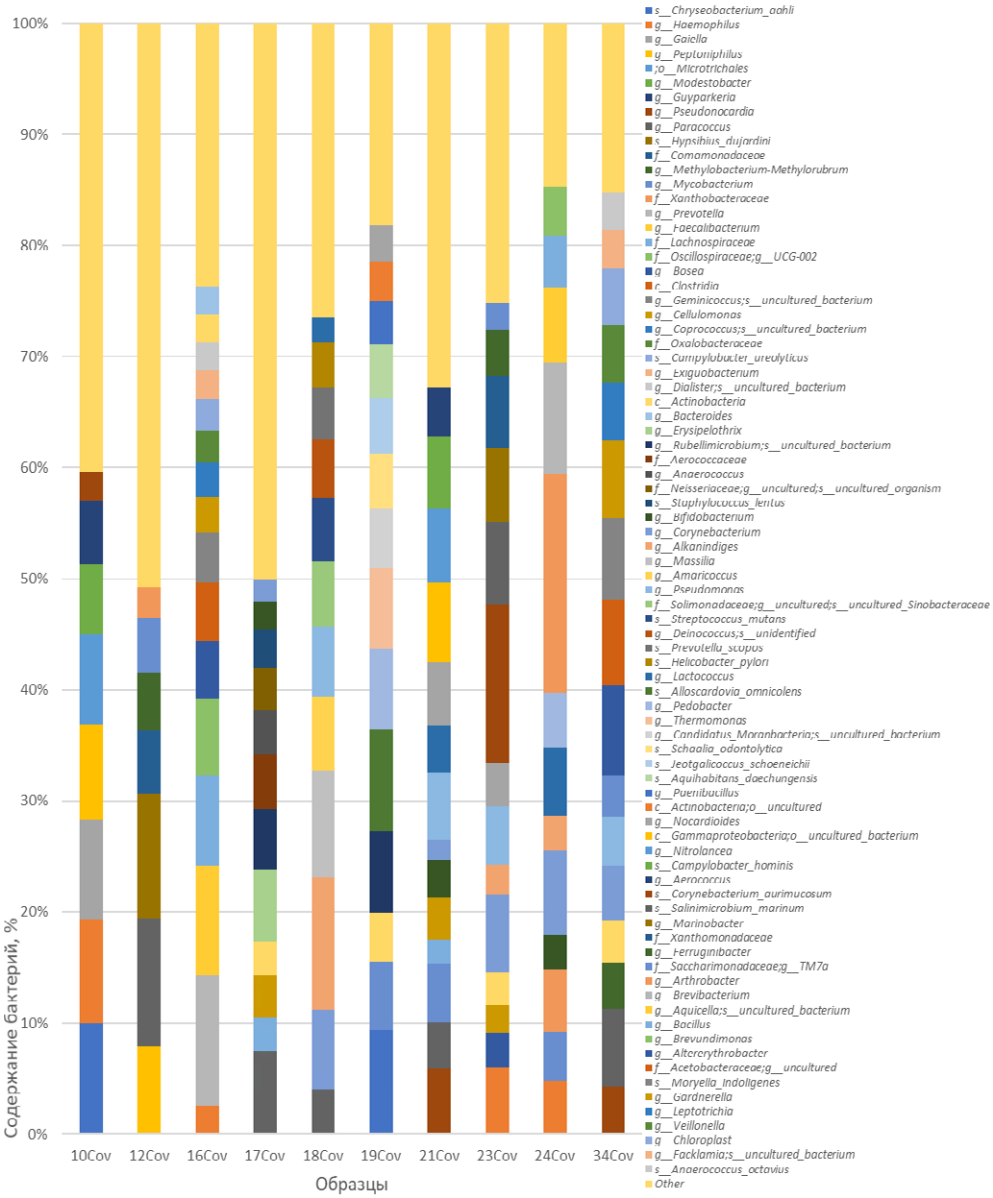


Рис. 2. Бактериальный состав крови у пациентов с COVID-19
Fig. 2. Bacterial composition of blood in COVID-19 patients

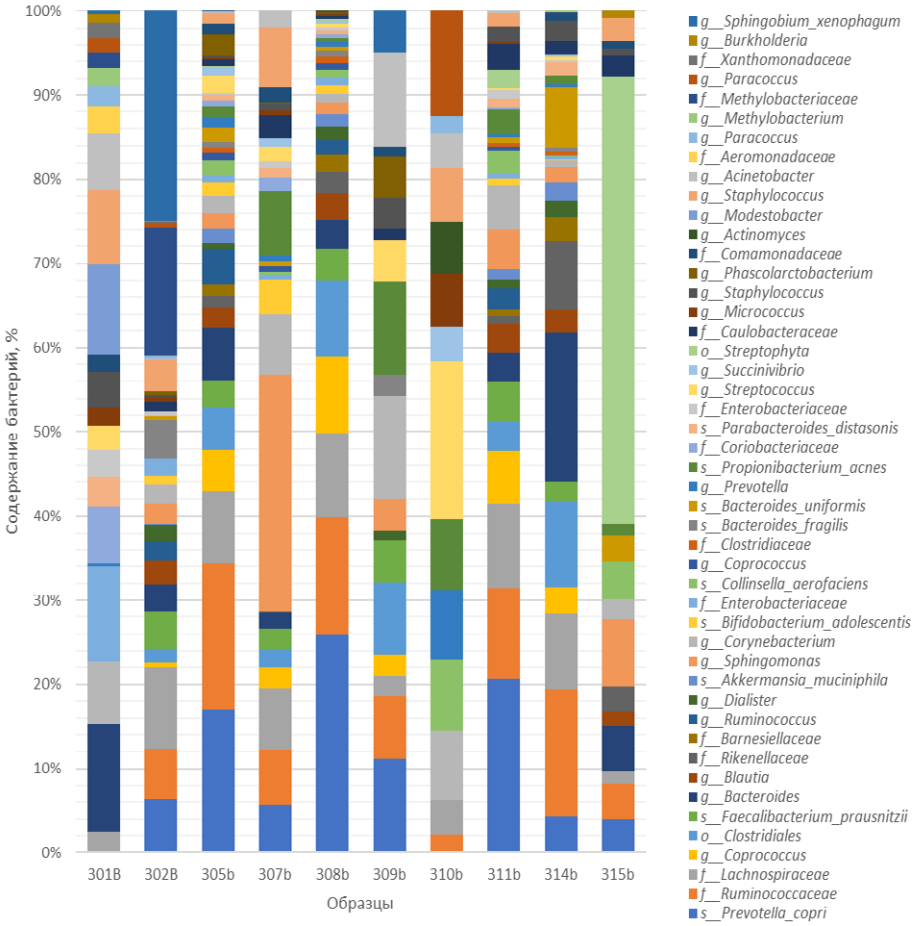


Рис. 3. Таксоны бактерий, обнаруженные в крови здоровых людей
Fig. 3. Bacterial taxa found in the blood of healthy individuals

Lachnospiraceae, Oscillospiraceae, Coprococcus, Bacteroides, Agathobacter) [16, 17]. Данный состав микробиома крови явно свидетельствует о повышенной кишечной проницаемости и транслокации кишечных бактерий в кровь при тяжелом течении COVID-19.

Помимо бактерий, характерных для человека, в образцах крови пациентов с COVID-19 обнаружены представители микрофлоры окружающей среды (бактерии рода Alkanindiges Nocardioides), способные разлагать алканы и другие органические загрязнители, и бактерии рода Chryseobacterium, которые нередко контаминируют предметы и поверхности в стационаре лечебно-профилактического учреждения и могут быть источником инфекции для госпитализированных пациентов [18].

Среди образцов крови здоровых людей четко выделялись доминантные таксоны (рис. 3). Так, представители семейства Lachnospiraceae обнаружены

в 8 из 10 образцов (80%). Средний процент в образцах ~5,54%. Максимальный процент 7,62%. Известно, что представители семейства Lachnospiraceae принадлежат к ядру кишечной микробиоты, колонизируют просвет кишечника с рождения, их видовое разнообразие и численность возрастает в течение жизни хозяина. Они способны поддерживать целостность кишечного барьера и иммунный гомеостаз [19].

Представители рода Bacteroides обнаружены в 8 из 10 образцов. Средний процент ~3,2%. Максимальный процент 12,6%. Ruminococcaceae обнаружены в 7 из 10 образцов. Средний процент ~7,73%. Максимальный процент 13,21%. Данные род и семейство бактерий – типичные представители нормобиоты кишечника. Они включают виды, синтезирующие бутират (например, Ruminococcus), который укрепляет эпителиальный барьер и снижает воспаление [20].

Бактерии рода Prevotella также часто встречались у здоровых добровольцев и обнаружены в 7 из 10 образцов крови. Среднее содержание бактерий данного рода в образцах крови – 2,8%, максимальное – 19,67%. Corynebacterium обнаружены в 6 из 10 образцов. Среднее содержание коринебактерий в образцах ~2,5%, максимальное – 7,34%.

На рис. 4 указано количество общих и уникальных видов, обнаруженных в микробиоме крови.

Общими для двух групп являлись представители семейства Comamonadaceae и Xanthomonadacea, родов Paracoccus, Methylobacterium Modestobacter, большинство из которых являются бактериями окружающей среды из воды и почвы, тем не менее некоторые виды данных семейств также являются патогенами [21–24]; семейства Lachnospiraceae, рода Coprococcus, Bacteroides, Prevotella, Corynebacterium и Dialister, относящиеся к нормальной микробиоте человека, в основном кишечной [25–28].

Среди бактерий, уникальных для пациентов с COVID-19, были выявлены Paraprevotella, Bifidobacteria, Faecalibacterium, Serratia, Campylobacter hominis, являющиеся типичными представителями микробиоты кишечника [16, 17, 29], однако их количество существенно различалось между пациентами. Также в микробиоме

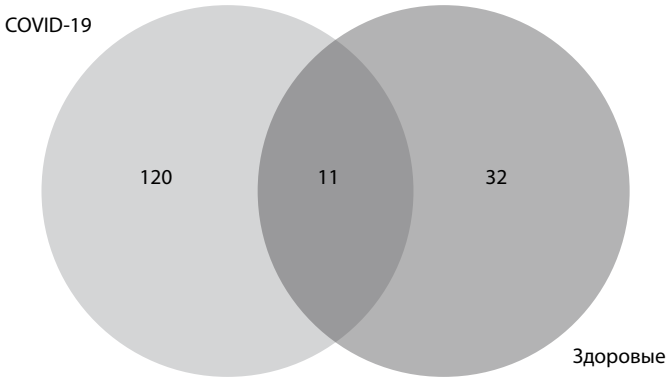


Рис. 4. Количество общих и уникальных видов бактерий, обнаруженных в микробиоме крови у здоровых людей и пациентов с COVID-19
Fig. 4. The number of common and unique species found in the blood microbiome of healthy individuals and patients with COVID-19

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

крови больных людей обнаружены бактерии из окружающей среды, не выявленные у здоровой группы (Marinobacter, Arthrobacter, Rubrobacter, Alkanindiges и другие).

Нами проанализировано альфа-разнообразие во всех представленных образцах с помощью индекса разнообразия Шеннона (H'), который основывается на оценке видового богатства (число присутствующих видов) и численности видов (доля вида в сообществе).

Несмотря на меньшее общее количество обнаруженных таксонов, разнообразие в крови здоровых людей было выше, чем у пациентов с COVID-19 (средние значения индекса Шеннона – 6,2±x и 4,9±y соответственно, p=0,02). У пациентов с COVID-19 выявлена сильная вариабельность микробного состава от пациента к пациенту, однако общее биоразнообразие оказалось ниже, по сравнению со здоровыми субъектами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлены различия в составе микробиома крови у здоровых людей и пациентов с тяжелой формой COVID-19, что может быть связано соответственно с физиологической и патологической транслокацией бактерий кишечного, реже – другого происхождения. Наличие в крови пациентов с COVID-19 кишечных бактерий родов Faecalibacterium, Coprococcus, Bacteroides, Prevotella, Corynebacterium и Dialister подтверждает мнение о том, что кишечник может быть источником бактериемии и способствовать ухудшению исходов COVID-19. Кишечник является хорошо установленным путем заражения и мишенью для вирусного повреждения SARS-CoV-2. Это подтверждается клиническим наблюдением, согласно которому примерно у половины пациентов с COVID-19 имеются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. Изменения в составе циркулирующей микробиоты, связанные с нарушением кишечной проницаемости и системным воспалением, могут играть критическую роль в прогрессировании COVID-19 [30]. Терапия, направленная на коррекцию кишечной микробиоты и профилактику дефектов кишечного барьера, может представлять собой стратегию улучшения исходов у пациентов с COVID-19 [30].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shi Y., Wang G., Cai X.P., et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):343–360. doi: 10.1631/jzus.B2000083
2. Ogunrinola G.A., Oyewale J.O., Oshamika O.O., et al. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol.* 2020;12:8045646. doi: 10.1155/2020/8045646
3. Dereschuk K., Apostol L., Ranjan I., et al. Identification of lung and blood microbiota implicated in COVID-19 prognosis. *Cells*. 2021;10(6):1452. doi: 10.3390/cells10061452
4. Kargaltseva N., Mironov A., Borisova O., et al. Blood microbiome of a clinically healthy person – myth or reality? (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2024;69(4):142–149. (in Russian). doi: 10.5160/0869-2084-2024-69-4-142-149
5. D'Aquila P., Giacconi R., Malavolta M., et al. Microbiome in Blood Samples From the General Population Recruited in the MARK-AGE Project: A Pilot Study. *Front Microbiol.* 2021;26;12:707515. doi: 10.3389/fmicb.2021.707515
6. Dragomanova S., Kalfin R., Tancheva L., et al. Pathological Alterations in Human Blood Microbiome-An Updated Review. *Int J Mol Sci.* 2025;17;26(12):5807 (in Russian). doi: 10.3390/ijms26125807
7. De Francesco M.A., Signorini L., Piva S., et al. Bacterial and fungal superinfections are detected at higher frequency in critically ill patients affected by SARS CoV-2 infection than negative patients and are associated to a worse outcome. *J Med Virol.* 2023;95:e28892. doi: 10.1002/jmv.2889
8. Bolyen E., Rideout J.R., Dillon M.R., et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019;37(8):852–857. doi: 10.1038/s41587-019-0209-9
9. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods.* 2016;13(7):581–3. doi: 10.1038/nmeth.3869
10. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D590-6. doi: 10.1093/nar/gks1219
11. Sciarra F., Franceschini E., Campolo F., et al. The Diagnostic Potential of the Human Blood Microbiome: Are We Dreaming or Awake? *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10422. doi: 10.3390/ijms241310422

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

12. Païssé S., Valle C., Servant, F., et al. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion.* 2016;56:1138–1147.
13. Valdoleiros S.R., Sousa Neves C., Abranches Carvalho J., et al. Infection and colonization by Corynebacterium pseudodiphtheriticum: a 9-year observational study in a university central hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(9):1745–1752. doi: 10.1007/s10096-020-03891-y
14. Chauvelot P., Ferry T., Tafani V., et al. Bone and Joint Infection Involving Corynebacterium spp.: From Clinical Features to Pathophysiological Pathways. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:539501. doi: 10.3389/fmed.2020.539501
15. Ogawa Y., Ote H., Arai T., et al. Corynebacterium pseudodiphtheriticum as a Pathogen in Bacterial Co-Infection in COVID-19 Patients on Mechanical Ventilation. *Jpn J Infect Dis.* 2022;75(2):202–204. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.481
16. Krishnamurthy H.K., Pereira M., Bosco J., et al. Gut commensals and their metabolites in health and disease. *Front Microbiol.* 2023;14:1244293. doi: 10.3389/fmicb.2023.1244293
17. O'Callaghan A., van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2016;7:925. doi: 10.3389/fmicb.2016.00925
18. Boronina L., Kukushkina M., Krutova K., et al. Chryseobacterium (Flavobacterium) spp.: Clinical Significance, Identification, Antimicrobial Susceptibility. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;5(3):243–250. (in Russian)
19. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277
20. Ma J., Yang X., He J. Comprehensive gut microbiota composition and microbial interactions among the three age groups. *PLoS One.* 2024;19(10):e0305583. doi: 10.1371/journal.pone.0305583
21. Willems A. *The Family Comamonadaceae. The Prokaryotes.* Springer, Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-642-30197-1_238
22. Li Z.X., Bian Z.S., Zheng H.P., et al. First isolation of Xanthomonas campestris from the blood of a Chinese woman. *Chin Med J (Engl).* 1990;103(5):435–9.
23. Kovaleva J., Degener J.E., van der Mei H.C. Methylobacterium and its role in health care-associated infection. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1317–21. doi: 10.1128/JCM.03561-13
24. Funke G., Frodl R., Sommer H. First comprehensively documented case of Paracoccus yeei infection in a human. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):3366–8. doi: 10.1128/JCM.42.7.3366-3368.2004
25. Finegold S.M., Sutter V.L., Mathisen G.E. Normal indigenous intestinal flora. *Human intestinal microflora in health and disease.* 1983:3–31. Academic Press, New York.
26. Vacca M., Celano G., Calabrese F.M., et al. The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms.* 2020;8(4):573. doi: 10.3390/microorganisms8040573
27. Sakamoto M., Ikeyama N., Toyoda A., et al. Dialister hominis sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70(1):589–595. doi: 10.1099/ijsem.0.003797
28. Ardatskaya M., Minushkin O. Modern principles of diagnostics and pharmacological correction. Gastroenterology, supplement to the journal *Consilium Medicum.* 2006;8(2). (in Russian)
29. Lawson A.J., On S.L., Logan J.M., et al. Campylobacter hominis sp. nov., from the human gastrointestinal tract. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(Pt 2):651–60. doi: 10.1099/00207713-51-2-651
30. Prasad R., Patton M.J., Floyd J.L., et al. Plasma microbiome in COVID-19 subjects: an indicator of gut barrier defects and dysbiosis. *bioRxiv* [Preprint]. 2021:2021.04.06.438634. doi: 10.1101/2021.04.06.438634

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.038
УДК [575.22:578.891]:[579.61:616.34]

Стома И.О., Цейко З.А. ✉, Воропаев Е.В., Ковалев А.А., Осипкина О.В., Демчило А.П., Зятьков А.А., Шафорост А.С.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Генотип вируса гепатита С как фактор, определяющий состав кишечной микробиоты: сравнительный метагеномный анализ

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Стома И.О. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи; Цейко З.А. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, набор материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, подготовка рукописи; Воропаев Е.В., Демчило А.П., Осипкина О.В. – общее редактирование; Ковалев А.А. – статистическая обработка результатов исследования; Зятьков А.А., Шафорост А.С. – проведение лабораторного этапа исследования; все авторы – окончательное одобрение рукописи.

