

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2026, том 15, № 2

Clinical Infectology and Parasitology
International Scientific Journal

2026 Volume 15 Number 2



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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFЕКТОLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

2026, том 15, № 2

2026 Volume 15 Number 2

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Беларусь

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

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция:
Директор Л.А. Евтушенко
Заместитель директора Ю.В. Дроздов
Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль
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: 03.06.2026
Формат 70х100 1/16 (165х240 мм)
Печать офсетная
Тираж 800 экз.
Заказ №

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

© «Клиническая инфектология и паразитология»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение
материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 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.
Deputy Director Drozdov Yu.
Head of Advertising and Marketing Department Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

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

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

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

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

Sent for the press 03.06.2026
Format 70х100 1/16 (165х240 mm)
Litho
Circulation is 800 copies
Order №

Printed in printing house

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

Беларусь

Главный редактор

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

Стома И.О., д.м.н., проф. (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)

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

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

Рецензируемое издание

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

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

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

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

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFЕКТОЛОГИЈА I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe-russia.ru

2026, том 15, № 2

2026 Volume 15 Number 2

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. Катинское, п. Авторомзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51-59-23
e-mail: infecto@recipe.by

Подписка

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

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

Подписано в печать: 03.06.2026
Дата выхода в свет: 15.06.2026
Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)
Печать офсетная
Тираж 3000 экз.
Заказ №
16+

Отпечатано в типографии

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца
Цена свободная

© «Клиническая инфектология и паразитология»

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

Russia

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

April 27, 2024

Registry entry ПИ № ФС77-87322

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief V. Chulanov

Editorial and publisher address:

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

Subscription

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

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

Sent for the press 03.06.2026
Release date: 15.06.2026
Format 70x100 1/16 (165x240 mm)
Litho
Circulation is 3000 copies
Order №
16+

Printed in printing house

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

© "Clinical infectology and parasitology"

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

Belarus

Editor-In-Chief

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

Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council:

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

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

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

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

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

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)

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

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

Russia

Editor-In-Chief

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

Editorial Council:

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

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

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

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

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

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

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

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

Peer-reviewed publication

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

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

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

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

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

Оригинальные исследования

Скоповец Е.Я., Мательский Н.А.,
Горбич Ю.Л., Горбич О.А.,
Кульбицкая Т.Т., Цуранова В.В.,
Вертёлко В.Р., Солнцева А.В.
Молекулярно-генетическая
характеристика
колистинрезистентных изолятов
Klebsiella pneumoniae 161

Лемеш А.В., Якубцевич Р.Э.,
Сергень-Шульга М.А.
Патогенетическая роль
провоспалительных цитокинов
в деструкции кишечного барьера
при антибиотик-ассоциированной
диарее у пациентов отделения
интенсивной терапии 175

Туйчиев Л.Н., Рахматуллаева Ш.Б.,
Муминова М.Т., Фахриддинова Д.М.
Клинико-лабораторные особенности
течения коклюша у взрослых:
роль коморбидных факторов
и диагностики 185

Межаал Т., Салих И., Джумаа З.,
Исмаил А., Хамид Ш., Мохаммед Д.,
Немаа З.
Антибактериальная активность
Nigella sativa против образования
биопленок и продукции
бета-лактамаз расширенного
спектра действия в клинических
изолятах 192

Марковский В.О., Бонда Н.А.
Микробиологический пейзаж
и динамика мультирезистентности
в педиатрическом отделении
реанимации (анализ 2021–2025 гг.) 201

Рустамова Л.И., Кулиева З.М.,
Мухтаров М.М., Эйвазов Т.Г.,
Фатуллаева С.Ф., Фейзуллаева Н.Н.,
Мамедова В.Г.
Этиология и эпидемиология
вирусных кишечных
инфекций в г. Баку 219

Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция

Мятникова И.В., Соловей Н.В.,
Жмуровская Л.С., Барановская Н.В.,
Юровский Н.Н., Красько О.В.,
Лукашик С.П., Карпов И.А.
Гепатит А у взрослых в период
вспышки в Минске (2024 г.): факторы
риска, тяжесть и осложнения
(ретроспективное наблюдательное
одноцентровое исследование) 229

Козорез Е.И., Мицура В.М., Коротаев А.В.,
Кононова О.Н., Саливончик В.В.
Взаимосвязь иммунорегуляторного
индекса и кардиоваскулярного
риска у ВИЧ-инфицированных
пациентов, получающих
антиретровирусную терапию 239

Коновалова С.Е., Романова О.Н.,
Коломиец Н.Д., Ткаченко А.К.,
Кастюкевич Л.И.
Влияние уровня вирусной нагрузки
у ВИЧ-инфицированных матерей
на состояние новорожденных 248

Цейко З.А., Стома И.О.
Комбинированный индекс риска
фиброза печени при хроническом
гепатите С на основе данных
кишечной микробиоты и клинико-
лабораторных показателей 257

Паразитарные болезни

Салехов А.Э., Алиева Ш.Н.,
Джанахмедова Ш.Н., Гусейнова Ф.И.,
Фараджов А.А., Бенделизаде Г.С.,
Векилова С.В., Абсейнова З.З., Алиева Г.О.
Клинико-биохимические
особенности висцерального
лейшманиоза при сопутствующих
паразитах 266

Клинический случай

Кременецкий Е.И., Грубинов М.И.,
Белега С.П., Абдин К.А., Ермолкевич Р.Ф.,
Курмель С.В., Барцевич И.Г.,
Ходосовский М.Н.
Течение генерализованной формы
менингококковой инфекции
у военнослужащих призывного
возраста (клинические наблюдения) 278

Original Research

Skapavets K., Matselski N., Gorbich Yu., Gorbich O., Kulbitskaya T., Tsuranova V., Vertelko V., Solntsava A.
Molecular Genetic Characterization of Colistin-Resistant *Klebsiella* Pneumoniae Isolates 163

Lemesh A., Yakubtsevich R., Sergen-Shulga M.
Pathogenetic Role of Proinflammatory Cytokines in Intestinal Barrier Destruction in Antibiotic-Associated Diarrhea in Intensive Care Unit Patients 176

Tuychiev L., Rakhmatullaeva Sh., Muminova M., Fakhriddinova D.
Clinical and Laboratory Features of Whooping Cough in Adults: the Role of Comorbid Factors and Diagnostics 186

Thuraya Jaafar Mezaal, Iqbal Ismael Salih, Zainab Jabbar Jumaa, Ayat Ahmed Ismail, Shahad Khalid Abdul Hameed, Dina Mohanad Mohammed, Zainab Talib Nema
Antibacterial Activity of *Nigella* Sativa Against Biofilm Formation and Extended-Spectrum Beta-lactamases Production in Clinical Isolates 191