Подана: 29.10.2025
Принята: 09.02.2026
Контакты: tzeiko.zinaida@yandex.by

Резюме

Цель. Оценить влияние генотипа HCV на видовое разнообразие и таксономический состав кишечной микробиоты у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией.
Материалы и методы. Проведено одноцентровое поперечное клиническое исследование, в которое включены 119 пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией. В рамках исследования определен состав микробного разнообразия кишечника методом метагеномного секвенирования 16S рРНК. Высокопроизводительное секвенирование осуществлялось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена 16S рРНК. Данные анализировали с применением Kraken2. Уровень значимости принят равным 0,05.
Результаты. Описаны особенности кишечной микробиоты у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией в зависимости от генотипа вируса. У пациентов с 1-м генотипом HCV отмечено увеличение численности Helicobacter (padj=0,003), Providencia (padj=0,013) и Paraclostridium (padj=0,013), а также Terribacillus (padj<0,001) и Aminomonas (padj=0,006). У пациентов, инфицированных 3-м генотипом вируса, – Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) и Fructilactobacillus (padj=0,008), а также Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021) и Pelolinea (padj=0,013).
Заключение. Установлено, что генотип HCV является фактором, влияющим на состав микробиоты кишечника. Показано, что у пациентов, инфицированных вирусом 1-го генотипа, формируется провоспалительный микробный профиль с увеличением численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также признаками нестабильности кишечной микробиоты. У пациентов с 3-м генотипом HCV отмечено увеличение распространенности пробиотических и метаболически активных

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

таксонов, что свидетельствует о более благоприятном и сбалансированном составе кишечной микробиоты.
Ключевые слова: хронический гепатит С, кишечная микробиота, генотип HCV, микробиом, метагеномное секвенирование

Stoma I., Tseiko Z. ✉, Voropaev E., Kovalev A., Osipkina O., Demchilo A., Ziatskov A., Shaforost A.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Hepatitis C Virus Genotype as a Factor Determining the Composition of Gut Microbiota: a Comparative Metagenomic Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Stoma I. – study concept and design, checking critical intellectual content, editing the manuscript; Tseiko Z. – study concept and design, review of publications on the topic of the article, collection of material, analysis and statistical processing of results, preparation of the manuscript; Voropaev E., Demchilo A., Osipkina O. – general editing; Kovalev A. – statistical processing; Ziatskov A., Shaforost A. – conducting the laboratory stage of the study; all authors – final approval of the manuscript.

Submitted: 29.10.2025
Accepted: 09.02.2026
Contacts: tzeiko.zinaida@yandex.by

Abstract

Purpose. To assess the impact of HCV genotype on the species diversity and taxonomic composition of the gut microbiota in patients with chronic hepatitis C viral infection.
Materials and methods. A single-center, cross-sectional clinical study was conducted, including 119 patients with chronic hepatitis C viral infection. The study determined the composition of gut microbial diversity using metagenomic sequencing of 16S rRNA. High-throughput sequencing was performed using the MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene. Data were analyzed using Kraken2. The significance level was set at 0.05.
Results. The gut microbiota features in patients with chronic hepatitis C viral infection depending on the viral genotype are described. In patients with HCV genotype 1, an increase in the number of Helicobacter (padj=0,003), Providencia (padj=0,013) and Paraclostridium (padj=0,013), as well as Terribacillus (padj<0,001) and Aminomonas (padj=0,006) was noted. In patients infected with genotype 3 of the virus, Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) and Fructilactobacillus (padj=0,008), as well as Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021), Pelolinea (padj=0,013).
Conclusion. HCV genotype has been shown to influence the composition of the gut microbiota. Patients infected with genotype 1 have been shown to develop a proinflammatory microbial profile with an increased abundance of pathogenic and opportunistic microorganisms, as well as signs of gut microbiota instability. Patients with HCV genotype 3 have been shown to have an increased prevalence of probiotic taxa and

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

metabolically active taxa, indicating a more favorable and balanced intestinal microbiota composition.
Keywords: chronic hepatitis C, gut microbiota, HCV genotype, microbiome, metagenomic sequencing

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая гепатит С-вирусная инфекция (ХГС) по-прежнему является одной из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения [1]. Вирус гепатита С является высокоизменчивым и представлен множеством генотипов и подтипов, которые различаются по распространенности, патогенному воздействию на печень и ответу на противовирусную терапию [2].

В последние годы все большее внимание исследователей направлено на изучение кишечной микробиоты при различных поражениях печени. Данный факт объясняется наличием связи между печенью и кишечником и его микробиотой, известной как «ось кишечник – печень». Микробное сообщество кишечника выполняет ряд важных функций в организме, и нарушение его баланса приводит к серьезным последствиям. У пациентов с хроническими поражениями печени увеличивается проницаемость стенки кишечника, что приводит к микробной транслокации в портальный кровоток. Поэтому изучение особенностей микробиоты кишечника столь актуально для пациентов с ХГС [3].

Проводимые исследования демонстрируют, что у пациентов с хроническими поражениями печени наблюдаются значительные изменения в профиле микробиоты кишечника. В основном исследователи отмечают уменьшение разнообразия микробиоты кишечника с уменьшением числа симбионтов и увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов [4]. Однако пациенты с ХГС остаются вне зоны интереса исследователей и чаще рассматриваются как единая группа без акцента на один из ключевых факторов – генотип вируса HCV. Учитывая, что разные генотипы вируса влияют на вариабельность клинических исходов, можно предположить, что они способны воздействовать и на состав кишечной микробиоты, обуславливая формирование уникального микробного профиля.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние генотипа HCV на видовое разнообразие и таксономический состав кишечной микробиоты у пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное клиническое исследование на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» и учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». Работа выполнена с соблюдением этических норм и правил проведения медицинских исследований. Получено разрешение этического комитета учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 5 от 19.09.2024).

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

В исследование включены 119 пациентов с хронической гепатит С-вирусной инфекцией, из которых у 36 человек (30,3%) установлен диагноз цирроза печени HCV-этиологии. Диагноз хронической HCV-инфекции установлен на основании обнаружения в сыворотке крови РНК HCV (методом ПЦР) и anti-HCV-tot (методом ИФА), инструментальных и клинико-анамнестических данных. Методом ультразвуковой эластометрии определена степень фиброза печени 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. Критерии включения пациентов в исследование: 1) возраст пациентов старше 18 лет; 2) установленный диагноз хронической HCV-инфекции; 3) отсутствие противовирусного лечения или вирусологическая неудача в лечении хронической HCV-инфекции; 4) отсутствие приема антибактериальных лекарственных средств или лекарственных средств, регулирующих микробиоценоз кишечника, в предыдущие 30 дней; 5) согласие на участие в исследовании. Пациенты с воспалительными и онкологическими заболеваниями кишечника, коинфекцией ВИЧ, вирусным микст-гепатитом, гепатоцеллюлярной карциномой, обструктивными заболеваниями желчного пузыря, декомпенсированными хроническими заболеваниями (не связанными с HCV) были исключены из исследования.

Статистическая обработка данных исследуемых групп проводилась с использованием пакетов MS Office Excel и Statistica 12.0. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения количественных показателей. С учетом того, что все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению, для последующей обработки данных применяли методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона). Значимость критериев считалась достоверной при $p<0,05$. Количественные данные представлены в виде Me (Q25; Q75), качественные данные – в виде абсолютного и относительного значения – n (%).

Анализ состава кишечной микробиоты. Образцы кала собирали утром в стерильные контейнеры. Транспортировали образцы в лабораторию в термоконтейнере с поддерживаемой температурой от +2 до +5 °С. Полученные пробы замораживались и хранились в морозильной камере при температуре –80 °С до использования.

Секвенирование проводилось с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с применением протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена 16s рРНК. Результаты 16S-секвенирования в виде FASTQ-файлов с набором фрагментов последовательностей ДНК и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись последующей программной обработке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиоты выполнялись с помощью программы Kraken2 (база 6/5/2024).

Статистическая обработка данных секвенирования производилась в среде программирования R (version 4.3.1), программе RStudio (2023.09.1+494) с применением библиотеки tidyverse (version 2.0.0) и пакетов phyloseq (version 1.45.0), ggstatsplot (version 0.12.1) rstatix (version 0.7.0), microbiome (version 1.19.0) и DESeq2 (version 1.37.4). В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me) и 1-й и 3-й

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

квартили (Q1; Q3). Комплексный анализ различия таксономического состава между сравниваемыми группами осуществлялся с применением модели DESeq2 (Differential gene expression analysis based on the negative binomial distribution) на основе отрицательного биномиального распределения, модели ALDEx2 (ANOVA-Like Differential Expression tool for high throughput sequencing data), модели ZicoSeq (A linear Model-based Permutation Test for Differential Abundance Analysis of Microbiome Data and Other Omics Data), модели MaAsLin2 (Microbiome Multivariable Association with Linear Models), модели LinDA (linear models for differential abundance analysis of microbiome compositional data), модели ANCOM-BC (Analysis of Compositions of Microbiomes with Bias Correction) композиционного анализа состава микробиома с коррекцией смещения. Коррекция вероятности ошибки первого рода в многомерной модели осуществлялась методом Бенжамина – Хогберга. Исходя из современных статистических эталонов, в соответствии с коррекцией ошибки первого рода принят уровень значимости padj (p.FDR) <0,15. Ввиду известных расхождений в результатах данных статистических методов, обусловленных различиями в их математических подходах к коррекции композиционности и разреженности данных, был использован строгий подход к интерпретации. Основой для последующих выводов считались таксоны, значимо различающиеся по данным метода ANCOM-BC, который считается наиболее строгим и надежным. Для выявления дополнительных, потенциально значимых ассоциаций мы также учитывали таксоны, которые были последовательно идентифицированы как минимум двумя другими из использованных методов (DESeq2, ALDEx2, ZicoSeq, MaAsLin2, LinDA), даже если они не достигли значимости по ANCOM-BC.

Для анализа альфа-разнообразия выбраны следующие показатели: количество обнаруженных таксонов, индексы Шеннона, Симпсона и Chao1. Для устранения различий в общем количестве прочтений на образец (размере библиотек) выполнялась нормализация полученных данных. Для анализа бета-разнообразия применялись методы ординации (метод главных координат PCoA и метод непараметрического многомерного шкалирования NMDS). В качестве меры расстояния выбран индекс Брея – Кертиса. 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

С целью выявления особенностей в составе кишечной микробиоты пациентов с ХГС в зависимости от генотипа HCV исследуемые пациенты были разделены на 2 группы сравнения. Исследуемые группы формировались с учетом регионарной эпидемиологии: в выборку включены пациенты, проживающие на территории Гомельской области, с генотипами HCV 1 и 3 [5] в количестве 56 человек (47,1%) (далее – группа 0) и 63 человека (52,9%) (далее – группа 1) соответственно. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты определяли на уровне типа, класса, порядка, семейства и рода.

На уровне типа представители таксонов Firmicutes (Bacillota) и Bacteroidetes (Bacteroidota) доминировали в обеих исследуемых группах (рис. 1), реже встречались представители Actinobacteria (Actynomycetota) и Proteobacteria (Pseudomonadota).

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of the patients included in the study

Критерий		Показатели		p*
		Группа 0 (n=56)	Группа 1 (n=63)	
Общая характеристика				
Возраст		51,0 (42,0; 56,0)	47,0 (39,50; 52,0)	0,151
Мужчины/женщины		33 (58,9%) / 23 (41,1%)	40 (63,5%) / 23 (36,5%)	0,034
Лабораторные показатели				
Степень фиброза METAVIR	0	18 (32,1%)	20 (31,7%)	
	1	8 (14,3%)	8 (12,7%)	
	2	9 (16,1%)	9 (14,3%)	
	3	2 (3,6%)	9 (14,3%)	
	4	19 (33,9%)	17 (27,0%)	
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	<800 000	31 (55,4%)	37 (58,7%)	0,182
	>800 000	25 (44,6%)	26 (41,3%)	
Лейкоциты (1×10^9/л)		6,49 (4,89; 7,64)	6,86 (5,32; 7,98)	0,143
Эритроциты (1×10^{12}/л)		4,72 (4,42; 5,14)	4,89 (4,46; 5,33)	0,362
Гемоглобин (г/л)		150,0 (136,50; 160,50)	151,0 (137,25; 161,75)	0,753
Тромбоциты (1×10^9/л)		179,0 (140,0; 233,0)	196,50 (153,50; 243,25)	0,295
СОЭ (мм/ч)		11,0 (7,0; 19,50)	10,50 (6,0; 28,50)	0,499
Общий белок (г/л)		76,65 (72,40; 78,80)	76,30 (73,60; 79,50)	0,790
Альбумин (г/л)		42,50 (40,73; 44,65)	43,70 (41,73; 45,08)	0,128
Мочевина (ммоль/л)		4,36 (3,60; 5,23)	4,10 (3,40; 4,70)	0,079
Креатинин (мкмоль/л)		80,10 (66,55; 91,15)	82,50 (73,70; 86,50)	0,735
Общий билирубин (мкмоль/л)		15,05 (10,65; 21,73)	14,40 (9,55; 19,45)	0,341
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)		69,50 (34,55; 126,23)	92,80 (44,25; 165,55)	0,068
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)		62,30 (37,90; 91,68)	78,40 (45,50; 111,80)	0,186
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)		79,0 (63,50; 95,65)	75,0 (60,98; 98,98)	0,766
Гамма-глутамилтрансфераза (МЕ/л)		70,20 (29,30; 128,10)	61,20 (34,65; 102,90)	0,096
Протромбиновый индекс		0,96 (0,85; 1,06)	0,97 (0,85; 1,08)	0,727
Международное нормализованное отношение		1,11 (1,03; 1,22)	1,13 (1,02; 1,28)	0,894

При проведении дифференциального анализа (методами DESeq2, LinDA, ALDEx2) выявлены значимые различия в представленности таксона Verrucomicrobiota (рис. 2).

На уровне класса у пациентов с HCV1 и HCV3 отмечено преобладание Clostridia, медиана представленности в группах – 64,12 (46,17; 76,94) и 65,83 (47,88; 82,35) соответственно. Также значительно представлены такие таксоны, как Bacteroidia (медиана в группе 0 – 10,07 (4,77; 21,07), в группе 1 – 9,1 (2,45; 24,65)), Negativicutes (медиана в группе 0 – 2,57 (1,45; 4,82), в группе 1 – 2,96 (1,19; 7,31)) и Bacilli (медиана в группе 0 – 2,56 (0,82; 7,81), в группе 1 – 1,9 (0,95; 5,0)) (рис. 3). Методом ANCOM-BC выявлены значимые различия в представленности Synergistia (padj=0,061) и Sphingobacteriia (padj=0,061). Оба таксона обильнее представлены у пациентов группы 1. Другими статистическими методами (DESeq2, ALDEx2, LinDA) подтверждена более широкая представленность Verrucomicrobiia у пациентов группы 0.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

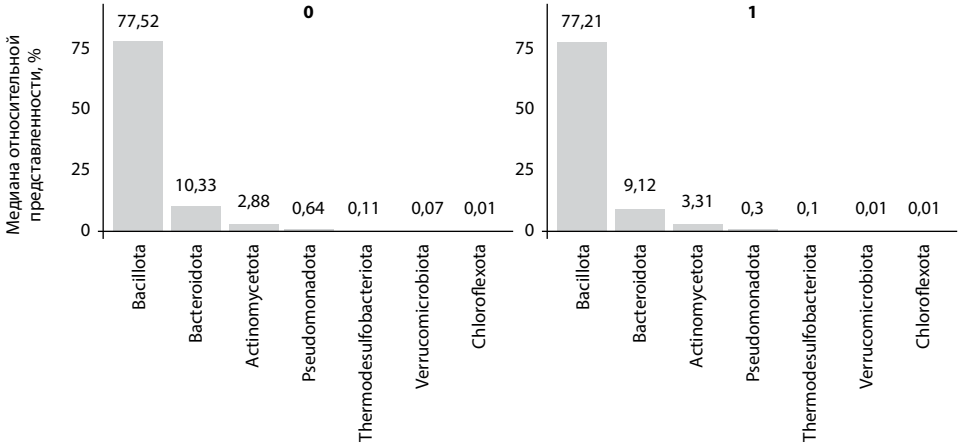


Рис. 1. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне типа

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3. Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0,005%.

Fig. 1. Diagram of median values of relative representation of taxa in groups at the phylum level

Описательные статистики наиболее представленных таксонов на уровне порядка отражены в табл. 2. В 2 группах наиболее распространенными являлись представители таксонов Lachnospirales, Eubacteriales, Bacteroidales и Lactobacillales.

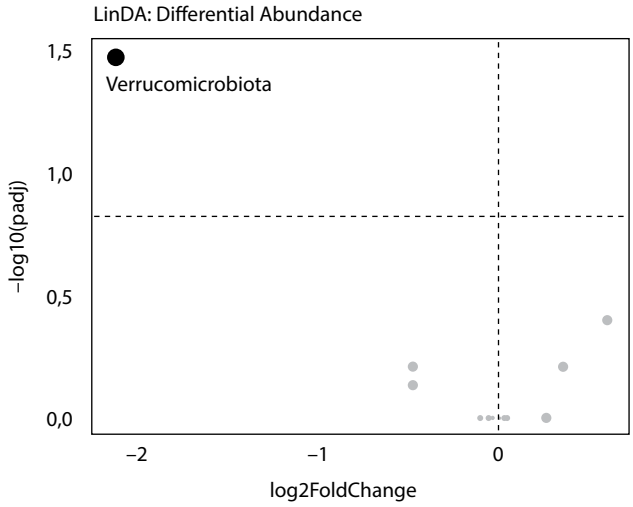


Рис. 2. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне типа. Метод LinDA

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 2. Analysis of differential representation of taxa at the phylum level. LinDA method

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

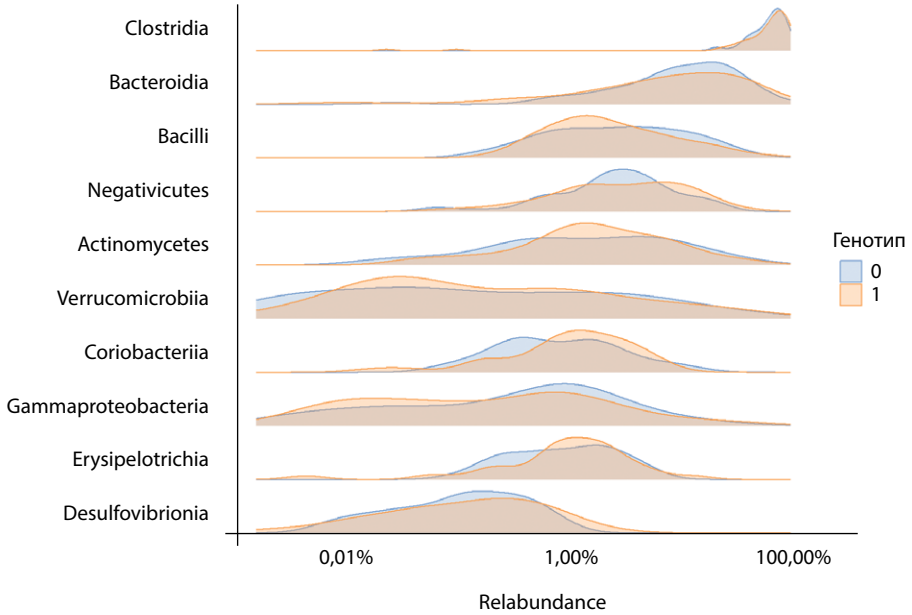


Рис. 3. Графики ядерной плотности распределения таксонов в группах на уровне класса

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 3. Kernel density plots of taxa distribution in groups at the class level

На уровне порядка выявлены значимые различия в представленности 20 таксонов методом ANCOM-BC (рис. 4).

Представленность таксонов в группах на уровне семейства отражена на рис. 5. Наиболее распространенными на данном таксономическом уровне являлись представители семейства Lachnospiraceae, Oscillospiraceae, Prevotellaceae, Bacteroidaceae и Clostridiaceae.

Таблица 2
Описательные статистики таксонов на уровне класса (результаты представлены в процентах)
Table 2
Descriptive statistics of taxa at the class level (results are presented as percentages)

Класс	Группа 0 (n=56)	Группа 1 (n=63)
Lachnospirales	30,76 (20,05; 42,25)	30,52 (18,43; 45,54)
Eubacteriales	26,41 (19,53; 36,62)	26,11 (15,88; 40,41)
Bacteroidales	10,09 (4,77; 21,07)	9,1 (2,45; 24,65)
Lactobacillales	1,99 (0,71; 5,8)	1,42 (0,8; 2,9)
Veillonellales	1,18 (0,14; 3,42)	1,07 (0,27; 3,7)
Bifidobacteriales	1,02 (0,12; 4,54)	0,92 (0,35; 5,25)
Erysipelotrichales	0,81 (0,32; 2,0)	1,11 (0,58; 2,13)
Coriobacteriales	0,55 (0,22; 1,44)	1,0 (0,33; 2,08)

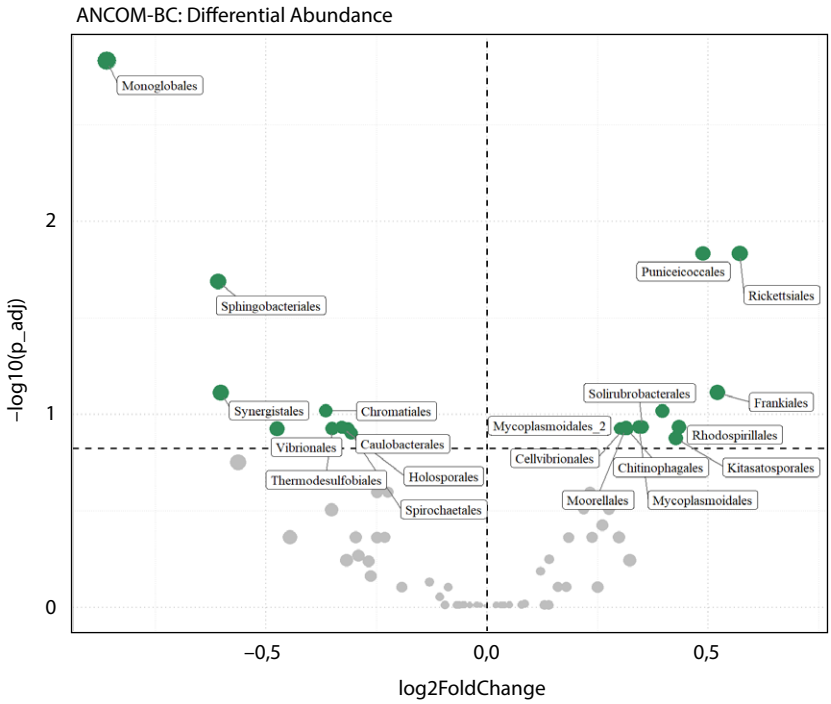
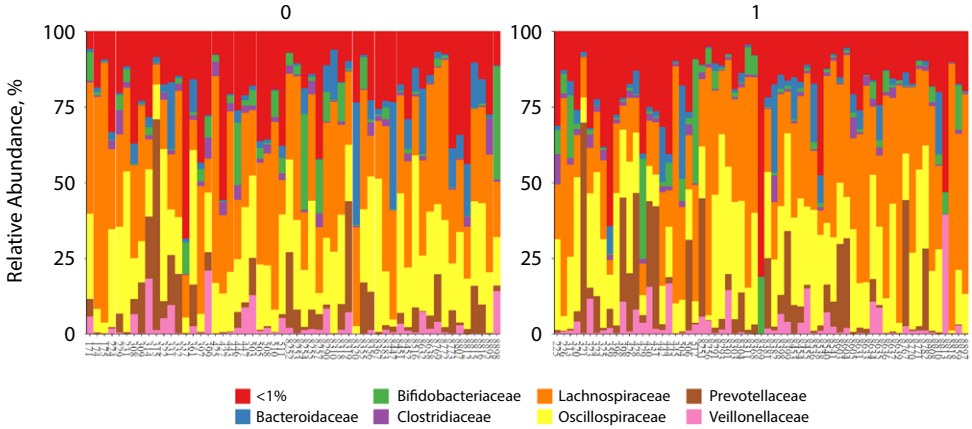


Рис. 4. Анализ дифференциальной представленности таксонов. Метод ANCOM-BC

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 4. Analysis of differential taxa representation. ANCOM-BC method



В группу <1% определены таксоны, медиана относительной представленности которых меньше 1%

Рис. 5. График относительной представленности таксонов на уровне семейства

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3.

Fig. 5. Graph of relative representation of taxa at the family level

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Результаты модели ANCOM-BC (приведены таксоны, для которых padj<0,15)
Table 3
Results of the ANCOM-BC model (taxa for which padj<0,15 are shown)

Таксон	log2FoldChang	p_val	p_adj
Monoglobaceae	–0,8193	0,0000	0,0044
Cytophagaceae	0,6042	0,0001	0,0054
Thermoactinomycetaceae	–0,6174	0,0001	0,0054
Acetobacteraceae	0,5344	0,0005	0,0134
Defluviitaleaceae	0,7278	0,0004	0,0134
Brevibacteriaceae	0,4963	0,0007	0,0151
Helicobacteraceae	–0,4329	0,0021	0,0358
Frankiaceae	0,6114	0,0020	0,0358
Sphingobacteriaceae	–0,5672	0,0025	0,0380
Dethiosulfovibrionaceae	–0,4870	0,0031	0,0382
Azospirillaceae	0,4088	0,0031	0,0382
Alicyclobacillaceae	0,4882	0,0035	0,0397

При дифференциальном анализе между исследуемыми группами выявлены значимые различия в представленности 12 таксонов (метод ANCOM-BC) (табл. 3). Так, в большей представленности у пациентов с HCV1 отмечены Monoglobaceae, Thermoactinomycetaceae, Helicobacteraceae, Sphingobacteriaceae, Dethiosulfovibrionaceae, а у пациентов с HCV3 – Cytophagaceae, Acetobacteraceae, Defluviitaleaceae, Brevibacteriaceae, Frankiaceae, Azospirillaceae, Alicyclobacillaceae.

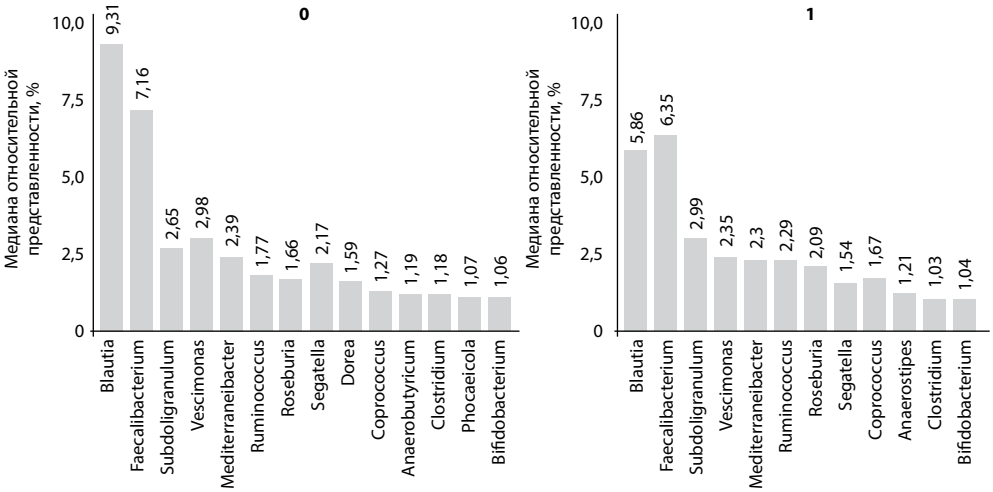


Рис. 6. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах

Примечание: 0 – пациенты с HCV1; 1 – пациенты с HCV3. Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 1,0%.

Fig. 6. Diagram of median values of relative representation of taxa in groups

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таксономическое разнообразие на уровне рода представлено на рис. 6, из которого видно, что наибольшая представленность в группах отмечена у Blautia, Faecalibacterium, Subdoligranulum, Vescimonas, Mediterraneibacter, Ruminococcus, Roseburia и др.

Наибольший интерес вызывает дифференциальный анализ (метод ANCOM-BC), выявляющий различия в представленности таксонов в группах (рис. 7). Так, у пациентов с 1-м генотипом отмечено преобладание таких таксонов, как Terribacillus, Coprobacter, Helicobacter, Monoglobus, Candidatus Phytoplasma, Aminomonas, Oleidesulfovibrio, Amygdalobacter, Providencia, Paraclostridium и Nitratidesulfovibrio, а у пациентов с HCV3 – таких как Cruoricaptor, Bombilactobacillus, Alicyclobacillus, Fructilactobacillus, Rhodococcus, Brevibacterium, Latilactobacillus, Symbiobacterium, Pelolinea, Defluviitalea, Thermoanaerobacterium и Frankia.

Описательные статистики α-разнообразия представлены в табл. 4. Стоит отметить, что анализ α-разнообразия, включая индексы Симпсона, Chao1 и Шеннона, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами. В соответствии с алгоритмом расстояния Брея – Кертиса были построены графики анализа главных координат (PCoA) для отображения β-разнообразия. Статистически значимых различий в β-разнообразии также не было выявлено (p=0,774).

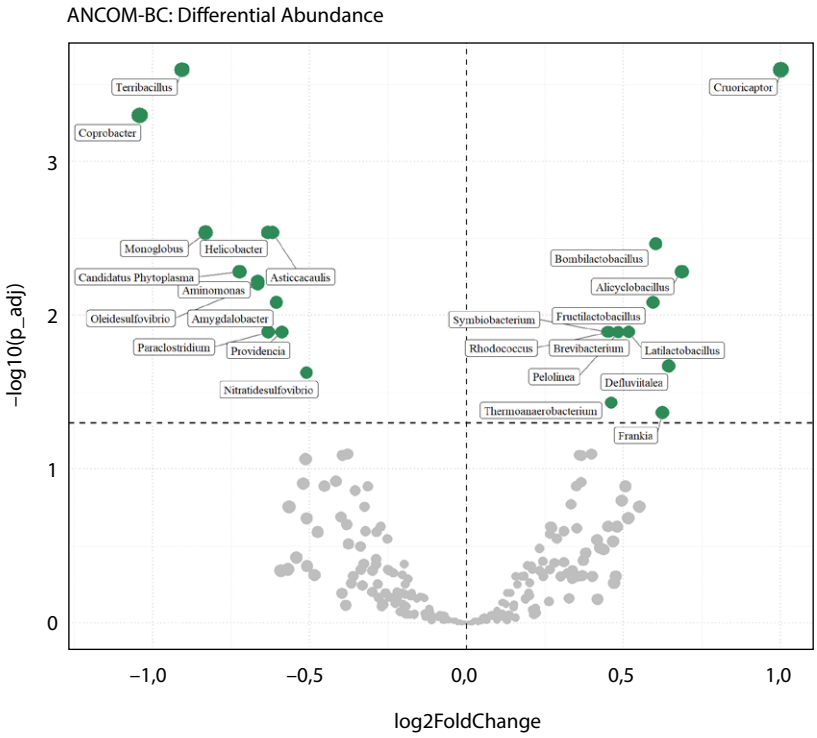


Рис. 7. Анализ дифференциальной представленности таксонов. Метод ANCOM-BC
Fig. 7. Analysis of differential taxa representation. ANCOM-BC method

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 4
Описательные статистики α-разнообразия
Table 4
Descriptive statistics of α-diversity

Индексы	Группа 0 (n=56)	Группа 1 (n=63)
Индекс Шеннона		
Me (Q1; Q3)	154,0 (137,75; 201,00)	154,00 (135,50; 224,50)
p	0,481	
Индекс Симпсона		
Me (Q1; Q3)	0,94 (0,93; 0,96)	0,94 (0,91; 0,96)
p	0,102	
Индекс Chao1		
Me (Q1; Q3)	235,77 (199,68; 341,99)	220,67 (187,38; 372;36)
p	0,471	

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Кишечная микробиота описана при таких состояниях, как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени [6, 7]. В данных работах показано уменьшение численности бутират-продуцентов (Lachnospiraceae, Ruminococcaceae) и увеличение численности грамотрицательных бактерий, являющихся продуцентами ЛПС. Однако пациенты с ХГС остаются малоизученной группой, и данные о том, влияет ли генотип вируса на формирование микробного профиля кишечника, в настоящее время отсутствуют.

В ходе исследования изучен состав кишечной микробиоты 119 пациентов с ХГС, инфицированных 1-м и 3-м генотипами HCV. В результате проведенного анализа установлено формирование 2 различных микробных профилей, ассоциированных с генотипом вируса.