Markovsky V., Bonda N.
The Microbiological Landscape and Multidrug Resistance Dynamics in a Pediatric Intensive Care Unit: A 2021–2025 Analysis 202

Rustamova L., Kuliyeva Z., Mukhtarov M., Eyvazov T., Fatullayeva S., Feyzullaeva N., Mamedova V.
Etiology and Epidemiology of Viral Intestinal Infections in Baku 221

Viral Hepatitis and HIV Infection

Miatnikova I., Solovei N., Zhmurovskaya L., Baranovskaya N., Yurovskiy N., Krasko O., Lukashyk S., Karpov I.
Hepatitis A in Adults During an Outbreak in Minsk (2024): Risk Factors, Severity, and Complications (a Retrospective Observational Single-Center Study) 230

Kozorez E., Mitsura V., Korotaev A., Kononova O., Salivonchik V.
The Relationship Between the Immunoregulatory Index and Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy 240

Konovalova S., Romanova O., Kolomiets N., Tkachenko A., Kastsiukevich L.
Influence of Viral Load Level in HIV-Infected Mothers on the Condition of Newborns 249

Tseiko Z., Stoma I.
Combined Predictive Model of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Based on Gut Microbiota Data and Clinical and Laboratory Parameters 258

Parasitic Diseases

Salekhov A., Aliyeva Sh., Janahmadova Sh., Guseynova F., Faradzov A., Bendelizade G., Vekilova S., Abseyanova Z., Aliyeva G.
Clinical and Biochemical Features of Visceral Leishmaniasis with Concomitant Parasitosis 267

Clinical Case

Kremenetsky E., Grubinov M., Belega S., Ermolkevich R., Abdin K., Kurmel S., Bartsevich I., Khodosovsky M.
The Course of Generalized Meningococcal Infection in Military Personnel of Military Age (Clinical Observations) 279



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.031>
УДК 579.2:579.83:577.113.65



Скоповец Е.Я.¹ ✉, Мательский Н.А.¹, Горбич Ю.Л.², Горбич О.А.³, Кульбицкая Т.Т.¹,
Цуранова В.В.¹, Вертёлко В.Р.¹, Солнцева А.В.¹

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

² Комитет по здравоохранению Мингорисполкома, Минск, Беларусь

³ 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Молекулярно-генетическая характеристика колистинрезистентных изолятов *Klebsiella* *pneumoniae*

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста, статистическая обработка – Скоповец Е.Я.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обработка, написание текста – Мательский Н.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Горбич Ю.Л., Горбич О.А.; сбор материала, редактирование – Кульбицкая Т.Т., Цуранова В.В.; биоинформатическая обработка данных секвенирования – Вертёлко В.Р.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Солнцева А.В.

Благодарности: авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику лаборатории «Центр аналитических и гено-инженерных исследований» ГНУ «Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси», к.б.н. Охремчук Е.В. за помощь и консультирование в процессе проведения полногеномного секвенирования, а также представительство в Республике Беларусь частной компании с ограниченной ответственностью Pfizer Export B.V. (Королевство Нидерланды).

Подана: 13.03.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: skopovets@yandex.by

Резюме

Цель. Определить генетические механизмы антибиотикорезистентности и вирулентности у колистинрезистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с сепсисом.

Материалы и методы. В исследование были включены изоляты, полученные от 12 пациентов с установленным диагнозом «сепсис», обусловленным *K. pneumoniae*. Идентификация выделенных штаммов выполнена методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (VITEK MS, BioMérieux, Франция). Для выделения геномной ДНК применяли коммерческий набор NucleoSoin DNA Soil (Macherey-Nagel, Германия). Подготовка ДНК-библиотек для полногеномного секвенирования 10 культур осуществлялась с использованием протокола Nextera XT с последующим парноконцевым секвенированием (v3, 600 циклов) на генетическом анализаторе Illumina MiSeq (Illumina, США). Для 2 культур, которым WGS выполнено не было, проводили анализ целевых регионов генов *mgtB*, *pmrA*, *pmrB* и проверку наличия гена *mcr1* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров и последующим секвенированием по методу Сэнгера. Экстракцию РНК осуществляли с помощью Trizol-реагента. Для анализа экспрессии генов *PhoP*, *PhoQ*, *pmrK* кДНК подвергалась количественной ПЦР на термоциклере cfx96 (BioRad, США).

Результаты. Из 10 колистинрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, проанализированных методом WGS-секвенирования, выделены 3 сиквенс-типа: ST395, ST147

и ST101. Среди генов резистентности к аминогликозидам наиболее часто встречались: *aac(6')-Ib*, *aadA*, *aac(3)-IIa*, *aph(3')-VI* и *armA*. Во всех изолятах отмечалось присутствие гена *FosA*, связанного с развитием резистентности к фосфомицину. Анализ генов, отвечающих за резистентность к фторхинолонам, выявил у всех штаммов мутации в генах *GyrA* (p.Ser83Ile) и *ParC* (p.Ser80Ile); у 9 из 10 штаммов был обнаружен ген *qnrS1*. Среди генов, обуславливающих резистентность к бета-лактамам антибиотикам, чаще встречались CTX-M-15 (у 9 штаммов) и SHV-11 (у 9 штаммов). Карбапенемаза *bla-OXA-48* обнаруживалась у всех штаммов (10 из 10), а NDM-1 – у 60% (6 из 10). Из 12 бактериальных культур *K. pneumoniae* с МПК к колистину более и/или равной 2 мг/л у 5 штаммов детектировались вставки инсерционных последовательностей в гене *mgtB*, в 2 случаях – мутация C28F, у одной культуры – делеция *mgtB*:c.122del с сопутствующей заменой T140P в гене *pmrB*. Плазмидный ген *mcr1* отсутствовал во всех случаях колистинрезистентных бактериальных культур. По результатам оценки экспрессии генов *PhoP*, *PhoQ*, *pmrK* была выявлена гиперэкспрессия по данным мишеням. Между уровнем относительной экспрессии гена *PhoP* и значениями МПК к колистину была обнаружена сильная положительная корреляция ($r=0,79$, $p=0,00255$). Положительная взаимосвязь также выявлена между уровнем относительной экспрессии гена *PhoQ* и значениями МПК к колистину ($r=0,63$, $p=0,0267$).