В группе пациентов с 1-м генотипом HCV отмечено формирование провоспалительной среды с нарушениями баланса микробного состава кишечника и значительным увеличением численности классических и потенциальных патогенов. Так, Helicobacter (padj=0,003) является классическим патогеном и обладает провоспалительным потенциалом [8]. Увеличение таксонов Providencia (padj=0,013) и Paraclostridium (padj=0,013) указывает на снижение колонизационной резистентности кишечника. Coprobacter (padj<0,001) и Monoglobus (padj=0,003) являются менее изученными таксонами, но их появление также ассоциировано с дисбиозом [9]. Стабильное увеличение необычных таксонов, таких как Terribacillus (padj<0,001) и Aminomonas (padj=0,006), указывает на признаки нестабильного микробного состава, когда нарушены механизмы контроля и даже «случайные» микроорганизмы, обычно подавляемые, способны выживать.

У пациентов с 3-м генотипом вируса отмечено значительное увеличение родов пробиотических и молочнокислых бактерий, таких как Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) и Fructilactobacillus (padj=0,008). Продуцируя лактат, они оказывают противовоспалительное влияние и поддерживают

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

колонизационную резистентность кишечника [10]. Рода Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021), Pelolinea (padj=0,013) участвуют в ферментации сложных сахаров, производстве спиртов и органических кислот в анаэробной среде [11, 12]. Их увеличение свидетельствует об активном расщеплении пищевых волокон и сложных метаболических процессах.

Формирование специфического микробного профиля у пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, возможно, связано с более агрессивным течением, которое создает в кишечнике провоспалительную среду. У пациентов с 3-м генотипом отмечен профиль микробиоты с чертами метаболической перестройки. Обогащение молочнокислыми и ферментирующими бактериями свидетельствует о более благоприятном составе кишечной микробиоты.

Также необходимо отметить и возможное влияние со стороны хозяина, обусловленное различиями в иммунном ответе. Можно предположить, что установленный провоспалительный профиль микробиоты при 1-м генотипе является вероятным следствием более агрессивного иммунного ответа, который, в свою очередь, может быть ассоциирован с генетическими особенностями хозяина. Например, с полиморфизмом в генах главного комплекса гистосовместимости или неблагоприятными аллелями гена IL28B. Таким образом, человек может являться еще одной переменной, влияющей на выявленную нами связь между генотипом вируса и профилем кишечной микробиоты [13, 14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что генотип HCV является фактором, влияющим на состав микробиоты кишечника. Показано, что у пациентов, инфицированных вирусом 1-го генотипа, формируется провоспалительный микробный профиль с увеличением численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как Helicobacter (padj=0,003), Providencia (padj=0,013) и Paraclostridium (padj=0,013), а также признаками нестабильности кишечной микробиоты, на что указывает увеличение Terribacillus (padj<0,001) и Aminomonas (padj=0,006). У пациентов с 3-м генотипом HCV отмечено увеличение распространенности пробиотических таксонов Latilactobacillus (padj=0,008), Bombilactobacillus (padj=0,003) и Fructilactobacillus (padj=0,008) и метаболически активных таксонов Thermoanaerobacterium (padj=0,037), Defluviitalea (padj=0,021), Pelolinea (padj=0,013), что свидетельствует о более благоприятном и сбалансированном составе кишечной микробиоты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu Z, Shi O, Zhang T, et al. Disease burden of viral hepatitis A, B, C and E: A systematic analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(12):1284–1296. DOI: https://doi.org/10.1111/jvh.13371
2. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018 Feb 27;10(2):186–212. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.186
3. Stoma IO. (2024) *Microbiome in medicine: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russ.)
4. Zhang L, Zi L, Kuang T, et al. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 5;14:1159148. DOI: 10.3389/fendo.2023.1159148
5. Tseiko Z., Tserashkou D., Kozorez I., Stoma I. Chronic HCV Infection: Clinical and Laboratory Characteristics at The Present Stage. *Clinical infectology and parasitology*. 2025;14(1):115–124. DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.1.048
6. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(11):719–733.
7. Li S, Zhou C, Liu T, et al. Causal relationships between the gut microbiota, inflammatory cytokines, and alcoholic liver disease: a Mendelian randomization analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 21;15:1442603. DOI: 10.3389/fendo.2024.1442603

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

8. Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 7;20(21):6374–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6374
9. Kim CC, Lunken GR, Kelly WJ, et al. Genomic insights from Monoglobus pectinilyticus: a pectin-degrading specialist bacterium in the human colon. *ISME J.* 2019 Jun;13(6):1437–1456. DOI: 10.1038/s41396-019-0363-6. Epub 2019 Feb 6. Erratum in: *ISME J.* 2023 Sep;17(9):1520. DOI: 10.1038/s41396-023-01419-8
10. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implications for fundamental and biomedical research. *Appl Environ Microbiol*. 2008 Aug;74(16):4985–96. DOI: 10.1128/AEM.00753-08
11. Ilinskaya ON, Ulyanova VV, Yarullina DR, et al. Secretome of Intestinal Bacilli: A Natural Guard against Pathologies. *Front Microbiol.* 2017 Sep 1;8:1666. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01666
12. Yang H, Lin J, Han X, et al. Functional Characterization of Different Fructilactobacillus sanfranciscensis Strains Isolated from Chinese Traditional Sourdoughs. *Foods*. 2024 Aug 24;13(17):2670. DOI: 10.3390/foods13172670
13. Kuniholm MH, Kovacs A, Gao X, et al. Specific human leukocyte antigen class I and II alleles associated with hepatitis C virus viremia. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1514–22. DOI: 10.1002/hep.23515
14. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, et al. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):20–9. DOI: 10.1002/hep.24623

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.039

Zahraa Sadiq Mohsen ✉, Zainab Abdali Mohammed
University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

Levels of sPD-L1 and sPD-1 in Women with Toxoplasma Gondii Infection and Ovarian Cancer in Thi-Qar

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Zahraa Mohsen – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing (original draft), review & editing; Zainab Mohammed – conceptualization, data curation, investigation, methodology, writing (original draft), review & editing.
The article is published in the author's version.

Submitted: 16.06.2025
Accepted: 16.02.2026
Contacts: zahraasadiq.bio@utq.edu.iq

Abstract

Toxoplasma gondii is a protozoan parasite that affects humans worldwide. It may influence immune responses and increase complications in cancer patients. Many studies referred relationship between T. gondii infection and ovarian cancer, therefor this study aimed to evaluate the possible effects of T. gondii infection on ovarian cancer through affecting the serum level of soluble programmed death-1 (sPD-1) and soluble programmed death-ligand 1 (sPD-L1) in women of Thi-Qar province, Iraq.
A total of two hundred women were studied in current study during the period From December 2024 to April 2025, included 50 patients infected with T. gondii attending to Bint Al-Huda hospital considered as Toxoplasmosis group, 100 samples of patients with ovarian cancer attending to cancer Center in Thi-Qar province and 50 healthy subjects were considered as healthy control group. The sera of all samples (Patients and control) tested with ELISA of anti-toxoplasmosis (IgG, IgM) antibodies and ELISA kits from Elabscience (China) used to measure serum sPD-1 and sPD-L1 concentration.
The results showed 25 out of 100 (25%) patients with ovarian cancer were infected with T. gondii parasites and the high concentrations of IgG were recorded in Toxoplasmosis + ovarian cancer group 9.39±4.32 IU/ml. The study recorded low concentration of serum IgM in all study groups and the highest concentrations of soluble programmed death-1 (sPD-1) and soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) were recorded in toxoplasmosis + ovarian cancer group 131.63±14.04 pg/ml and 128.94±12.48 pg/ml respectively. The low concentrations of soluble programmed death-1 (sPD-1) and soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) founded in healthy control group 62.18±12.16 pg/ml and 24.88±6.04 pg/ml respectively.
The infection with T. gondii elevates the concentration of sPD-1 and sPD-L1 in ovarian cancer patients and this infection may influence the progression or occurrence of cancer.
Keywords: Toxoplasma gondii, sPD-L1, sPD-1, ovarian cancer, toxoplasmosis

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Захраа С.М. ✉, Зайнаб А.М.
Университет Ти-Кар, Ти-Кар, Ирак

Уровни sPD-L1 и sPD-1 у женщин с инфекцией Toxoplasma gondii и раком яичников в Ти-Каре

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Захраа М. – разработка концепции, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение; написание (первоначальный вариант), рецензирование и редактирование; Зайнаб А. – разработка концепции, обработка данных, исследование, методология, написание (первоначальный вариант), рецензирование и редактирование.

Подана: 16.06.2025
Принята: 16.02.2026
Контакты: zahraasadiq.bio@utq.edu.iq

Резюме

Toxoplasma gondii – это простейший паразит, поражающий людей во всем мире. Он может влиять на иммунный ответ и увеличивать осложнения у онкологических пациентов. Многие исследования указывают на связь между инфекцией T. gondii и раком яичников, поэтому целью данного исследования было оценить возможное влияние инфекции T. gondii на рак яичников путем воздействия на уровень растворимого белка запрограммированной смерти 1 (sPD-1) и растворимого лиганда запрограммированной смерти 1 (sPD-L1) в сыворотке крови у женщин провинции Ти-Кар, Ирак.
В данном исследовании приняли участие 200 женщин в период с декабря 2024 г. по апрель 2025 г.: 50 пациенток, инфицированных T. gondii и обращавшихся в больницу Бинт-эль-Худа (группа токсоплазмоза), 100 пациенток с раком яичников, обращавшихся в онкологический центр провинции Ти-Кар, и 50 здоровых женщин (контрольная группа). Сыворотки всех образцов (пациентов и контрольной группы) были протестированы методом ИФА на антитела к токсоплазмозу (IgG, IgM) с использованием наборов ИФА от компании Elabscience (Китай) для измерения концентрации sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке.
Результаты показали, что 25 из 100 (25%) пациентов с раком яичников были инфицированы паразитами T. gondii, а в группе пациентов с токсоплазмозом и раком яичников были зафиксированы высокие концентрации IgG – 9,39±4,32 МЕ/мл. В ходе исследования была зафиксирована низкая концентрация сывороточного IgM во всех группах исследования, а самые высокие концентрации растворимого белка запрограммированной смерти-1 (sPD-1) и растворимого лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-L1) были зарегистрированы в группе пациентов с токсоплазмозом и раком яичников – 131,63±14,04 пг/мл и 128,94±12,48 пг/мл соответственно. Низкие концентрации sPD-1 и sPD-L1 были обнаружены в группе здоровых лиц контрольной группы – 62,18±12,16 пг/мл и 24,88±6,04 пг/мл соответственно.
Инфекция T. gondii повышает концентрацию sPD-1 и sPD-L1 у пациентов с раком яичников. Эта инфекция может влиять на прогрессирование или возникновение рака.
Ключевые слова: Toxoplasma gondii, sPD-L1, sPD-1, рак яичников, токсоплазмоз

■ INTRODUCTION

Toxoplasma gondii, the causative agent of toxoplasmosis, is an obligate intracellular parasite belonging to the phylum Apicomplexa. It has significant medical and veterinary importance. Its complex life cycle is facultatively heteroxenous, capable of infecting virtually all warm-blooded animals as intermediate hosts, including humans, wild and domestic mammals, and birds. The final hosts are felids (Felidae) [1]. The parasites infect about one-third of the global population [2, 3]. Approximately 30–50% of global infections are concentrated in the Middle East [4, 5]. Clinically, toxoplasmosis is an opportunistic disease posing a significant health threat, especially to pregnant women, newborns, and immunocompromised individuals. In pregnant women, it can lead to miscarriage, and congenital or perinatal toxoplasmosis which lead to, birth defects, mental retardation, and blindness in children [6].

The ovarian cancer, is a deadliest gynecological malignancy globally [7] with a median diagnosis age of 63 years in developed countries, and it is more common in older women [8]. Ovarian cancer is often asymptomatic in its early stages, leading to late diagnosis despite advances in screening, surgery, and chemotherapy [9]. According to the 2023 Annual Report of the Ministry of Health the Iraqi Cancer Board, the total number of reported ovarian cancer cases in Iraq estimated at 1,036, corresponding to an incidence rate of 4.83 per 100,000 population. In contrast, the incidence rate in Thi-Qar province reaching 2 per 100,000 population [10].

Some studies supporting the hypothesis of a link between chronic toxoplasmosis infection and the occurrence of some female cancers, in China a high prevalence of antibodies against T. gondii was reported among gynecological tumor patients [11]. Other studies recorded T. gondii DNA in preserved breast cancer tissue samples, suggesting a potential direct role of this parasite in the development of certain types of cancer [12]. Recent research has shed light on the critical role of the PD-1/PD-L1 pathway in ovarian cancer progression and immune system interactions. In a notable study, elevated levels of PD-L1 expression in ovarian cancer tissue samples were significantly associated with a reduction in CD8+ T cell infiltration [13].

This immune suppression also linked to poorer clinical outcomes and lower overall survival rates, suggesting that PD-L1 helps tumors escape immune surveillance and might serve as a target for future therapies. Building on these findings, the implications of PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer and highlighted how their interaction can impair anti-tumor immunity and the blocking this immune checkpoint could enhance treatment response, especially in patients whose tumors exhibit high PD-L1 levels [14]. Additionally, the infection with T. gondii might contribute to immune evasion in cancer and the parasite can induce PD-L1 upregulation in host cells, potentially weakening immune responses and allowing tumor cells to thrive [15].

These results suggest a possible link between chronic parasitic infections and altered immune regulation in cancer patients. Together, these studies point to a complex relationship between immune checkpoint signaling, ovarian cancer, and parasitic infections like toxoplasmosis. Understanding this interplay may open new avenues for therapeutic strategies that combine infection control with immunomodulation. This study aimed to evaluate the possible effects of Toxoplasma gondii infection on ovarian cancer through affecting the serum level of soluble programmed death-1 (sPD-1) and soluble programmed death-ligand 1 (sPD-L1) in women of Thi-Qar province.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

MATERIALS AND METHODS

Subjects and samples

A total of 200 women were studied in current study during the period From December 2024 to April 2025, included 50 patients infected with Toxoplasma gondii attending to Bint Al-Huda hospital in Thi-Qar province, 100 samples of patients with ovarian cancer attending to cancer Center in Thi-Qar province / Iraq and 50 healthy subjects were considered as control group. Five ml of venous blood were collected from each subject (patients and Control) and placed in gel tube, the serum mas separated and stored at –20 °C. The age of all patients and healthy subjects ranged from 15–75 years.

Serological Tests

The sera of all samples (Patients and control) tested with:

1. ELISA for T. gondii IgG Detection: ELISA kits from Biovantion Inc. (China) were used according to the manufacturer's instructions.
2. ELISA for T. gondii IgM Detection: ELISA kits from Biovantion Inc. (China) were used according to the manufacturer's instructions.
3. sPD-1 Serum Level: ELISA kits from Elabscience (China) were used to measure serum sPD-1 levels according to the manufactures protocol.
4. sPD-L1 Serum Level: ELISA kits from Elabscience (China) were used to measure serum PD-L1 levels according to the manufactures protocol.

Statistical Analysis

The data were analyzed through the one-way covariance (ANOVA) test, chi-square test and t-test for independent samples. All statistical analysis was performed using computer software Statistical Package for the Social Science (SPSS V. 26 (SPSS Inc.) (Excel 365). The results were analyzed and presented as mean standard error (Mean±SE).

RESULTS

The results of current study showed 25 out of 100 patients with ovarian cancer were infected with toxoplasma gondii parasites with percentage 25%, while 75 (75%) with ovarian cancer only and 50 patients have control toxoplasmosis and 50 cases samples were considered as healthy control without any infection (Table 1).

The high concentrations of IgG were recorded in Toxoplasmosis + ovarian cancer group 9.39±4.32 IU/ml with significant differences with all other groups. Followed with the concentration of IgG for Toxoplasmosis group 3.78±2.82 IU/ ml, while the low concentrations of IgG were recorded in both ovarian cancer group 0.065±0.11 IU/ml and healthy control 0.047±0.06 IU/ml (Table 1(.

Table 1
IgG concentration (IU/ml) across study groups

Study Group	Sample Size	%	Mean±SD
Toxoplasmosis	50	25	3.78±2.82
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	25	12.5	9.39±4.32
Ovarian Cancer Only	75	37.5	0.065±0.11
Healthy Controls	50	25	0.047±0.06

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Significant differences recorded in IgG concentration among all different study groups of current study only one comparison showed no significance that was between the ovarian cancer group and healthy controls (Table 2).

The results of Current study recorded low concentration of serum IgM in all study groups without significance differences (Table 3).

No significant differences recorded in concentration of serum IgM among all study groups of the current study (Table 4).