Заключение. Из 10 колистинрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* по данным WGS-секвенирования выявлено 3 сиквенса-типа: ST395, ST147 и ST101. Наиболее частыми генами резистентности к аминогликозидам были *aac(6')-Ib*, *aadA*, *aac(3)-IIa*, *aph(3')-VI* и *armA*. Во всех случаях обнаружен ген *FosA*, связанный с резистентностью к фосфомицину. У всех штаммов также выявлены мутации *GyrA* (p.Ser83Ile) и *ParC* (p.Ser80Ile) и у 9 – ген *qnrS1*, что связано с резистентностью к фторхинолонам. У большинства штаммов присутствовали гены CTX-M-15 (90%) и SHV-11 (90%), *bla-OXA-48* встречалась в 100%, а NDM-1 – у 60%. У 8 из 12 бактериальных культур *K. pneumoniae* детектировались функционально значимые мутации в гене *mgtB*, у одного изолята выявлена замена T140P в гене *pmrB*. Плазмидный ген *mcr1* отсутствовал во всех случаях колистинрезистентных бактериальных культур. По результатам оценки экспрессии генов *PhoP*, *PhoQ*, *pmrK* была выявлена гиперэкспрессия по данным мишеням относительно референсного штамма. Полученные данные свидетельствуют, что точечные, функционально значимые мутации в гене *mgtB* нарушают работу регуляторных систем, приводят к гиперэкспрессии *PhoP*, *PhoQ*, *pmrK*. Это способствует снижению аффинитета колистина к бактериальной мембране, вызывая устойчивость бактерий к колистину.

Ключевые слова: колистин, секвенирование, ПЦР, резистентность, мутация

Skapavets K.¹ ✉, Matselski N.¹, Gorbich Yu.², Gorbich O.³, Kulbitskaya T.¹, Tsuranova V.¹, Vertelko V.¹, Solntsava A.¹

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk, Belarus

² Healthcare Committee of the Minsk City Executive Committee, Minsk, Belarus

³ No. 1 City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Molecular Genetic Characterization of Colistin-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Isolates

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, processing, writing of the text, statistical processing – Skapavets K.; concept and design of the study, collection of materials, editing, processing, writing of the text – Matselski N.; concept and design of the study, editing – Gorbich Yu., Gorbich O.; collection of material, editing – Kulbitskaya T., Tsuranova V.; bioinformatic processing of sequencing data – Vertelko V.; concept and design of the study, editing – Solntsava A.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to E. Okhremchuk, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of the Center for Analytical and Genetic Engineering Research of the Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, for assistance and consulting during the whole-genome sequencing process, as well as to the representative office of Pfizer Export B.V. (Kingdom of the Netherlands) in the Republic of Belarus.

Submitted: 13.03.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: skopovets@yandex.by

Abstract

Purpose. To determine the genetic mechanisms of antibiotic resistance and virulence in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from patients with sepsis.

Materials and methods. The study included 12 patients with a confirmed diagnosis of sepsis caused by *K. pneumoniae*. Identification of the isolated strains was performed by MALDI-TOF mass spectrometry (VITEK MS, BioMérieux, France). Genomic DNA was isolated using the commercial NucleoSoin DNA Soil kit (Macherey-Nagel, Germany). DNA libraries for WGS of 10 cultures were prepared using the Nextera XT protocol, followed by paired-end sequencing (v3, 600 cycles) on an Illumina Miseq genetic analyzer (Illumina, USA). For 2 cultures for which WGS was not performed, analysis of the *mgrB*, *pmrA*, and *pmrB* target regions was performed, and the presence of the *mcr1* gene was verified by PCR using specific primers. RNA extraction was performed using the Trizol reagent. To analyze the expression of the *PhoP*, *PhoQ*, and *pmrK* genes, cDNA was subjected to quantitative PCR on a cfx96 thermal cycler (BioRad, USA).

Results. Of 10 colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains analyzed by WGS sequencing, three sequence types were isolated: ST395, ST147, and ST101. The most frequently encountered aminoglycoside resistance genes were *aac(6')-Ib*, *aadA*, *aac(3)-IIa*, *aph(3')-VI*, and *armA*. All isolates harbored the *FosA* gene, which is associated with fosfomycin resistance. Analysis of the genes responsible for fluoroquinolone resistance revealed mutations in the *GyrA* (p.Ser83Ile) and *ParC* (p.Ser80Ile) genes in all strains; the *qnrS1* gene was detected in 9 of 10 strains. Among the genes conferring resistance to beta-lactam antibiotics, the most frequently detected were CTX-M-15 (in 9 strains) and SHV-11 (in 9 strains). Carbapenemase *bla-OXA-48* was detected in all strains (10 out of 10), and NDM-1 – in 60% (6 out of 10). Of 12 bacterial cultures of *K. pneumoniae* with MIC to colistin greater than and/or equal to 2 mg/l, insertions of insertional sequences in the *mgrB* gene were detected in 5 strains, in 2 cases – the C28F mutation, in one culture – the

mgrB:c.122del deletion with a concomitant T140P substitution in the pmrB gene. The plasmid gene mcr1 was absent in all cases of colistin-resistant bacterial cultures. Based on the results of gene expression analysis of PhoP, PhoQ, and pmrK, overexpression of these targets was detected. A strong positive correlation was found between the relative expression level of the PhoP gene and the MIC values to colistin ($r=0.79$, $p=0.00255$). A positive relationship was also found between the relative expression level of the PhoQ gene and the MIC values to colistin ($r=0.63$, $p=0.0267$).

Conclusion. Of 10 colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, three sequence types were identified using WGS sequencing data: ST395, ST147, and ST101. The most common aminoglycoside resistance genes were aac(6')-Ib, aadA, aac(3)-IIa, aph(3')-VI, and armA. The FosA gene, associated with resistance to fosfomycin, was detected in all cases. All strains also had mutations in GyrA (p.Ser83Ile) and ParC (p.Ser80Ile), and 9 had the qnrS1 gene, which is associated with resistance to fluoroquinolones. The majority of strains had the CTX-M-15 (90%) and SHV-11 (90%) genes, while bla-OXA-48 was present in 100% and NDM-1 in 60%. Functionally significant mutations in the mgrB gene were detected in 8 of 12 *K. pneumoniae* bacterial cultures, and the T140P substitution in the pmrB gene was detected in one isolate. The plasmid mcr1 gene was absent in all cases of colistin-resistant bacterial cultures. Based on the results of gene expression assessment for PhoP, PhoQ, and pmrK, hyperexpression of these targets was detected relative to the reference strain. The obtained data indicate that functionally significant point mutations in the mgrB gene disrupt the functioning of regulatory systems, leading to hyperexpression of PhoP, PhoQ, and pmrK. This contributes to a decrease in colistin's affinity for the bacterial membrane, causing bacterial resistance to colistin.

Keywords: colistin, sequencing, PCR, resistance, mutation

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, проблема устойчивости к противомикробным препаратам становится важнейшей угрозой здоровью мирового населения и ставит перед системами здравоохранения чрезвычайно сложные задачи. *Klebsiella pneumoniae* является одним из ведущих патогенов нозокомиальных инфекций, характеризующихся высокой степенью антибиотикорезистентности. За последние годы отмечается активное распространение гипервирулентных (hvKP) и мультирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, что обуславливает осложнение терапии и повышает уровень смертности при инфекциях, вызванных данным возбудителем. Для данных штаммов характерно более быстрое развитие тяжелых инфекций, бактериемии, абсцессов, а также сепсиса.

Главной чертой, отличающей так называемые гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae*, является их гипермукоидный фенотип. Данный фенотип характеризуется усиленной выработкой полисахаридов, которые формируют защитный слой, обуславливая высокую устойчивость бактерий к поглощению фагоцитами. Существует еще несколько факторов патогенности, относящих штамм к гипервирулентному, – синтез сидерофоров (аэробактин, сальмохелин, иерсиниябактин, энтеробактин). Поскольку железо является жизненно необходимым микроэлементом для бактерий, а в организме человека практически все железо находится в связанном состоянии

(трансферрин, лактоферрин), наличие сидерофоров (низкомолекулярных хелатирующих соединений с экстремально высоким сродством к ионам железа) резко повышает устойчивость бактерий в условиях железодефицита *in vivo* и реализацию их инвазивного потенциала [1, 2].

Ключевыми факторами быстрого накопления резистентных признаков у *Klebsiella pneumoniae* являются ее генетическая пластичность и способность к горизонтальному переносу генетического материала. Комплексный механизм резистентности включает синтез бета-лактамаз (гены *bla_KPC*, *bla_NDM*, *bla_OXA-48* и другие), мутации поринов, активизацию эффективных систем эффлюкса, а также модификацию мишеней антибиотиков и выработку ферментов, метилирующих рРНК [3, 4].

Особенно актуальной является резистентность к полимиксинам, в том числе к колистину – последнему резерву антибиотиков, применяемому для борьбы с полирезистентными патогенами. Колистин, имеющий положительный заряд, связывается посредством электростатического взаимодействия с отрицательно заряженными фосфатными группами липида А, важного компонента липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Липид А играет решающую роль в проницаемости бактерий и обмене с внешней средой клетки. Колистин конкурентно вытесняет двухвалентные катионы кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}), нарушая трехмерную структуру ЛПС. Это вызывает потерю целостности клеточной мембраны и в последующем приводит к гибели клетки.

Основные механизмы устойчивости к колистину включают модификацию ЛПС посредством присоединения к нему катионных групп (4-амино-4-дезоксид-арабиноза, L-Ara4N, и фосфоэтаноламин, pEtN), мутации в генах, регулирующих липидные модификации мембраны, приобретение плазмид и сверхэкспрессию эффлюксных насосов.

Одной из распространенных причин резистентности является вставка инсерционных последовательностей (от англ. insertion sequences, IS) в ген *mgrB* – малый регуляторный ген, который в норме тормозит активацию системы *pmrA/pmrB*. Данная система обеспечивает передачу сигнала и регулирует экспрессию генов, ответственных за модификацию ЛПС. Различные инсерции нарушают целостность гена *mgrB*, что ведет к его частичной или полной инактивации, в результате чего супрессия системы *pmrA/pmrB* снижается либо утрачивается, приводя к увеличению частоты модификации липидов во внешней мембране, что снижает аффинитет колистина к бактериальной клеточной стенке [5–7].

Помимо вставок инсерционных последовательностей в ген *mgrB*, встречаются точечные мутации в двухкомпонентной системе *pmrA/pmrB*. Функционально значимые мутации в генах *pmrA* и *pmrB* приводят к гиперактивности системы *pmrA/pmrB* без необходимости внешних стимулов. Это вызывает повышенную экспрессию целевых генов, таких как *pmrK*, кодирующий ферменты для модификации ЛПС, что уменьшает связывание колистина с мембраной и способствует развитию резистентности [8–10].

Еще один из механизмов формирования резистентности к колистину – приобретение плазмид. Ген *mcr1*, плазмидный детерминант устойчивости к колистину, кодирует фермент, называемый фосфоэтаноламинтрансферазой, который изменяет липидную часть внешней мембраны бактерий, что препятствует связыванию и антибактериальной активности колистина. Благодаря своему расположению

на плазидах ген может перемещаться горизонтально между штаммами и видами бактерий, что способствует распространению устойчивости к колистину по всему миру.

Изучение механизмов развития резистентности к колистину способствует разработке новых диагностических методов для быстрого выявления устойчивых штаммов, а также поиску целевых молекул для новых антибиотиков. Кроме того, знание молекулярно-генетических механизмов резистентности позволяет проводить мониторинг возникновения и распространения резистентных штаммов в клинической практике, что важно для разработки стратегий борьбы с антибиотикорезистентностью и сохранения эффективности существующих терапевтических средств [11, 12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить генетические механизмы антибиотикорезистентности и вирулентности у колистинрезистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с сепсисом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделение бактериальных изолятов и определение чувствительности к антимикробным лекарственным средствам

В исследование были включены 12 пациентов, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии онкогематологического стационара, возрастом от 1 месяца до 28 лет с установленным диагнозом «сепсис», обусловленным *K. pneumoniae*, в период с января 2022 по апрель 2025 г. Все культуры были выделены из клинически значимых локусов. Идентификация выделенных штаммов выполнена методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (VITEK MS, BioMérieux, Франция). Определение чувствительности к антимикробным лекарственным средствам выполнено с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франция). МПК (минимальная подавляющая концентрация) колистина (от 0,25 до 16 мг/л) определяли коммерческим набором ComASP Colistin (Liofilchem, Италия). Результаты определения чувствительности интерпретировали согласно критериям Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – EUCAST (v. 15.0, 2025) (табл. 1).

Из 12 исследуемых культур устойчивость к цефепиму, левофлоксацину и меропенему наблюдалась у всех изолятов (100%), устойчивость к амикацину – среди 10 (83,3%) изолятов, устойчивость к колистину – среди 10 (83,3%) изолятов. При этом у 2 изолятов значения МПК к колистину были равны 2 мг/л, что соответствует пороговому значению для критерия чувствительного штамма. Следует отметить, что для данных 2 изолятов (№ 2 и 13) в последующем наблюдались повышенные уровни экспрессии в генах *PhoP* и *PhoQ*.