Table 5 showed the concentration of soluble programmed death-1 (sPD-1) in all study groups of current study. The highest concentrations recorded in toxoplasmosis + ovarian cancer group 131.63±14.04 pg/ml flowed with ovarian cancer group 114.8±10.78 pg/ml,

Table 2
Multiple comparisons among study groups based on IgG concentration

Group 1	Group 2	P-value	T-test
Toxoplasmosis	Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	0.007	6.751
	Ovarian Cancer	0.000	–11.426
	Healthy Controls	0.000	–9.363
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	Ovarian Cancer	0.000	–18.846
	Healthy Controls	0.000	–15.376
Ovarian Cancer	Healthy Controls	0.319	1.001

Table 3
IgM concentration (IU/ml) across study groups

Study Group	Sample Size	%	Mean±SD
Toxoplasmosis	50	25	0.0456±0.061
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	25	12.5	0.045±2.82
Ovarian Cancer Only	75	37.5	0.0451±0.049
Healthy Controls	50	25	0.068±0.108

Table 4
Multiple comparisons among groups based on IgM concentration

Group 1	Group 2	P-value	T-test
Toxoplasmosis	Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	0.965	–0.044
	Ovarian Cancer	0.956	–0.055
	Healthy Controls	0.199	–1.294
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	Ovarian Cancer	0.998	–0.002
	Healthy Controls	0.296	–1.052
Ovarian Cancer	Healthy Controls	0.106	–1.628

Table 5
Soluble programmed death-1 (sPD-1) concentration across all study groups

Study Group	Sample Size	%	Mean±SD
Toxoplasmosis	50	25	62.82±15.22
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	25	12.5	131.63±14.04
Ovarian Cancer Only	75	37.5	114.8±10.78
Healthy Controls	50	25	62.18±12.16

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Table 6
Multiple comparisons of soluble programmed death-1 (sPD-1) concentration among study groups

Group 1	Group 2	P-value	T-test
Toxoplasmosis	Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	0.000	22.134
	Ovarian Cancer	0.000	25.397
	Healthy Controls	0.816	–0.233
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	Ovarian Cancer	0.000	6.246
	Healthy Controls	0.000	18.927
Ovarian Cancer	Healthy Controls	0.000	22.359

Table 7
Soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) concentration across all study groups

Study Group	Sample Size	%	Mean±SD
Toxoplasmosis	50	25	32.07±9.18
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	25	12.5	128.94±12.48
Ovarian Cancer Only	75	37.5	116.8±12.1
Healthy Controls	50	25	24.88±6.04

Table 8
Multiple Comparisons of soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) among study groups

Group 1	Group 2	P-value	T-test
Toxoplasmosis	Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	0.000	38.091
	Ovarian Cancer	0.000	42.077
	Healthy Controls	0.000	4.692
Toxoplasmosis + Ovarian Cancer	Ovarian Cancer	0.000	4.308
	Healthy Controls	0.000	48.807
Ovarian Cancer	Healthy Controls	0.000	49.696

while the low concentrations recorded in healthy control group 62.18±12.16 pg/ml and Toxoplasmosis group 62.82±15.22 pg/ml.

A significant difference was recorded among all study groups in current Study according to the soluble programmed death-1 (sPD-1) concentration except between the Toxoplasmosis group and healthy control group (Table 6).

Table (7) showed the concentration of soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) in all study groups. The highest concentrations recorded in Toxoplasmosis + ovarian cancer group 128.94±12.48 pg/ml followed with ovarian cancer group 116.8±12.1 pg/ml, while the lowest concentrations of soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) were recorded in heathy control group 24.88±6.04 pg/ml and Toxoplasmosis group 32.07±9.18 pg/ml.

The results of current study reported a significant difference among all groups according to concentration of soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) (Table 8).

■ DISCUSSION

Infections of T. gondii in healthy persons don't cause any symptoms, but the parasites can live in the host's body for years as tissue cysts. During this stage, humoral and cellular immune responses by T lymphocytes and macrophages control tissue cysts [16]. For this T. gondii infection in immunocompetent individuals, is often asymptomatic or an

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

influenza-like illness [17], but it can be life-threatening in immunocompromised patients (e.g., patients with cancer or those who have undergone solid-organ transplantation [18].

Infection with T. gondii, leads to chronic inflammation in tissues, could play a role in cancer development by modulating essential host signaling pathways [19].

Toxoplasma gondii is one of the most common parasites known to stimulate the immune system to produce IgG antibodies, particularly in cases of latent or chronic infection. The parasite remains in the form of tissue cysts within the body's organs for long periods without triggering an acute inflammatory response. However, upon immune stimulation, such as through ELISA testing, most infected individuals test positive for IgG, indicating past exposure or a chronic infection [20].

The potential relationship between T. gondii infection and ovarian cancer has been reported [21, 22]. According to the findings of the current investigation, 25% of ovarian cancer women infected with T. gondii parasites and the present data show elevated IgG levels in women with toxoplasmosis and ovarian cancer. The group with both conditions had the highest IgG values because the immune system could be weakened further by treatment with immunosuppressive agents after anti-cancer treatment, so patients with cancer have a weakened defense against T. gondii infection [23]. This confirms findings who reported increased IgG levels in patients with gynecologic malignancies and T. gondii infection [24]. Similarly, a high IgG seropositive found in tumor-bearing women in Eastern China [25]. These results suggest a frequent coexistence of toxoplasmosis and gynecological tumors.

Regarding uterine cancer, a serological study found a higher prevalence of Toxoplasma gondii infection among women with gynecological cancers, including uterine cancer, compared to healthy groups, indicating that the parasitic infection may represent an additional risk factor or at least coincide with the disease condition [24].

In the current study, IgM levels were low in all groups. There were no significant differences among study groups. IgM antibodies against T. gondii are markers for acute infection and the studies reported the most infections of T. gondii and gynecological tumors being chronic [25]. The IgM alone is not sufficient to detect recent infection of Toxoplasmosis, especially in immunocompromised or cancer patients [26].

Finally, concurrent toxoplasmosis in women with ovarian tumors has been confirmed in multiple studies. IgG and IgM antibodies reported in women with gynecological cancers [27]. Also suggested that latent toxoplasmosis might impact tumor development or immune response in affected patients [25].

A study published in The Open Microbiology Journal showed that 70% of cancer patients with weakened immune systems tested positive for anti-Toxoplasma gondii IgG antibodies, reflecting the high prevalence of latent infection in this patient population [28]. The real danger of T. gondii infection lies in its ability to cause opportunistic infections in immunocompromised individuals, such as patients with HIV, those undergoing chemotherapy, or organ transplant recipients. In such cases, reactivation of the latent parasite can lead to severe complications, including encephalitis, pneumonitis, or myocarditis-conditions that may be fatal if not promptly diagnosed and treated [29].

The activity of PD-1 and its ligands PD-L1 is responsible for stimulation of T cells, proliferation, and cytotoxic secretion, which leads to the degeneration of anti-tumor immune responses [30] and the PD-1/PD-L1 pathway is found to play a key role in escape of cancer from immune surveillance [31].

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

The current study reported the highest concentrations of sPD-1 and sPD-L1 in ovarian cancer patients with or without Toxoplasmosis and the Toxoplasmosis infection elevated significantly the levels of sPD-1 and sPD-L1 in ovarian cancer patients when compared with patients with ovarian cancer alone. Many studies showed relation between Toxoplasmosis infection and the levels of DP-1and DP-L1 in breast cancer and diabetic patients. The breast cancer women who infected with T. gondii exhibit significant immune alterations associated with increased expression of PD-1 and PD-L1 markers, which may promote an immune environment conducive to tumor development and progression [32]. The serum levels of PD-1 and PD-L1 were much greater in the diabetic patient with toxoplasmosis than in the diabetic patient with Toxoplasmosis [33]. Proteins PD-1 and PD-L1 are key immune checkpoint molecules that regulate T cell activity within the immune environment, especially in the context of cancer. PD-1 acts as an inhibitory receptor expressed on the surface of T cells, and when it binds to its ligand PD-L1, expressed on tumor cells, inhibitory signals sent that reduce T cell proliferation and decrease the secretion of vital cytokines. This leads to a state known as "T cell exhaustion," characterized by the loss of T cells' ability to effectively attack cancer cells, allowing tumor survival and progression [34, 35]. Studies show that high expression of PD-1 on T cells in the tumor microenvironment correlates with decreased immune function of these cells, limiting their cytotoxic capacity against cancer cells [36]. Therefore, targeting the PD-1/PD-L1 pathway using immune checkpoint inhibitors represents an effective therapeutic strategy to reactivate these T cells, enhancing the immune response against tumors and resulting in significant improvement in treatment outcomes [37].

■ CONCLUSION

The results of current study indicated a high concentration of IgG antibodies in women infected with T. gondii, especially in those also diagnosed with ovarian cancer, supporting the link between the parasite and gynecological tumors. The low concentration of IgM antibodies confirm that most infections are chronic. The infection with T. gondii elevates the concentration of sPD-1 and sPD-L1 in ovarian cancer patients and this infection may influence the progression or occurrence of cancer.

■ REFERENCES

1. Dubey JP. Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: Five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. *Parasites & Vectors.* 2021;14:263.
2. Bigna JJ, Tochie JN, Tounouga DN, et al. Global, regional, and country seroprevalence of Toxoplasma gondii in pregnant women: A systematic review, modelling and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:12102.
3. Rostami A, Riahi SM, Gamble HR, Fakhri Y, Nourollahpour Shiadeh M, Danesh M, et al. Global prevalence of latent toxoplasmosis in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):673–83.
4. Flegr J, Prandota J, Sovicková M, Israili ZH. Toxoplasmosis – a global threat: Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. *PLoS One.* 2014;9(3):e90203.
5. Alzaheb RA. Seroprevalence of Toxoplasma gondii and its associated risk factors among women of reproductive age in Saudi Arabia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Womens Health.* 2018;10:537–544.
6. Hoummadi L, Berrouch S, Amraouza Y. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women of the Marrakech-Safi region, Morocco. *Afr Health Sci.* 2020;20(1):59–63.
7. Feeney L, Harley IJ, McCluggage WG, et al. Liquid biopsy in ovarian cancer: Catching the silent killer before it strikes. *World J Clin Oncol.* 2020;11:868–889.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7–30.
9. Ali AT. Towards prevention of ovarian cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018;18:522–537.
10. Ministry of Health – Iraqi Cancer Board. (2023). Annual report of cancer statistics in Iraq 2023. Republic of Iraq. https://storage.moh.gov.iq/2024/11/24/2024_11_24_12127028949_4299728097670824.pdf

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

11. Cong W, Dong X, Meng Q, et al. Toxoplasma gondii infection in pregnant women: A seroprevalence and case-control study in eastern China. Biomed Res Int. 2015;2015:170278.
12. Yu Y, Guo D, Qu T, et al. Increased risk of Toxoplasma gondii infection in patients with colorectal cancer in eastern China: Seroprevalence, risk factors, and a case-control study. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2539482.
13. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(9):3360–3365.
14. Zhang Y, Wang L, Li Y, et al. The role of the PD-1/PD-L1 axis in ovarian cancer: a review. Int J Clin Oncol. 2019;24(6):499–506.
15. Lu G, Zhou Y, He Q, et al. Toxoplasma gondii infection promotes immune escape in tumors via PD-L1 upregulation. Parasitology Research. 2020;119(11):3609–3617.
16. Fisch D, Clough B, Frickel EM. Human immunity to Toxoplasma gondii. *PLoS Pathog*. 2019 Dec 12;15(12):e1008097.
17. Zhou P, Chen Z, Li H-L, et al. Toxoplasma gondii infection in humans in China. *Parasites & Vectors*. 2011;4:165–174.
18. Pinto B, Lotti F, Petruccelli S, et al. 2020. Toxoplasma gondii monitoring in liver transplantation patients: a single center cross-sectional study in an Italian Hospital. *Pathogens*. 9(5):354–364.
19. Caner A. Toxoplasma gondii could have a possible role in the cancer mechanism by modulating the host's cell response. *Acta Trop*. 2021 Aug;220:105966.
20. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363(9425):1965–1976.
21. Cong W, Liu G-H, Meng Q-F, et al. Toxoplasma gondii infection in cancer patients: prevalence, risk factors, genotypes and association with clinical diagnosis. *Cancer Letter*. 2015b;359(2):307–313.
22. Qian X-M, Shen G-Q, Wang X-M. Seroepidemiological survey of Toxoplasma gondii infection in patients with gynecological malignant tumors. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi = Chinese Journal of Schistosomiasis Control*. 2019;30:682–684.
23. Ali MI, Abd El Wahab WM, Hamdy DA, Hassan A. Toxoplasma gondii in cancer patients receiving chemotherapy: seroprevalence and interferon gamma level. *Journal of Parasitic Diseases*. 2019;43(3):464–471.
24. Xi-Ming Q, Guo-Qiang S, Xiao-Ming W. Seroepidemiological survey of Toxoplasma gondii infection in patients with gynecological malignant tumors. Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi. 2019;30(6):682–684.
25. Wang Z, Qu T, Qi H, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection in women with a gynecological tumor living in eastern China. *Peer J*. 2022;10:e14569.
26. Gagne SS. Toxoplasmosis. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2001;8(3):122–126.
27. Huang H, Yan FH, Li CJ, et al. Detection of Toxoplasma infection in women with gynaecologic neoplasms using ELISA. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*. 2000;18(3):165–166.
28. Alvarado-Esquivel C, Pacheco-Vega SJ, Hernández-Tinoco J, et al. Toxoplasma gondii infection in patients with cancer: A cross-sectional study in a northern Mexican population. *Open Microbiol J*. 2016;10:123–130.
29. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol*. 2009;39(8):895–901.
30. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American journal of cancer research,* 2020;10(3):727.
31. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J ExpMed*. 2009;206(13):3015–29.
32. Al-Muskakeh MK, Yaseen AN, Aldabagh MA. Assessment of soluble PD-1 and PD-L1 in Iraqi women patients with breast cancer with toxoplasmosis. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2022;16(1):1395–1404.
33. Sadoon MM, Khalaf AK. Toxoplasma Gondii Related Programmed Cell Death (Pd1 and Pd-L1) in Patients with Diabetes Mellitus. Thi-Qar Medical Journal (TQMJ). 2023;26(2):313–319.
34. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(3):153–67.
35. Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*. 2018;48(3):434–52.
36. Thommen DS, Schumacher TN. T Cell Dysfunction in Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(4):547–62.
37. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350–5.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.040

Грешнякова В.А.[1–3] ✉, Уланова Е.А.[1]
[1] Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[3] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Случаи развития гепатита при кори у пациентов детского возраста во время эпидемического подъема в России в 2023–2024 гг.

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Грешнякова В.А.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Уланова Е.А.

Подана: 03.09.2025
Принята: 02.02.2026
Контакты: veramamayeva@gmail.com

Резюме

В статье приводится описание серии клинических случаев развития гепатита на фоне кори у детей 8, 16 и 17 лет. Все случаи зарегистрированы в Санкт-Петербурге во время эпидемического подъема заболеваемости корью в 2023–2024 гг. У всех пациентов гепатит протекал в безжелтушной форме с повышением уровня АЛТ и АСТ в пределах 10 верхних границ возрастной нормы, с умеренными явлениями холестаза. Ни у одного из пациентов не зарегистрировано тяжелого поражения печени с признаками печеночной недостаточности. У всех пациентов также отмечались гастроинтестинальные нарушения. Несмотря на то, что повреждение печени не является типичным проявлением коревой инфекции, немногочисленные описания клинических случаев и исследования, посвященные данному вопросу, в литературе имеются. Тяжесть гепатита при этом колеблется от легкой до крайне тяжелой, требующей экстренной трансплантации печени. Доказательством этиологической роли вируса кори в развитии гепатита является обнаружение вируса в гепатоцитах, которое приводится в ряде публикаций. Повреждение желудочно-кишечного тракта также не входит в классический симптомокомплекс кори, однако рассматривается как одно из частых осложнений. Данная статья демонстрирует возможность развития гепатита при кори, подчеркивая при этом отсутствие яркой клинической симптоматики, что может быть причиной недооценки распространенности поражений печени при данном заболевании и, как следствие, не позволит сформировать необходимый объем обследования пациента.
Ключевые слова: корь у детей, гепатит при кори, поражения печени при кори, поражение желудочно-кишечного тракта при кори, неуточненный гепатит, причины повышения АЛТ, АСТ

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Greshnyakova V.[1–3] ✉, Ulanova E.[1]
[1] Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia
[3] Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Cases of Hepatitis in Measles in Children During the Outbreak in Russia in 2023–2024

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Greshnyakova V.; the concept and design of research, collecting material, processing, writing text – Ulanova E.

Submitted: 03.09.2025
Accepted: 02.02.2026
Contacts: veramamayeva@gmail.com

Abstract

The article describes a series of clinical cases of hepatitis in measles in children aged 8, 16 and 17 years. All cases were registered in St. Petersburg during the outbreak of measles in 2023–2024. In all patients, hepatitis was jaundice-free with an increase in ALT and AST levels within the upper 10 age limits, with moderate cholestasis. None of the patients had severe liver damage with signs of liver failure. All patients also had gastrointestinal disorders. Even though liver damage is not a typical manifestation of measles infection, there are few descriptions of clinical cases and studies on this issue in the literature. The severity of hepatitis ranges from mild to extremely severe, requiring emergency liver transplantation. The evidence of the etiological role of the measles virus in the development of hepatitis is the detection of the virus in hepatocytes, which is given in several publications. Damage to the gastrointestinal tract is also not included in the classic measles symptom complex but is considered one of the most common complications. This article demonstrates the possibility of developing hepatitis in measles, while emphasizing the lack of clear clinical symptoms, which may be the reason for underestimating the prevalence of liver involvement in this disease and lead to a lack of patient examination.
Keywords: measles in children, hepatitis in measles, liver damage in measles, gastrointestinal tract damage in measles, unspecified hepatitis, causes of increased ALT, AST

■ ВВЕДЕНИЕ

Впервые гипотеза о возможности развития гепатита при кори была выдвинута в 1960 году американским врачом T. Berry, который описал клинический случай кори, протекавшей в типичной форме у девушки, при лабораторном обследовании которой было выявлено повышение АСТ до 600 Ед/л [1]. Описания случаев поражения печени при кори и результаты исследований этой проблемы периодически появляются в литературе, однако истинная частота их регистрации так и остается неясной, варьируя от 40,2% до 87,3% у взрослых [2–14] и от 2,0% до 13,1% у детей [15–18].