Для проведения дальнейших исследований штаммы были подвергнуты криоконсервации в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой и 30% глицерина и хранились при –80 °С.



Таблица 1

**Определение чувствительности выделенных штаммов к стандартно назначаемым
антимикробным лекарственным средствам**

Table 1

Determination of the sensitivity of isolated strains to standardly prescribed antimicrobial drugs

№ изо- лята	МПК FEP	S/I/R FEP	МПК LVX	S/I/R LVX	МПК MEM	S/I/R MEM	МПК AN	S/I/R AN	МПК COL	S/I/R COL
1	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	>256	R
2	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	2	S
3	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	64	R
4	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	16	R
5	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	32	R
6	>8	R	>2	R	>8	R	≤8	S	32	R
11	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	128	R
13	>16	R	>8	R	>8	R	>32	R	2	S
14	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	64	R
16	>8	R	>2	R	>8	R	≤8	S	16	R
18	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	4	R
19	>8	R	>2	R	>8	R	>32	R	4	R

Примечания: FEP – цефепим; LVX – левофлоксацин; MEM – меропенем; AN – амикацин; COL – колистин.

Определение уровня экспрессии генов *PhoP*, *PhoQ* и *pmrK* с помощью ПЦР в режиме реального времени

Тотальная рибонуклеиновая кислота (РНК) была выделена из бактериальных культур, находящихся на экспоненциальной фазе роста, выращенных в LB-бульоне (Roth, Германия) с 2 мг/л колистина сульфата. Экстракцию РНК проводили с помощью Trizol-реагента согласно инструкции производителя, предварительно обработав лизоцимом (0,5 мг/мл). Для очистки РНК от геномной ДНК проводилась последующая обработка образцов РНК ДНКазой (Invitrogen, США). Определение концентрации и степени чистоты выделенной РНК проводили спектрофотометрическим методом (DeNovix). РНК подвергалась обратной транскрипции с использованием набора реагентов ArtMMLV Total (ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь). Для анализа экспрессии целевых генов кДНК подвергалась количественной ПЦР в 15 мкл реакции, содержащей 10 пМ прямого и обратного праймера и 2x SYBR green PCR Master mix, на термоциклере cfx96 (BioRad, США). Экспрессию гена *groV* использовали в качестве внутреннего контроля. Праймеры и условия амплификации, использованные для анализа ОТ-кПЦР, перечислены в табл. 2. Нормализацию проводили относительно гена *groV* с использованием метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$, а полученные значения затем нормализовали относительно значений, обнаруженных в референсном штамме *K. quasipneumoniae* ATCC 700603.

Полногеномное секвенирование (WGS) и капиллярное секвенирование по методу Сэнгера

Для выделения геномной ДНК использовали коммерческий набор NucleoSoil DNA Soil (Macherey-Nagel, Германия). Верификацию качества выделенной ДНК и определение ее концентрации проводили спектрофотометрически (DeNovix), оценивая

Таблица 2
Последовательность олигонуклеотидов и условия реакции, используемые для определения экспрессии генов с помощью ОТ-кПЦР и амплификации продуктов генов mgrB, pmrA, pmrB, mcr1
Table 2
Oligonucleotide sequences and reaction conditions used for the determination of gene expression by RT-qPCR and amplification of the mgrB, pmrA, pmrB, and mcr1 gene products

	Последовательность (5'-3')	Условия амплификации	Источник
ОТ-кПЦР			
rpoB_F	AAATCACCCAAGGCGACGAT	1 цикл: 95 °C – 5 мин. 40 циклов: 95 °C – 10 с	[12]
rpoB_R	ACCCTTGTTACCGTGACGAC		
PhoP_F	ATTGAAGAGGTTGCCGCCCGC		
PhoP_R	GCTTGATCGGCTGGTCATTACCC		
PhoQ_F	ATATGCTGGCGAGATGGGAAAACGG	56 °C – 15 с – считывание флуоресцентного сигнала	[12]
PhoQ_R	CCAGCCAGGGAACATCACGCT		
pmrK_F	CGCTGAATATGCTCGACCCAGAAG	67 °C – 15 с	[14]
pmrK_R	GCTGGCGGTAATCGTCTGTACG		
ПЦР			
mgrB_ext_F	AAGGCGTTCATTCTACCACC	1 цикл: 95 °C – 10 мин.	[12]
mgrB_ext_R	TTAAGAAGGCCGTGCTATCC		
pmrA_F	CATTCCGCGCACTGTCTGC	35 циклов: 95 °C – 30 с	[13]
pmrA_R	CAGCTTTCAGTTGCAAACAG		
pmrB_F	GAATCTGATGCATTTGCGC	60 °C – 30 с 72 °C – 120 с.	[15]
pmrB_R	TTATATCTGGTTTGCCACGTA CTG		
mcr1_F	TCGTATCGCTATGTGCTAAAGC	1 цикл: 72 °C – 10 мин	[16]
mcr1_R	TCGGTCTGTAGGGCATT TTG		

соотношения при длинах волн 260 нм / 230 нм, 260 нм / 280 нм. Для 10 бактериальных культур с МПК к колистину более 2 мг/л было проведено полногеномное секвенирование (WGS). Подготовка ДНК-библиотек осуществлялась с использованием протокола Nextera XT с последующим парноконцевым секвенированием (v3, 600 циклов) на генетическом анализаторе Illumina Miseq (Illumina, США). Сборку геномных последовательностей и их аннотацию выполняли посредством программного пакета SPAdes (version 4.0), аннотация генома проводилась с использованием программного ресурса Prokka (version 1.14.5) [17, 18]. Выравнивание прочтений проводилось на референсный геном *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 (NCBI: NZ_CP014696.2). Мультилокусное сиквенс-типирование (MLST), идентификация факторов вирулентности и генов резистентности осуществлялись с использованием программного пакета Kleborate v0.3.0. Инсерционные элементы идентифицировали в базе NCBI с помощью веб-ресурса ISFinder [19]. Для прогнозирования влияния нуклеотидных замен на структуру аминокислотных последовательностей и функциональную активность белков применяли программный инструмент PROVEAN Protein [20].