Чаще всего указывается, что гепатиты при кори имеют бессимптомное, самокупирующееся течение. Тем не менее встречаются описания клинических случаев

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и острой печеночной недостаточности [17, 19, 20]. Так, Papadopoulou A. с соавторами (2001) приводит случай фульминантного гепатита с развитием комы у 7-летнего мальчика с корью, однако авторы предполагают, что развитие молниеносного течения было связано с тем, что ребенок имел отягощенный неврологический фон (умственная недостаточность, эпилепсия) и получал терапию антиконвульсантами: вигабатрином и вальпроатом натрия, обладающим гепатотоксичностью [17]. Nobili V. et al. (2007) зарегистрировали случай фульминантного гепатита у 18-месячного ранее здорового ребенка с корью, которому потребовалась трансплантация печени [19], а Sati S. et al. (2018) – у полугодовалой девочки, выздоровление которой наступило на фоне патогенетической терапии [20]. Нарушения желудочно-кишечного тракта также не входят в классический симптомокомплекс кори, однако рассматриваются как одно из частых осложнений [21].

В данной статье мы описываем три случая развития гепатита при кори, зарегистрированных во время эпидемиологического подъема в России 2023–2024 гг.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинические случаи развития гепатита при кори у детей для повышения настороженности специалистов в отношении возможности повреждения печени при данной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных течения кори с развитием гепатита у 3 детей (8 лет, 16 лет, 17 лет), находившихся на госпитализации в Федеральном научно-клиническом центре инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФНКЦИБ), г. Санкт-Петербург, Россия, в 2023–2024 гг.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Обобщенная информация о пациентах представлена в табл. 1.

Клинический случай № 1. Мальчик, 8 лет, заболел остро 09.01.2024 с повышения температуры тела до субфебрильных цифр. 11.01 присоединились жалобы на сухой частый кашель. Осмотрен педиатром, выставлен диагноз «острая респираторная инфекция». Рекомендована симптоматическая терапия. Самостоятельно начали прием амоксициллина + клавулановой кислоты. С 12.01 лихорадит фебрильно. 13.01 заметили сыпь на животе, отмечалась многократная рвота. 14.01 сыпь распространилась на лицо и конечности. Самостоятельно обратились в областную многопрофильную детскую больницу, после осмотра переведены в ФНКЦИБ с подозрением на иерсиниоз.

Ранний анамнез спокойный. У узких специалистов не наблюдается. В окружении семьи был больной с сыпью. От вакцинации полный добровольный отказ родителей.

При поступлении состояние средней тяжести. Типичный для кори симптомокомплекс: катаральный синдром (яркая гиперемия зева, пятна Филатова – Коплика), экзантема (розовая мелкая пятнисто-папулезная сыпь, распространенная по всему кожному покрову, местами сливная), синдром поражения глаз (склероконъюнктивит).

Таблица 1
Основные клинические и лабораторные параметры пациентов
Table 1
Basic clinical and laboratory parameters of patients

Параметр	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	Мужской	Женский	Женский
Возраст, лет	8	16	17
Вакцинация от кори	Нет	Нет	Нет
Сопутствующая патология	Нет	Нет	Нет
Первичный диагноз	Иерсиниоз	ОРЗ. Корь?	Грипп
Длительность болезни на момент госпитализации	6 дней	6 дней	7 дней
Длительность сыпи на момент госпитализации	2 дня	4 дня	2 дня
Прием антипиретиков	Да. 2 дня без превышения возрастной и суточной дозировки	Да. 2 дня без превышения возрастной и суточной дозировки	Да. 4 дня без превышения возрастной и суточной дозировки
Желтуха, повышение билирубина	Нет	Нет	Нет
Гастроинтестинальные нарушения	Многократная рвота	Тошнота, дважды рвота, боли в животе, однократно жидкий стул	Тошнота, схваткообразные боли в животе
Max уровень АЛТ	421 Ед/л	320 Ед/л	325 Ед/л
Max уровень АСТ	438 Ед/л	357 Ед/л	196 Ед/л
Синдром холестаза	Да. ↑ГГТП 5N, ↑ЩФ 1,5N	Да. ↑ГГТП 2N, ЩФ в норме	Да. ↑ГГТП 5N, ЩФ в норме
УЗИ брюшной полости	Гепатомегалия (+2 см)	Гепатомегалия (+1,8 см)	Гепатомегалия (+1,8 см)

Лабораторно от 14.01: в клиническом анализе крови – лейкопения 3,49 тыс., относительный нейтрофилез (70%); в биохимическом анализе крови – синдром цитолиза (повышение АЛТ до 10 норм, АСТ – до 9 норм), синдром холестаза (повышение ЩФ до 513 ед/л, ГГТП до 239,5 ед/л). ИФА крови от 14.01 – выявлены IgM к вирусу кори, IgG суммарные к Y. pseudotuberculosis и Y. enterocolitica; IgM к Y. pseudotuberculosis и Y. enterocolitica отрицательно. Маркеры вирусных гепатитов A, B, C, E отрицательны. ПЦР и посев кала на группу кишечных инфекций – отрицательно. На УЗИ органов брюшной полости от 23.03 – гепатомегалия (+2 см).

В лечении: иммуномодулирующая (тилорон), патогенетическая (урсодезоксихолевая кислота, инфузии глюкозо-солевых растворов), местная симптоматическая терапия.

В динамике с 16.01 не лихорадит, сыпь начинает угасать через пигментацию, но сохраняется малопродуктивый редкий кашель, который купировался к 22.01. 24.01 выписан с выздоровлением. При выписке АЛТ 46 Ед/л, АСТ 28 Ед/л. Катамнестически обследован по месту жительства через 7 дней – АЛТ, АСТ в норме.

Результаты лабораторного обследования пациента 1 представлены в табл. 2.

Клинический случай № 2. Девушка, 17 лет, заболела остро 26.01.23 с подъема температуры тела до 37,8 °C, появления жалоб на насморк со слизистым отделяемым из носа и малопродуктивный кашель. 28.01 появились первые элементы сыпи

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей пациента № 1
Table 2
Dynamics of laboratory parameters of the patient № 1

День болезни	Лабораторные показатели (референсы в соответствии с инструкциями тест-систем)							
	Leu, 10^9/л (N 4,5–13,5)	Hb, г/л (N 115–145)	Tr, 10^9/л (N 180–450)	АЛТ, Ед/л (N <40)	АСТ, Ед/л (N <41)	Билирубин, мкмоль/л (N < 21)	ЩФ, ед/л (N 142–335)	ГГТП, ед/л (N <17)
6	3,49	131	210	421	438	3,6	513	239
11	6,75	118	362	107	40	3,1	294	132
14	8,68	117	577	46	28			

на лице. 29.01.2023 продолжает лихорадить до 37,2 °С, отмечалась тошнота, была однократная рвота, сыпь стала обильнее, распространилась по всему телу. 30.01.2023 лихорадит до фебрильных цифр (38,5–39 °С) с положительным эффектом на пероральные антипиретики, сыпь стала более яркой. 31.01.2023 сохраняется лихорадка до 39,1 °С максимально с непродолжительным эффектом от приема антипиретиков, сыпь без динамики, появление жалоб на боли в животе, однократная рвота, жидкий стул. Вызвана бригада СМП, госпитализирована с диагнозом: острая респираторная инфекция с синдромом экзантемы. Корь?

Ранний анамнез спокойный. У узких специалистов не наблюдается. Известно, что 18.01 девочка прилетела из Таджикистана. Сведений о вакцинации против кори нет.

При поступлении состояние средней тяжести. Типичный для кори симптомокомплекс: катаральный синдром (яркая гиперемия зева, энантема на твердом нёбе, пятна Филатова – Коплика), экзантема (розовая мелкая пятнисто-папулезная сыпь, распространенная по всему кожному покрову, сливная на щеках), синдром поражения глаз (склерит).

Лабораторно от 31.01: в клиническом анализе крови – лейкопения 4,26 тыс., отн. нейтрофилез (85%) со сдвигом до палочкоядерных форм (25%), тромбоцитопения 110×10^9/л; в биохимическом анализе крови – синдром цитолиза (повышение АЛТ, АСТ до 8 норм), СРБ 36,3 мг/л, КФК – 48 ед/л. ИФА крови – выявлены IgM к вирусу кори. Маркеры вирусных гепатитов А, В, С, Е отрицательны. ПЦР и посев кала на группу кишечных инфекций – отрицательно. УЗИ органов брюшной полости от 23.01 – гепатомегалия (+1,8 см), реактивное состояние печени.

В лечении: антибактериальная (цефотаксим), иммуномодулирующая терапия (тилорон), патогенетическая (урсодезоксихолевая кислота, инфузии глюкозо-солевых растворов, энтеросорбенты, пробиотики), местная симптоматическая терапия.

С момента поступления температура тела не повышалась, диспептических нарушений не было: рвоты и жидкого стула более не отмечалось. С 02.02 кашель не беспокоил. Лабораторно отмечалась тенденция к нормализации показателей. 09.02 выписана домой с выздоровлением.

При выписке АЛТ 46 Ед/л, АСТ 28 Ед/л. Катамнестически обследована по месту жительства через 10 дней – АЛТ, АСТ, ГГТП в норме.

Клинический случай № 3. Девушка, 16 лет, заболела остро 07.01.24, когда появилось чувство вялости. С 08.01 лихорадит до 38,5 °С максимально, отмечаются

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Динамика лабораторных показателей пациента № 2
Table 3
Dynamics of laboratory parameters of the patient № 2

День болезни	Лабораторные показатели							
	Leu, 10^9/л (N 4–10)	Hb, г/л (N 117–153)	Tr, 10^9/л (N 150–400)	АЛТ, Ед/л (N <41)	АСТ, Ед/л (N <40)	Билирубин, мкмоль/л (N <21)	ЩФ, ед/л (N 50–117)	ГГТП, ед/л (N <33)
6	4,26	123	110	320	357			
12	6,1	118	268	54	28	9	149	107
15	5,35	114	320	42				

насморк, чихание. С 10.01 лихорадка приобретает более стойкий характер, отмечается по 4–5 подъемов температуры тела в день, озноб. 11.01 присоединяются жалобы на боль в горле, покашливание, отмечаются снижение аппетита, тошнота, схваткообразные боли в животе. Осмотрена педиатром, заподозрен грипп, но экспресс-тесты на грипп и ковид – отрицательные. 12.01 с утра отметили появление сыпи на лице и ушах, прием лоратадина без эффекта, далее сыпь распространилась на верхнюю часть груди и туловища; появился сухой частый кашель. Самостоятельно начали прием цефуроксима. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, госпитализирована.

Ранний анамнез спокойный. У узких специалистов не наблюдается. В окружении: у матери были признаки острой респираторной инфекции. Накануне заболевания ездила в Москву на поезде (5.01–9.01). От кори не привита по желанию родителей.

При поступлении состояние средней тяжести. Типичный для кори симптомокомплекс: катаральный синдром (яркая гиперемия зева, пятна Филатова – Коплика), экзантема (розовая крупная пятнисто-папулезная сыпь на коже лица, туловища до уровня пупка и проксимальных отделов верхних конечностей, местами сливная), синдром поражения глаз (склероконъюнктивит).

Лабораторно от 13.01: в клиническом анализе крови от 13.01 – лейкопения 2,92 тыс., относительный нейтрофилез (75%) со сдвигом до палочкоядерных форм (21%), тромбоцитопения 101×10^9/л; в биохимическом анализе крови – синдром цитолиза (повышение АЛТ до 8 норм, АСТ – до 4 норм), синдром холестаза (повышение ЩФ до 293 ед/л, ГГТП до 361,3 ед/л). СРБ 15,6 мг/л. ИФА крови – выявлены IgM к вирусу кори. Маркеры вирусных гепатитов А, В, С, Е не выявлены. ПЦР и посев кала на группу кишечных инфекций – отрицательно. УЗИ органов брюшной полости от 23.03 – гепатомегалия (+1,8 см).

В лечении: антибактериальная (азитромицин), иммуномодулирующая терапия (тилорон), патогенетическая (урсодезоксифолиевая кислота, инфузионная терапия, энтеросорбенты, пробиотики, ипратропия бромид + фенотерол ингаляционно, будесонид ингаляционно), местная симптоматическая.

В динамике с 13.03 сыпь без нарастания, с 14.03 не лихорадит, но по-прежнему присутствуют жалобы на насморк, редкий кашель. Лабораторно с улучшением, сохраняется цитолиз до 2 норм и синдром холестаза (повышение ЩФ до 171 ед/л, ГГТП до 163 ед/л). 23.03 осмотрена отоларингологом, выполнена рентгенография придаточных пазух носа – картина двустороннего верхнечелюстного синусита,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 4
Динамика лабораторных показателей пациента № 3
Table 4
Dynamics of laboratory parameters of the patient № 3

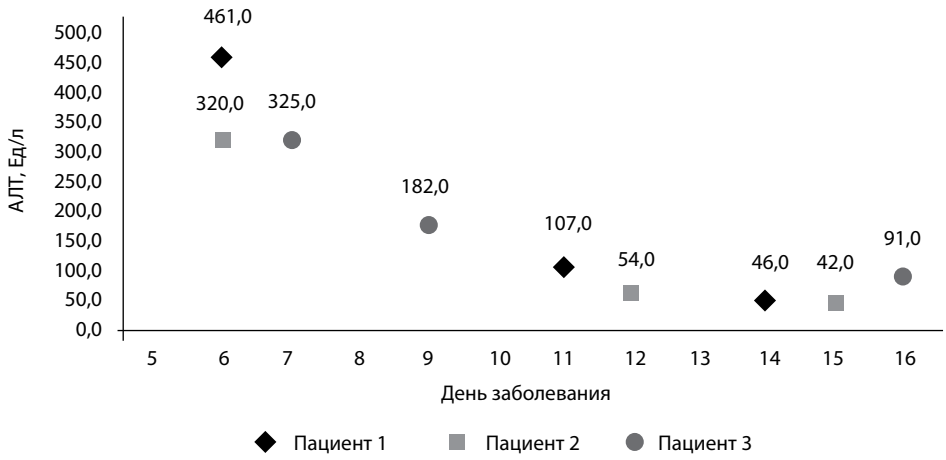
День болезни	Лабораторные показатели							
	Leu, 10^9/л (N 4–10)	Hb, г/л (N 117–153)	Tr, 10^9/л (N 150–400)	АЛТ, Ед/л (N <41)	АСТ, Ед/л (N <40)	Билирубин, мкмоль/л (N <21)	ЩФ, ед/л (N 50–117)	ГГТП, ед/л (N <33)
7	2,92	135	101	325	196	11,4	293	361,3
9	4,08	121	126	182		9,4	198	256
16	6,01	128	283	91	49	15,7	171	163

левостороннего фронтита. Выполнено промывание по Проетцу. Отказ от дальнейшей госпитализации. Катамнестически обследована по месту жительства через 14 дней – АЛТ, АСТ, ГГТП в норме.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Течение кори в описанных клинических случаях было типичным среднетяжелым с повышением температуры тела более 38,5 °С в течение 5–7 дней, симптомами интоксикации, ярко-выраженным катаральным синдромом, экзантемой и катаральным склероконъюнктивитом. У пациентов отмечались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта той или иной степени выраженности.

Поражение печени не имело клинических проявлений и было обнаружено только по результатам лабораторного обследования, носило самокупирующийся характер, что свойственно для течения гепатита при кори. Ни у одного ребенка не было упоминания о заболевании печени в анамнезе, превышении возрастной дозы или употреблении лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксичностью при применении в рекомендуемых дозах.



Динамика показателей цитолиза у пациентов
Dynamics of cytolysis syndrome in the patients

К моменту выписки из стационара у всех пациентов отмечалась отчетливая положительная динамика в отношении АЛТ, а у двоих – практически полная нормализация лабораторных показателей в течение 7–9 дней. Динамика АЛТ у пациентов представлена на рисунке. Гастроинтестинальные нарушения проявлялись преимущественно симптомами поражения верхних отделов ЖКТ – тошнотой, рвотой (без связи с лихорадкой и приемом лекарственных препаратов), боли в животе отмечались у двоих пациентов и одного – однократный жидкий стул. Нарушения отмечались в первые дни болезни и купировались самостоятельно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические случаи демонстрируют возможность развития гепатита при кори, протекающей в типичной форме со среднетяжелым течением. Обращает на себя внимание отсутствие клинических проявлений гепатита – желтухи, выраженной гепатомегалии и прочих специфических симптомов. Стертое течение является причиной гиподиагностики поражения печени при кори и обуславливает отсутствие настороженности специалистов. Исследование уровня печеночных показателей в сыворотке крови целесообразно проводить всем пациентам с корью. Особую настороженность необходимо проявлять в отношении пациентов с фоновой патологией печени, которая потенциально может усугубиться на фоне кори.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berry T.J. Hepatic damage associated with measles. *Pa Med J.* 1960;63:995–9.
2. Corbin V., Beytout J., Auclair C. et al. Shift of the 2009-2011 measles outbreak from children to adults: an observational review at the University Hospital of Clermont-Ferrand, France. *Infection.* 2013;41(6):1157–61.
3. Stahl J.P., Salmon D., Bruneel F. et al. Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century. *Med Mal Infect.* 2013;43(10):410–6.
4. Dinh A., Fleuret V., Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *Int J Infect Dis.* 2013;17(12):1243–4.
5. Merino E., Ramos J.M., Reus S. et al. Measles in adults during an outbreak in Spain: hospitalization associated with gastrointestinal and liver involvement. *Infection.* 2014;42(4):763–5.
6. Pavelkina V., Markosyan N., Ampleeva N. et al. Measles in the Republic of Mordovia: clinical and epidemiological aspects. *Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye.* 2016;3(16):59–63. (in Russian)
7. Cornelissen L., Grammens T., Leenen S. et al. High number of hospitalisations and non-classical presentations: lessons learned from a measles outbreak in 2017, Belgium. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e35.
8. Golubovskaya O. Features of the clinical course of measles in adults during the 2018 epidemic. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2018;4:518–526. (in Russian)
9. Saldan I., Karbysheva N., Bobrovsky E. et al. Clinical and epidemiological characteristics of measles in adult residents of the Altai Territory. *Zhurnal infektologii.* 2019;11(3):77–82. (in Russian)
10. Saifullin M., Zvereva N., Nurmukhametova E. et al. Liver damage in measles. *Zhurnal infektologii.* 2020;12(4):78–86. (in Russian)
11. Isayev D., Ibrahimova G., Akhmedova S. et al. Clinical characteristics of measles in adults. *Azerbaijan Medical Journal.* 2024;1:56–61. (in Russian)
12. Niculae C.M., Matoru R.M., Brinduse O. et al. High rates of hepatic involvement associated with new epidemic measles strains in Romania. *J Med Virol.* 2024;96(10):e70001.
13. Birluțiu V., Birluțiu R.M. Measles-Clinical and Biological Manifestations in Adult Patients, Including a Focus on the Hepatic Involvement: Results from a Single-Center Observational Cohort Study from Romania. *J Clin Med.* 2024;13(18):e5535.
14. Ben-Chetrit E., Oster Y., Jarjou'i A., et al. Measles-related hospitalizations and associated complications in Jerusalem, 2018–2019. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(5):637–642.
15. Shalev-Zimels H., Weizman Z., Lotan C. et al. Extent of measles hepatitis in various ages. *Hepatology.* 1988;8(5):1138–9.
16. Lee K.Y., Lee H.S., Hur J.K. et al. Clinical features of measles according to age in a measles epidemic. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(6–7):471–5.
17. Papadopoulou A., Theodoridou M., Syriopoulou V. et al. Hepatitis in children hospitalized with measles: the experience acquired after a Greek epidemic. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(1):55–7.
18. Makhene M.K., Diaz P.S. Clinical presentations and complications of suspected measles in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(10):836–40.
19. Nobili V., Pietro S., Stefania P. Fulminant Hepatic Failure Following Measles. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2007;26(8):766–767.
20. Sati S., Banga S., Bhadouria S. Fulminant Hepatic Failure in Measles in a 6-Month-Old Child. *International Journal of Clinical Pediatrics,* North America, 7, apr. 2018. Available at: https://www.theijcp.org/index.php/ijcp/article/view/294/247 (accessed 03 Sep. 2025).
21. CDC. *Clinical Overview of Measles for Health Care Providers.* May 23, 2025. Available at: https://www.cdc.gov/measles/hcp/clinical-overview/index.html (accessed 03 Sep. 2025).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.041

Гуцалюк И.Я.
RUSAL FRIGUIA S.A., Гвинейская Республика

Клинические случаи инфекции Mpox у пациентов с различным иммунологическим статусом

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.09.2025
Принята: 16.02.2026
Контакты: igor.gutsaliuk@tut.by

Резюме

Mpox (ранее известная как оспа обезьян) представляет собой зоонозную вирусную инфекцию, которая в последние годы приобрела эпидемическое значение за пределами эндемичных регионов. У пациентов с ВИЧ-инфекцией течение Mpox может быть атипичным и более тяжелым. В статье представлены два клинических случая Mpox: у иммунокомпетентного пациента и у пациента с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Описаны клинические проявления, динамика кожных высыпаний, лабораторные данные, методы лечения и исход заболевания. Визуальные материалы (фотографии кожных поражений) иллюстрируют особенности течения инфекции. Обсуждаются диагностические сложности, терапевтические подходы и необходимость мультидисциплинарного ведения таких пациентов. Статья подготовлена с соблюдением этических норм, включая положения Хельсинкской декларации и рекомендации CARE по описанию клинических случаев. Описанные клинические случаи Mpox были задокументированы автором в ходе непосредственного наблюдения и курации пациентов в период работы врачом по экспатам в Гвинейской Республике (Западная Африка).
Ключевые слова: Mpox, ВИЧ-инфекция, кожные высыпания, вирусная инфекция, клинический случай

Ihar Y. Hutsaliuk
RUSAL FRIGUIA S.A., République de Guinée

Clinical Cases of Mpox Infection in Patients with Different Immunological Statuses

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.09.2025
Accepted: 16.02.2026
Contacts: igor.gutsaliuk@tut.by

Abstract

Mpox (formerly known as monkeypox) is a zoonotic viral infection that has gained epidemic significance outside endemic regions in recent years. In patients with HIV infection, the

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

course of Mpox can be atypical and more severe. The article presents two clinical cases of Mpox: in an immunocompetent patient and in a patient with confirmed HIV infection. Clinical manifestations, the dynamics of skin rashes, laboratory data, treatment methods, and the outcome of the disease are described. Visual materials (photographs of skin lesions) illustrate the characteristics of the course of infection. Diagnostic difficulties, therapeutic approaches, and the need for multidisciplinary management of such patients are discussed. The article was prepared in compliance with ethical standards, including the provisions of the Declaration of Helsinki and CARE recommendations for the description of clinical cases. The clinical cases of Mpox described were documented by the author during direct observation and treatment of patients while working as an expatriate doctor in the Republic of Guinea (West Africa).
Keywords: Mpox, HIV infection, skin rash, viral infection, clinical case

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекция оспы обезьян (Mpox, ранее Monkeypox) – зоонозная вирусная инфекция, вызванная ДНК-содержащим вирусом, относящимся к роду ортопоксвирусы. Mpox представлен 2 генетическими видами (кладами) – Clade I (Центральноафриканским) и Clade II (Западноафриканским), различающимися по контагиозности и вирулентности [1]. После проникновения в организм вирус размножается в органах лимфатической системы (лимфоузлах, миндалинах), поражая макрофаги и эпителиальные клетки. Затем происходит гематогенная диссеминация вируса с последующим поражением внутренних органов, кожи [2]. Заболевание проявляется продромальными симптомами, лихорадкой, лимфаденопатией и характерными кожными высыпаниями. В последние годы случаи Mpox приобрели международное значение, особенно у лиц с иммунодефицитом, включая ВИЧ-инфицированных. У таких пациентов потенциально более тяжелое течение, вероятны осложнения, увеличенные сроки заживления, высокие риски [3].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай № 1. Пациент М., мужчина 36 лет, самостоятельно обратился в госпиталь 15.07.2025 с жалобами на повышение температуры тела до 38,5 °С, высыпания на коже, небольшой кашель и боли в горле.

Из анамнеза заболевания выяснено, что пациент считает себя больным около 5 дней, когда почувствовал недомогание, стала повышаться температура тела. На 2-е сутки от начала заболевания заметил немногочисленную сыпь на коже. За время болезни отмечал появление новых немногочисленных элементов; температурил до 38–38,5 °С.

При сборе эпидемиологического анамнеза пациент не отрицал многочисленные половые контакты с лицами противоположного пола (более 5) за последние несколько недель. Хронических заболеваний нет.

Объективный статус: сознание пациента ясное; в месте, собственной личности и времени ориентирован полностью; настроение спокойное. Температура тела – 38,0 °С. Вес – 80 кг. Зев неярко гиперемирован; миндалины не увеличены, налетов на них нет; энантемы на слизистой нет. Очаговые симптомы и менингеальные знаки

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

не выявляются. На коже туловища, лица, шеи, верхних конечностей визуализируются немногочисленные элементы сыпи на разных стадиях эволюции: пятнисто-папулезные, везикулезные и пустулезные элементы. Слизистые полости рта интактны. Пальпируются увеличенные до 1,5–2,0 см в диаметре подмышечные лимфоузлы, до 1,5 см шейные и углочелюстные; пальпаторно лимфоузлы мягкие, эластичные, безболезненные, с окружающими тканями не спаяны. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД – 15/мин, SpO_2 – 98% при дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца ясные, ритмичные; патологические сердечные шумы не выслушиваются; ЧСС – 86/мин, АД – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный; печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Стул и диурез не изменены. Госпитализирован с подозрением на Mpox.

Результаты лабораторных и инструментальных обследований: общий анализ крови (ОАК): гемоглобин 162 г/л; эритроциты $5{,}35\times10^{12}$/л; гематокрит 48%; лейкоциты $7{,}9\times10^{9}$/л; лимфоциты $2{,}0\times10^{9}$/л (25%); моноциты $0{,}2\times10^{9}$/л (3%); гранулоциты $5{,}7\times10^{9}$/л (72%); тромбоциты 334×10^{9}/л. Биохимический анализ крови (БАК): глюкоза 7,2 ммоль/л; мочевина 3,2 ммоль/л; креатинин 85 мкмоль/л; АЛТ 30 Ед/л; АСТ 21 Ед/л. ПЦР содержимого везикулы к вирусу Mpox – положительно (Ct=26). Исследование крови на ВИЧ – отрицательно. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки – без патологии.

На рис. 1–3 представлены оригинальные фотографии высыпаний у пациента.

На основании клинической картины, лабораторного подтверждения (положительная ПЦР соскоба из везикулы) пациенту выставлен диагноз «инфекция, вызванная вирусом оспы обезьян (Mpox), подтвержденная ПЦР, легкое течение».

Рис. 1. Высыпания на лице у иммунокомпетентного пациента с Mpox
Fig. 1. Rash on the face of an immunocompetent patient with Mpox

Рис. 2. Высыпание на спине у иммунокомпетентного пациента с Mpox
Fig. 2. Rash on the back of an immunocompetent patient with Mpox

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Пациент получал симптоматическое лечение (жаропонижающие, антигистаминные, адекватная оральная гидратация, гигиена кожи с использованием местных антисептиков). Выписан в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки заболевания (не менее 48 часов после последнего свежего высыпания и с полностью эпителизированными старыми элементами).

Клинический случай № 2. Пациент S., мужчина 24 лет, обратился в госпиталь 04.09.2025 с жалобами на повышение температуры тела до 39 °C, обильные высыпания на коже, выраженную слабость и головную боль.

Анамнез заболевания: считает себя больным около 5 дней, когда появилась слабость, стала повышаться температура тела до 39 °C. Сыпь появилась с первого дня болезни.

Из анамнеза жизни и перенесенных заболеваний выяснено, что пациент ВИЧ-инфицирован. Впервые о диагнозе ВИЧ-инфекции узнал около 7–8 месяцев назад. С этого же периода принимает антиретровирусную терапию (АРТ) первой линии по схеме – DTG + 3TC + TDF (долутегравир + ламивудин + тенофовир) 50/300/300 мг.

Эпидемиологический анамнез также показывает наличие половых связей с малознакомыми лицами противоположного пола без использования средств барьерной контрацепции.

Объективный статус: сознание пациента ясное; в месте, собственной личности и времени ориентирован полностью; настроение дисфоричное. Температура тела – 39,4 °C. Вес – 65 кг, ИМТ – 18,2 кг/м^2. Зев умеренно гиперемирован; миндалины слегка увеличены, налетов на них нет; энантемы на слизистой нет. Очаговые симптомы и менингеальные знаки не выявляются. На коже по всему телу (больше на голове, в том числе волосистой части, шее, верхних конечностях; чуть меньше на туловище, нижних конечностях, области гениталий) визуализируются многочисленные элементы в виде папулезных, папуло-везикулезных и пустулезных высыпаний с вкраплениями в центре. Пальпируются увеличенные до 2,0–2,5 см в диаметре лимфоузлы различных периферических групп: подмышечные, углочелюстные, шейные, паховые; пальпаторно лимфоузлы плотные, эластичные, безболезненные, с окружающими тканями не спаяны. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД – 18/мин, SpO_2 – 99% при дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца ясные, ритмичные; патологические сердечные шумы не выслушиваются; ЧСС – 116/мин, АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный; печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Стул и диурез не изменены. Госпитализирован с подозрением на Mpox.

Результаты лабораторных и инструментальных обследований: ОАК: гемоглобин 130 г/л; эритроциты $4{,}54\times10^{12}$/л; гематокрит 50%; лейкоциты $8{,}2\times10^{9}$/л; лимфоциты $1{,}2\times10^{9}$/л (14%); моноциты $0{,}4\times10^{9}$/л (6%); гранулоциты $7{,}0\times10^{9}$/л (80%); тромбоциты 218×10^{9}/л. БАК: глюкоза 6,4 ммоль/л; мочевина 2,8 ммоль/л; креатинин 73 мкмоль/л; АЛТ 45 Ед/л; АСТ 50 Ед/л. ПЦР содержимого везикулы к вирусу Mpox – положительно, Ct=16,8. Ct (cycle threshold) – это число циклов амплификации, при котором сигнал ПЦР становится достаточно сильным, чтобы его зафиксировал прибор. Чем меньше Ct, тем больше вирусного генетического материала было в исходном образце. В конкретном случае Ct=16,8, что означает очень высокую вирусную нагрузку (до 20 – высокая, 20–30 – средняя, более 30 – низкая вирусная нагрузка). ПЦР на ВИЧ количественно: вирусная нагрузка не определяется. $CD4^+$-клетки – 386 кл/мкл. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки – без патологии.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Рис. 3. Элементы сыпи у иммунокомпетентного пациента с Mpox
Fig. 3. Rash elements in an immunocompetent patient with Mpox

Рис. 4. Сыпь Mpox на голове
Fig. 4. Mpox rash on the head

Рис. 5. Динамика сыпи на 10-е сутки
Fig. 5. Dynamics of the rash on day 10

Рис. 6. Сыпь Mpox на туловище
Fig. 6. Mpox rash on the torso

Рис. 7. Динамика сыпи на 10-е сутки
Fig. 7. Dynamics of the rash on day 10

Рис. 8. Сыпь Mpox на момент обращения
Fig. 8. Mpox rash at the time of consultation

Рис. 9. Сыпь Mpox на 10-е сутки
Fig. 9. Mpox rash on day 10

На основании клинической картины, лабораторных данных (положительная ПЦР из везикулы к Мрох), данных вирусной нагрузки и определения количества $CD4^+$ пациенту выставлен диагноз: основной «инфекция, вызванная вирусом оспы обезьян (Мрох), подтвержденная ПЦР, среднетяжелое течение»; фон: «ВИЧ-инфекция, 2-я клиническая стадия по ВОЗ (вирусная нагрузка неопределяемая; $CD4^+$-клетки – 386 кл/мкл), умеренное снижение массы тела, ИМТ – 18,2 кг/м^2».

С учетом неотягощенного течения инфекции, контролируемого течения ВИЧ-инфекции, общего стабильного состояния пациента было принято решение о консервативном симптоматическом лечении (дезинтоксикационная инфузионная терапия, жаропонижающие, антигистаминные, оральная гидратация, гигиена кожи с использованием местных антисептиков). Выписан в удовлетворительном состоянии на 16-е сутки заболевания (не менее 48 часов после последнего свежего высыпания и с полностью эпителизированными старыми элементами).

Рис. 4–9 демонстрируют эволюцию сыпи у иммунокомпрометированного пациента с Мрох в момент госпитализации и на 10-е сутки от начала заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным рекомендациям и данным о вспышках Мрох, клиническое течение заболевания существенно варьируется в зависимости от иммунологического статуса пациента, особенно у тех, кто живет с ВИЧ. Источники указывают, что люди с хорошо контролируемым ВИЧ (низкая или неопределяемая вирусная нагрузка, CD4 >350 кл/мкл) обычно переносят Мрох в более легкой форме, с ограниченными высыпаниями, минимальной системной интоксикацией и часто выздоравливают без специализированной противовирусной терапии, ограничиваясь поддерживающим уходом [4, 5]. В то же время пациенты с ВИЧ, у которых количество CD4-клеток менее ~350/мкл или с отсутствием вирусологического ответа, подвержены более тяжелому течению: распространенным, конфлюирующим (сливным) или некротическим высыпаниям, частым бактериальным суперинфекциям, повреждениям слизистых, им необходимы более длительное время заживления и госпитализация. Руководства ВОЗ подчеркивают важность раннего начала антиретровирусной терапии у таких пациентов, а также возможное использование тековиримата (tecovirimat) при тяжелом течении и/или высокой вероятности осложнений [6]. Кроме того, данные свидетельствуют, что у пациентов с умеренным снижением CD4 (например, около 350–400 кл/мкл), даже при неопределяемой вирусной нагрузке и на адекватной АРТ, риск серьезного течения Мрох не исключен, особенно в контексте Clade I или зон с эндемичностью и высоким уровнем передачи [5]. Эти сведения подтверждают наблюдения, что иммунологический резерв (уровень CD4) остается важным прогностическим фактором.