Для 2 культур, которым WGS выполнено не было, проводили анализ целевых регионов mgrB, pmrA, pmrB и проверку наличия гена mcr1 с помощью ПЦР с использованием специфических праймеров. Для амплификации данных регионов применяли комплект реагентов для ПЦР DreamTaq DNA polymerase (Thermo Scientific, США) и пары специфических праймеров (табл. 2). Реакцию терминации проводили

с применением набора BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Для капиллярного секвенирования по Сэнгеру использовали генетический анализатор Applied Biosystems 3500/3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные в результате секвенирования нуклеотидные последовательности биоинформатически обрабатывали и сравнивали с базой нуклеотидных последовательностей GenBank (NCBI).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате сравнения последовательностей гена *mgrB* исследованных образцов с референсным штаммом *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 у 2 колистинрезистентных штаммов *K. pneumoniae* (МПК колистина 32 и 128 мг/л) было выявлено наличие однонуклеотидных замен, приводящих к изменению функциональной активности продуктов трансляции (C28F). Позиция 28 считается важной областью в *mgrB* из-за ключевой роли дисульфидных связей остатка цистеина в функциональности данного белка [21]. Еще у 5 штаммов устойчивость к колистину была вызвана вставкой инсерционных последовательностей семейств IS1 и IS5 в ген *mgrB* (рис. 1). У штамма № 3 с МПК 64 мг/л продукта амплификации гена *mgrB* по результатам ПЦР вовсе выявлено не было, при анализе данных WGS в данном гене определена крупная делеция *mgrB*: c.122del, однако у данного изолята также наблюдалась сочетанная замена T140P и в гене *pmrB*. Функциональная значимость данного генетического нарушения в возникновении колистинрезистентности у *K. pneumoniae* подтверждена другими исследованиями [22].

У 4 колистинрезистентных штаммов значимых генетических нарушений в гене *mgrB* выявлено не было (табл. 3). Во всех случаях в гене *pmrB* идентифицировали однонуклеотидную замену, приводящую к изменению аминокислотной последовательности (R256G), которая, согласно базе Provean Protein, отмечена как функционально значимая. Еще у одного клинического изолята *K. pneumoniae* с МПК 128 мг/л, помимо наличия замены C28F в гене *mgrB*, также было отмечено наличие замены G53S в гене *pmrA*. Данная замена, согласно базе данных Provean Protein, отмечена как оказывающая отрицательное влияние на функциональность белка. Отсутствие продукта амплификации гена *mcr1* детектировалось во всех случаях.



Рис. 1. Схема расположения генетических нарушений в гене *mgrB* у колистинрезистентных штаммов *K. pneumoniae*

Fig. 1. Schematic diagram of the location of genetic abnormalities in the *mgrB* gene in colistin-resistant *K. pneumoniae* strains

Таблица 3
Результаты молекулярно-генетических исследований механизмов резистентности к полимиксинам у колистинрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*
Table 3
Results of molecular genetic studies of the mechanisms of resistance to polymyxins in colistin-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*

№ изолята	МПК, мг/л	Метод анализа	mgrB	pmrA	pmrB	Результаты экспрессии		
						PhoP	PhoQ	pmrK
1	>256	WGS	69 н. п.: IS903 (1057 н. п.)	wt	R256G	7,88	9,61	5,12
2	2	Капиллярное секвенирование по Сэнгеру	wt	wt	R256G	1,32	1,91	0,52
3	64	WGS	c.122del	wt	R256G, T140P	5,54	6,78	14,84
4	16	WGS	89 н. п.: IS903 (1057 н. п.)	wt	R256G	3,63	6,11	3,21
5	32	WGS	wt	wt	R256G	3,44	3,61	1,55
6	32	WGS	C28F	wt	R256G	4,22	4,44	2,43
11	128	WGS	C28F	G53S	R256G	3,17	1,84	2,44
13	2	Капиллярное секвенирование по Сэнгеру	wt	wt	R256G	1,81	2,10	6,43
14	64	WGS	108 н. п.: IS1R (768 н. п.)	wt	R256G	5,08	4,39	1,53
16	16	WGS	29 н. п.: IS1R (768 н. п.)	wt	R256G	4,08	3,35	2,21
18	4	WGS	89 н. п.: IS903B (1057 н. п.)	wt	R256G	1,80	2,91	4,03
19	4	WGS	wt	wt	R256G	2,64	4,64	2,41

Анализ данных полногеномного секвенирования

Среди 10 изолятов *K. pneumoniae* было определено 3 различных типа последовательностей (ST); 6 из них были представлены одним сиквенс-типом ST395, 3 изолята ST147 и 1 изолят ST101. Каждый из изолятов имел от 2 до 8 мобильных генетических элементов, самое большое количество было определено у клинического изолята № 3 с ST-101 – Col440II, ColpVC, IncFIA(HI1), IncFIB(K), IncFII, IncL/M(pOXA-48), IncN, IncR. Большинство бактерий содержали плазмиды IncFIB(Mar) и IncR. На основании данных WGS-секвенирования определены капсульные типы. Среди 10 клинических изолятов 4 (40%) принадлежали к типу K2 и имели сиквенс-тип ST395 (№ 1, 5, 6 и 11). Были обнаружены и другие капсульные типы: K64 (30%), K39 (20%), K17 (10%). По результатам оценки вирулентности на основе наличия генетических детерминант иерсиниябактина, аэробактина, сальмохелина, колибактина и системы rmpADC с помощью программы Kleborate у 3 изолятов с ST395 показатель вирулентности был максимальный – 4 (№ 5, 19, 14), у остальных равен 1 (рис. 2).

Среди генов резистентности к аминогликозидам наиболее часто встречались: aac(6')-Ib, aadA, aac(3)-IIa, aph(3')-VI и armA (рис. 3). Во всех случаях отмечалось наличие гена FosA, связанного с развитием резистентности к фосфомицину. Анализ генов резистентности к фторхинолонам позволил идентифицировать у всех изолятов наличие мутации в генах GyrA: p.Ser83Ile и ParC: p.Ser80Ile; кроме того, у 9 из 10 штаммов

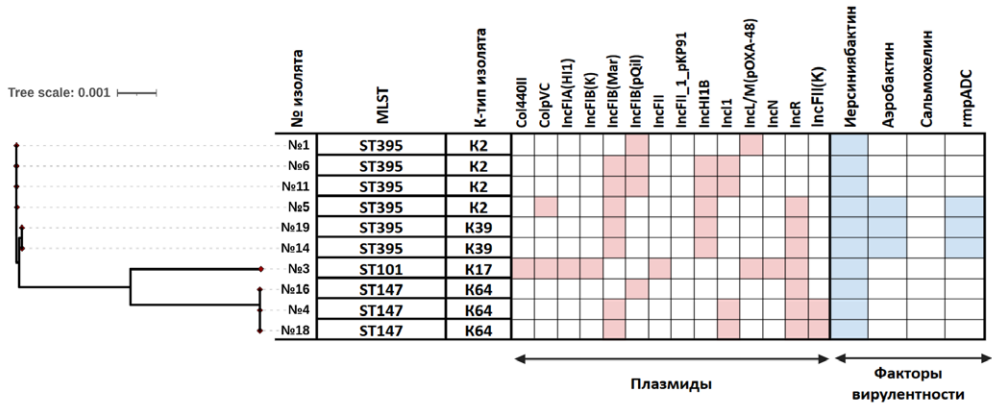


Рис. 2. Факторы вирулентности и плазмиды колистинрезистентных изолятов
Fig. 2. Virulence factors and plasmids of colistin-resistant isolates

было выявлено наличие гена *qnrS1*. Среди генов резистентности к бета-лактамам также часто встречались CTX-M-15 (9/10) и SHV-11 (9/10). Карбапенемаза *bla-OXA-48* присутствовала в 100% случаев (10/10), NDM-1 – в 60% (6/10).