Представленные в статье клинические случаи подчеркивают важную роль иммунологического статуса в формировании клинической картины и течения Мрох. У пациента без ВИЧ-инфекции заболевание протекало в легкой форме, с умеренной лихорадкой, ограниченными кожными высыпаниями и полным восстановлением без осложнений. У второго пациента, живущего с ВИЧ, на фоне хорошо контролируемой антиретровирусной терапии (схема DTG + 3TC + TDF), неопределяемой вирусной нагрузки и уровня $CD4^+$ 386 кл/мкл Мрох все же имел более выраженную кожно-слизистую симптоматику и интоксикационный синдром, однако тяжелого или

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

осложненного течения не наблюдалось. Согласно международным клиническим рекомендациям [4–6], у пациентов с ВИЧ, даже при $CD4^+$ >350 кл/мкл, инфекция Mpox может иметь более длительное и клинически значимое течение по сравнению с ВИЧ-негативными. В случае описанного пациента с учетом общего стабильного состояния, сохраненного иммунного ответа и отсутствия признаков генерализации или вторичных осложнений было принято решение о проведении консервативной симптоматической терапии без назначения специфического противовирусного лечения. Этот случай соответствует текущим подходам к ведению пациентов с легким и среднетяжелым течением Mpox в условиях контролируемой ВИЧ-инфекции и подтверждает эффективность своевременного мониторинга и базовой патогенетической терапии ВИЧ-инфекции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Mpox у ВИЧ-инфицированных пациентов требует повышенного клинического внимания. Ранний диагноз (ПЦР), активная терапия и тщательный уход за кожей способствуют более благоприятному исходу. Своевременная диагностика ВИЧ, назначение и применение антиретровирусной терапии, а также мультидисциплинарный подход также обеспечивают хорошие перспективы лечения. Иммунный статус (уровень $CD4^+$-клеток, вирусная нагрузка, эффективность АРТ) является важным прогностическим фактором успешного выздоровления.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Branda F, Romano C, et al. Mpox: An overview of pathogenesis, diagnosis, and public health implications. *J Clin Med.* 2024 Apr 12;13(8):2234. doi: 10.3390/jcm13082234
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical overview of Mpox [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2025 Apr 30 [cited 2025 Sep 11]. Available from: https://www.cdc.gov/mpox/hcp/clinical-overview/index.html
3. National institutes of health. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2025 [cited 2025 Sep 13]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/mpox?view=full
4. National institutes of health. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2025 [cited 2025 Sep 13]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/mpox?view=full
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clade I Mpox outbreak originating in Central Africa [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2025 Aug 6 [cited 2025 Sep 11]. Available from: https://www.cdc.gov/mpox/outbreaks/2023/index.html
6. World Health Organization (WHO). Clinical management of Mpox (Monkeypox) [Internet]. Geneva: WHO [cited 2025 Sep 11]. Available from: https://www.who.int/teams/health-care-readiness/clinical-management-of-monkeypox

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.042

Калинин Р.Е., Кирюшин В.А. ✉, Коробков Е.Е., Добин В.Л., Козеевская Н.А.
Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Памяти Коробкова Е.С.

Подана: 06.06.2025
Принята: 09.02.2026
Контакты: v.kirushin@rzgmu.ru

Резюме

Статья освещает трудовой и жизненный путь Коробкова Евгения Семеновича, доктора медицинских наук, профессора, фтизиатра. Его научные исследования были посвящены поиску оптимальных организационных форм и методов для повышения эффективности лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких. Он занимался вопросами хирургического и химиотерапевтического лечения туберкулеза легких, изучением побочного действия химических препаратов на организм пациента. Е.С. Коробков – автор более 100 научных работ. Под его руководством было защищено 5 кандидатских диссертаций.
Ключевые слова: Е.С. Коробков, фтизиатр, туберкулез легких

Kalinin R., Kiryushin V. ✉, Korobkov E., Dobin V., Kozeevskaya N.
Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

In memory of E. Korobkov

Submitted: 06.06.2025
Accepted: 09.02.2026
Contacts: v.kirushin@rzgmu.ru

Abstract

This article covers the career and life of Evgeny Semenovich Korobkov, Doctor of Medical Sciences, professor, and phthisiologist. His research focused on finding optimal organizational forms and methods to improve the treatment effectiveness of patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis. He studied surgical and chemotherapeutic treatments for pulmonary tuberculosis and the adverse effects of chemicals on patients. E. Korobkov is the author of over 100 scientific papers. Five PhD theses were defended under his supervision.
Keywords: E. Korobkov, phthisiologist, pulmonary tuberculosis

Профессор Евгений Семенович Коробков, белорус по национальности, родился 4 марта 1923 г. в деревне Сухари Чаусовского района Могилевской области в семье врачей в третьем поколении. В 1928 г. семья переехала в Смоленскую область, где в 1941 г. Евгений Семенович окончил Вяземскую среднюю школу № 19.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Участник Великой Отечественной войны с 1941 г.

После окончания школы солдатом десантных войск был мобилизован в Красную армию. Сначала был курсантом 7-го запасного артиллерийского полка Западного фронта, проходил подготовку на базе Тесницких лагерей под Тулой.

С 1941 по 1944 г. служил в 23-й парашютно-десантной бригаде 10-го воздушно-десантного корпуса на Западном фронте.

Участвовал в боях за Москву в 1942 г. командиром отделения ПТР 23-й парашютно-десантной бригады, десантировался в тыл противника. Участвовал в боевых действиях на 3-м Украинском фронте, освобождении Венгрии и Румынии, в 1945 г. воевал в Австрии в составе десантной бригады 2-го отдельного разведывательного батальона 3-го Украинского фронта.

Был в партизанах, попадал в плен, был заключен в концентрационный лагерь в городе Филах (Австрия). Дважды был ранен.

С 1944 по 1945 г. находился на излечении в эвакогоспитале № 116 3-го Украинского фронта, после чего до сентября 1946 г. служил в группе Советских войск в Венгрии и Румынии.

После демобилизации в 1946 г. поступил на лечебный факультет Минского медицинского института и в 1951 г. его окончил. Одновременно с учебой с 1948 по 1951 г. выполнял должностные обязанности секретаря директора мединститута по научной работе.

Последующее трехлетнее обучение в клинической ординатуре на кафедре туберкулеза (1951–1954 гг.) и работа в должности ассистента кафедры и заведующего Центральной научно-исследовательской лабораторией (1955–1956 гг.) заложили основу для профессионального роста и выполнения научных исследований.

В 1956 г. Евгений Семенович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Экстраплевральный пневмоторакс».

Активная жизненная позиция Е.С. Коробкова, владение современными методами оперативных вмешательств при лечении туберкулеза стали основанием для руководства вуза рекомендовать его вместе с семьей (жена – педиатр) для работы в Китайской Народной Республике.

С июня 1956 г. в течение полутора лет он работал в КНР в должности начальника туберкулезного отделения госпиталя Советского Красного Креста в Пекине, а после передачи госпиталя Советским правительством в собственность КНР – в должности консультанта Минздрава Китайской Народной Республики.

В этот период Евгений Семенович вел большую преподавательскую и лечебную работу, обучая врачей-курсантов по программам специализации ЦИУВ. Его лекции были переведены на китайский язык и изданы в виде отдельной книги.

Работая на базе вновь выстроенной и оснащенной по последнему слову техники туберкулезной больницы на 450 коек, Е.С. Коробков помогал китайской администрации лечебного учреждения в организационной работе, в лечебном и педагогическом процессе.

На его операции с использованием коллапсо-хирургических подходов приходили не только китайские хирурги, но и специалисты из европейских стран, где эти эффективные вмешательства в те годы были редки.

Неоднократные выступления Евгения Семеновича с научными докладами на заседаниях общества Всекитайской лиги борьбы с туберкулезом, участие в прениях на научных

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Коробков Евгений Семенович
(04.03.1923, д. Сухари Могилевской обл. (Белоруссия) – 05.09.1980, Рязань, РСФСР) – доктор медицинских наук, профессор, фтизиатр

сессиях Института торакальной хирургии по вопросам хирургического лечения легочного туберкулеза снискали глубокое уважение и благодарность у китайских коллег.

Своим большим профессиональным опытом, результатами анализа клинических случаев исцеления пациентов, приемами профилактики грозного заболевания Евгений Семенович щедро делился со специалистами и читателями на страницах научных журналов и местных газет.

Кроме этого, он помогал противотуберкулезному отделу Министерства здравоохранения КНР в организации работы туберкулезных диспансеров по обслуживанию населения Пекина, в составлении программ, расписаний, планов занятий по подготовке врачей-курсантов всех дисциплин, преподаваемых в госпитале. Евгений Семенович являлся секретарем научного общества советских врачей в Пекине.

За свою многогранную, плодотворную деятельность Евгений Семенович получал благодарственные отзывы от министра здравоохранения КНР, директора госпиталя, благодарных пациентов, а также работников советской дипломатической миссии.

По возвращении из Китайской Народной Республики в течение 3 лет работал старшим научным сотрудником Белорусского института туберкулеза – торакальным хирургом клиники грудной хирургии профессора С.Т. Либова в г. Минске.

Командировка в КНР закалила характер, позволила Евгению Семеновичу расширить профессиональный кругозор, выработать самостоятельность в принятии и реализации сложных практических решений, получить признание в научном сообществе.

В феврале 1962 г. Е.С. Коробков избирается по конкурсу доцентом кафедры факультетской терапии по курсу туберкулеза Рязанского медицинского института имени академика И.П. Павлова. Вскоре по совместительству он был назначен заведующим легочно-хирургическим отделением областного туберкулезного диспансера.

Являлся инициатором создания торакального отделения, в котором с 1963 г. начал проводить операции по резекции легких. Выполненная им и коллегами большая организационная работа по подбору кадров врачей – легочных хирургов, операционных медсестер, анестезиологов дала хорошие результаты: в отделении ежегодно выполнялось до 140 операций по резекции легких без тяжелых осложнений.

В мае 1965 г. доцент Е.С. Коробков был назначен главным врачом Рязанского областного туберкулезного диспансера, в 1967 г. утвержден в должности заведующего самостоятельным курсом туберкулеза.

В этот период он приступил к капитальному ремонту и реконструкции стационара с пристройкой к основному корпусу, строительству фактически нового здания, в котором были заложены помещения курса туберкулеза и оборудованы всем необходимым. В результате проведенной работы стационар был расширен с 50 до 100 коек, а курс туберкулеза получил 6 учебных комнат.

Одновременно с этим была введена в строй клинико-биохимическая лаборатория с определением ряда биохимических диагностических маркеров, в том числе с оценкой состояния катехоламиновой системы при туберкулезе. Были открыты эндоскопический кабинет и кабинет функциональной диагностики, палаты интенсивной

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

терапии. И что очень важно: Евгений Семенович сумел сплотить коллектив единомышленников – энтузиастов легочной хирургии.

За успехи в лечении пациентов с легочным туберкулезом коллектив отделения был удостоен премии МЗ РСФСР.

В 1968 г. в Рязани состоялся III съезд фтизиатров, в котором приняли участие более 1000 делегатов, в том числе ведущие специалисты – академики Ф.В. Шебанов, Л.К. Богуш, профессора А.Е. Рабухин, С.Е. Незлин, Ю.М. Репин и многие другие. Это было несомненным признанием больших успехов, достигнутых фтизиатрической службой региона, во главе которой стоял профессор Е.С. Коробков.

Большая повседневная нагрузка, выполняемая Е.С. Коробковым в эти годы, стала существенным препятствием для завершения докторской диссертации. Этот огромный пионерский труд в легочной хирургии с применением новых подходов – сшивающих аппаратов – открывал новые перспективы в хирургическом лечении туберкулеза. Поэтому для завершения работы по личному заявлению в июне 1969 г. Евгений Семенович был освобожден от должности главного врача. В 1970 г. состоялась успешная защита докторской диссертации на тему «Резекция легких с комплексным применением новых прошивающих аппаратов и клея "Циакрин"». Вскоре диссертация была утверждена ВАК СССР, и в 1973 г. Евгению Семеновичу было присвоено звание профессора.

В 1970 г. он был избран заведующим кафедрой туберкулеза и проработал в этой должности до 1980 г.

Его научные исследования были посвящены поиску оптимальных организационных форм и методов для повышения эффективности лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких. Он занимался вопросами хирургического и химиотерапевтического лечения туберкулеза легких, изучением побочного действия химических препаратов на организм пациента.

Е.С. Коробков – автор более 100 научных работ. Под его руководством было защищено 5 кандидатских диссертаций.

К сожалению, жизнь Евгения Семеновича оборвалась рано – в возрасте 56 лет в 1980 г.

В разные годы он активно занимался общественной работой: избирался членом правления Всероссийского общества фтизиатров и Республиканской комиссии по внедрению научных достижений в практику, председателем Рязанского областного общества врачей-фтизиатров, членом Республиканской проблемной комиссии «Туберкулез» МЗ РСФСР, входил в состав редколлегии журнала «Проблемы туберкулеза».

За свой труд Е.С. Коробков удостоен правительственных наград – медалей «За победу над Германией», «25 лет победы над Германией», «30 лет победы над Германией», «50 лет Советской армии», «60 лет Вооруженных Сил СССР», а в 1957 г. – медали «Китайско-Советской дружбы». Имел благодарности от Министерства здравоохранения РСФСР (1966, 1967 гг.). Награжден знаком «Отличник здравоохранения» (1967 г.).

Жена Евгения Семеновича – Надежда Николаевна Коробкова – врач-педиатр, в семье трое детей – дочери Наталья и Татьяна, сын Евгений. Все дети окончили лечебный факультет Рязанского медицинского института.

Старшая дочь Наталья Евгеньевна – врач-офтальмолог, доктор медицинских наук, многие годы работала в клинике академика С.В. Федорова, была его помощником-референтом.

Дочь Татьяна Евгеньевна – врач-онкогинеколог высшей категории, долгие годы заведовала онкогинекологическим отделением Рязанского онкодиспансера.

Сын Евгений Евгеньевич после окончания аспирантуры защитил кандидатскую диссертацию, работает доцентом кафедры факультетской хирургии.

Воспоминаниями о своем отце поделился доцент Е.Е. Коробков: «Главными в жизни для отца были работа и семья, хотя семья, наверное, предпочтительнее. Он очень ценил мужскую дружбу и был предан до конца своим друзьям. Круг его интересов – автомобиль, любимые занятия – вождение, ремонт авто своими руками, конструирование и изготовление прицепа – дома на колесах для семейных путешествий на автомобиле. Направления автомобильных путешествий: Кавказ – от Нальчика до Дагестана и Каспия с Азербайджаном, Беларусь, Прибалтика, Ленинград. В каждой поездке он очень любил фотографировать и записывать свои впечатления на портативный магнитофон. Эти исторические реликвии до сих пор хранятся в нашей семье. Из других хобби – шитье на швейной машинке, изготовление наличников, мебели, рисунки карандашом и красками. Главным праздником для моего отца был День Победы 9 мая».

3 марта 2025 года, в канун 102-й годовщины со дня рождения, на фасаде здания Рязанского областного клинического противотуберкулезного диспансера открыли мемориальную доску в честь основателя кафедры фтизиопульмонологии РязГМУ, доктора медицинских наук, профессора Евгения Семеновича Коробкова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Korobkov, Evgeny Semenovich: *Autobiography* (1962). Personal Record Sheet (1962). RMI Archives. Personal File (1962–1980).
2. Evgeny Semenovich Korobkov. *For Medical Personnel.* 1980, September 15.
3. *In Memory of E.S. Korobkov. Problems of Tuberculosis*. 1981; 9:76–77.
4. Sokolova, S.P., Kozeevskaya, N.A., Svirina, S.S. (compiled) (1991). *Korobkov, E.S. In: Scientists of the RMI: Biobibliographic Index (1950–1990).* Ryazan: RMI. (Manuscript).
5. Rakita, D.R., et al. (eds.): General Editorship. Rakity D.R., Kiryushin V.A. (2010) *Korobkov E.S. In: Nobody is forgotten. Nothing is forgotten: a collection of biographical materials about the RMI/RyazanSMU employees, participants in the Great Patriotic War*. Ryazan: RIO RyazanSMU. P. 44.
6. Kozeevskaya N.A. (author-compiled); Rakita D.R., Kiryushin V.A. (editors); RyazanSMU named after academician I.P. Pavlov (2010). *Korobkov E.S. In: 60 years in the Ryazan land (1950–2010): materials on the history of the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.* Ryazan. P. 117–118.
7. Kozeevskaya N.A. (compiled); Rakita D.R., Kiryushin V.A. (eds.) (2015) *Korobkov E.S. In: Book of Memory of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov*. Ryazan: RIO RyazGMU. P. 99–101.

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 I. 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. Аффилиация автора (авторов)

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

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

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

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 подрисуночные подписи. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

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

Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.