Анализ экспрессии генов *PhoP*, *PhoQ* и *pmrK*

Экспрессия генов *PhoP* и *PhoQ*, входящих в систему двухкомпонентной регуляции *PhoP/PhoQ*, также влияет на устойчивость к колистину. В ответ на внешние стимулы, такие как низкий уровень магния или цинка, *PhoQ* активирует *PhoP*, что, в свою очередь, регулирует гены, участвующие в модификации мембраны и формировании резистентных фенотипов.

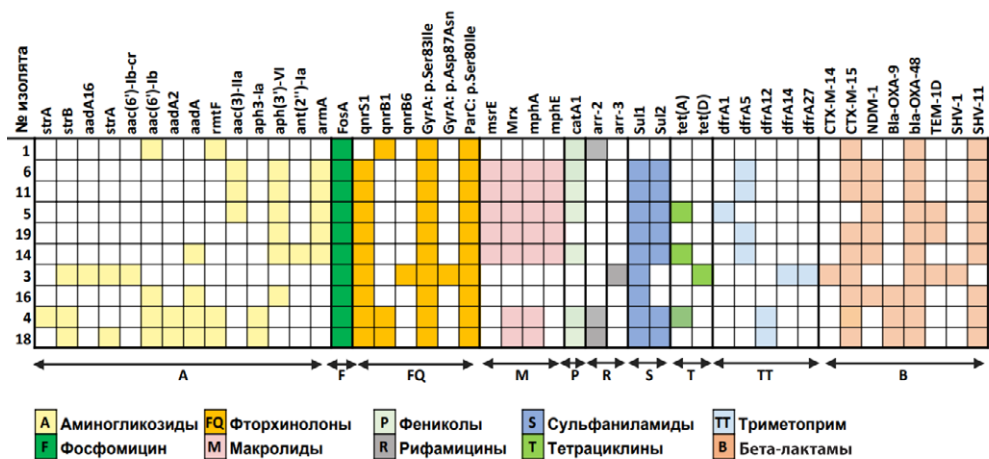


Рис. 3. Генетические детерминанты устойчивости к антибиотикам
Fig. 3. Genetic determinants of antibiotic resistance

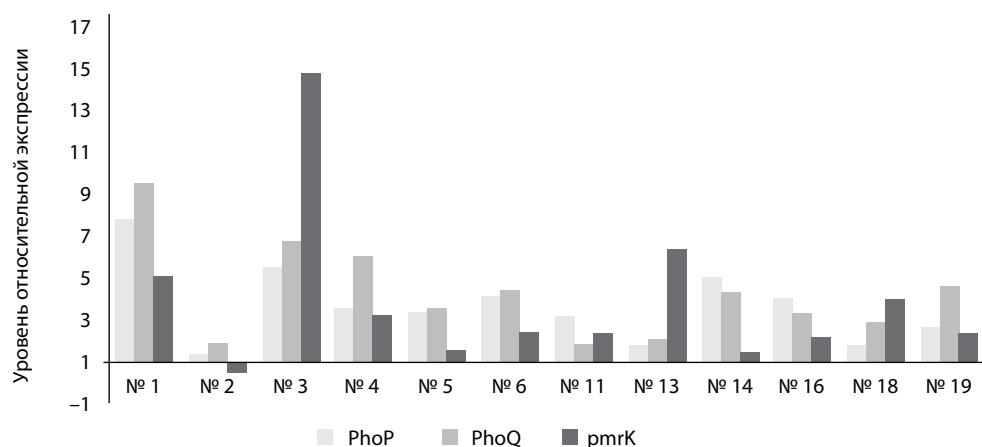


Рис. 4. Оценка уровней относительной экспрессии генов PhoP, PhoQ, pmrK у колистинрезистентных бактериальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Fig. 4. Evaluation of the relative expression levels of the PhoP, PhoQ, and pmrK genes in colistin-resistant bacterial strains of *Klebsiella pneumoniae*

Анализ экспрессии генов PhoP и PhoQ у бактериальных культур с измененным *mgrV* выявил многократное увеличение транскрипции генов PhoP, PhoQ, а в некоторых случаях и *pmrK* (рис. 4).

Между уровнем относительной экспрессии гена PhoP и значениями МПК к колистину была обнаружена сильная положительная корреляция ($r=0,79$, $p=0,00225$), что указывает на тесную линейную связь между этими показателями (рис. 5). Положительная взаимосвязь также выявлена между уровнем относительной экспрессии гена PhoQ и значениями МПК к колистину ($r=0,63$, $p=0,0267$). Между уровнем

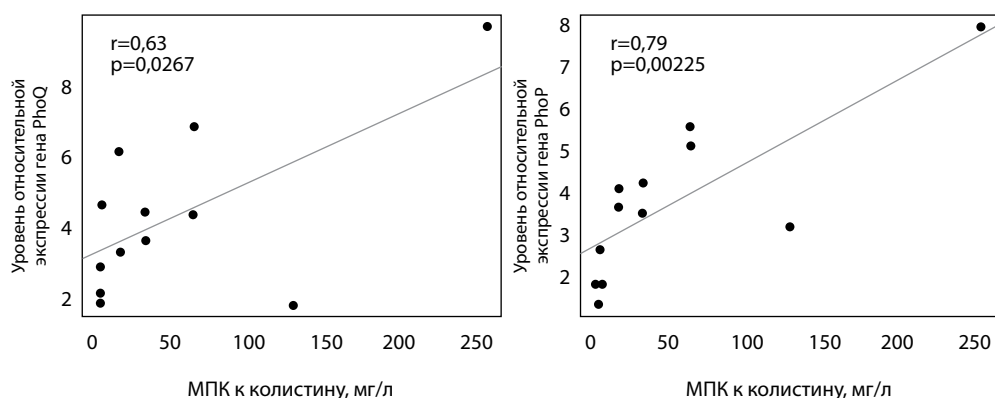


Рис. 5. Оценка корреляционных зависимостей между уровнями относительной экспрессии генов PhoP, PhoQ и значениями МПК к колистину

Fig. 5. Evaluation of correlations between the levels of relative expression of the PhoP, PhoQ genes and the MIC values to colistin

относительной экспрессии гена *pmrK* и значениями МПК к колистину корреляция отсутствовала, что также было подтверждено статистически ($p=0,612$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из 10 колистинрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, проанализированных методом WGS-секвенирования, выделены 3 сиквенс-типа: ST395, ST147 и ST101. Согласно данным анализа, 4 из 10 клинических изолятов (40%) принадлежали к капсульному типу K2 и имели сиквенс-тип ST395. Были также выявлены и другие капсульные типы: K64 у 30%, K39 у 20% и K17 у 10%. Оценка вирулентности на основе наличия генетических детерминантов иерсиниябактина, аэробактина, колибактина, сальмохелина, а также генов системы *rpmADC* показала, что у 3 штаммов с сиквенс-типом ST395 уровень вирулентности был максимальным – 4 балла, тогда как у остальных он составлял 1.

Среди генов резистентности к аминогликозидам наиболее часто встречались: *aac(6')-Ib*, *aadA*, *aac(3)-IIa*, *aph(3')-VI* и *armA*. Во всех изолятах отмечалось присутствие гена *FosA*, связанного с развитием резистентности к фосфомицину. Анализ генов, отвечающих за резистентность к фторхинолонам, выявил у всех штаммов мутации в генах *GyrA* (p.Ser83Ile) и *ParC* (p.Ser80Ile); кроме того, у 9 из 10 штаммов был обнаружен ген *qnrS1*. Среди генов, обуславливающих резистентность к бета-лактамам антибиотикам, чаще всего встречались CTX-M-15 (у 9 штаммов) и SHV-11 (у 9 штаммов). Карбапенемаза *bla-OXA-48* обнаруживалась у всех штаммов (10 из 10), а NDM-1 – у 60% (6 из 10).

Из 12 бактериальных культур *Klebsiella pneumoniae* с МПК к колистину более и/или равной 2 мг/л у 5 штаммов детектировались вставки IS-элементов в гене *mgrB*, в 2 случаях выявлена мутация C28F, у одной культуры наблюдалась делеция c.122del в гене *mgrB* с сопутствующей заменой T140P в гене *pmrB*. Анализ генов *PhoP* и *PhoQ* по результатам WGS-секвенирования не выявил отличных от референсной последовательности генетических изменений. Плазмидный ген *mcr1* отсутствовал во всех случаях колистинрезистентных бактериальных культур, это свидетельствует о том, что резистентность в таких случаях чаще обусловлена другими механизмами, а не переносом плазмидного гена *mcr1*, что характерно для многих представителей семейства энтеробактерий.

По результатам оценки экспрессии генов *PhoP*, *PhoQ*, *pmrK* была выявлена гиперэкспрессия по данным мишеням относительно референсного чувствительного штамма. Между уровнем относительной экспрессии гена *PhoP* и значениями МПК к колистину была обнаружена сильная положительная корреляция ($r=0,79$, $p=0,00255$), что указывает на тесную линейную связь между этими показателями. Положительная взаимосвязь также выявлена между уровнем относительной экспрессии гена *PhoQ* и значениями МПК к колистину ($r=0,63$, $p=0,0267$). Между уровнем относительной экспрессии гена *pmrK* и значениями МПК к колистину корреляция отсутствовала, что также было подтверждено статистически ($p=0,612$).

Полученные данные показывают, что точечные однонуклеотидные, функционально значимые замены нуклеотидов, делеции и вставки инсерционных последовательностей в гене *mgrB* нарушают работу регуляторочных систем, приводят к гиперэкспрессии *PhoP*, *PhoQ*, *pmrK*. Это способствует снижению аффинитета колистина к бактериальной мембране, вызывая устойчивость бактерий к колистину.

В случае выявления устойчивости к полимиксинам среди *K. pneumoniae* альтернативной терапией может стать назначение цефтазидима/авибактама для штаммов, продуцирующих сериновые бета-лактамазы, а при сопутствующей копродукции металлобета-лактамаз – схемы терапии, основанные на комбинации цефтазидима/авибактама и азтреонама при обязательном условии их одномоментного введения через разные порты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al Ismail D., Campos-Madueno E.J., Donà V., et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp): Overview, Epidemiology, and Laboratory Detection. *Pathog Immun.* 2025 Jan 24;10(1):80–119. doi: 10.20411/pai.v10i1.777
2. Marr C.M., Russo T.A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a new public health threat. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(2):71–3. doi: 10.1080/14787210.2019.1555470
3. Karami-Zarandi M., Rahdar H.A., Esmaeili H., et al. *Klebsiella pneumoniae*: An Update on Antibiotic Resistance Mechanisms. *Future Microbiology.* 2023;18(1):65–81. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0097>
4. Shah A.A., Alwashmi A.S.S., Abalkhail A., et al. Emerging challenges in *Klebsiella pneumoniae*: Antimicrobial resistance and novel approach. *Microb Pathog.* 2025 May;202:107399. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107399
5. Luo Q., Wang Y., Xiao Y. Prevalence and transmission of mobilized colistin resistance (mcr) gene in bacteria common to animals and humans. *Biosaf. Health.* 2020;2:71–78. doi: 10.1016/j.bsheal.2020.05.001
6. Khondker A., Rheinstadter M.C. How do bacterial membranes resist polymyxin antibiotics? *Commun. Biol.* 2020;3:77. doi: 10.1038/s42003-020-0803-x
7. Olaitan A.O., Morand S., Rolain J.M. Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front. Microbiol.* 2014;5:643. doi: 10.3389/fmicb.2014.00643
8. Cannatelli A., Giani T., D'Andrea M.M., et al.; COLGRIT Study Group. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58:5696–5703. doi: 10.1128/AAC.03110-14
9. Da Silva K.E., Thi Nguyen T.N., Boinett C.J., et al. Molecular and epidemiological surveillance of polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from Brazil with multiple mgrB gene mutations. *Int. J. Med. Microbiol.* 2020;310:151448. doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151448
10. Poirel L., Jayol A., Bontron S., et al. The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:75–80. doi: 10.1093/jac/dku323
11. Nwabor O.F., Terbothakun P., Voravuthikunchai S.P., et al. A Bibliometric Meta-Analysis of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Diseases.* 2021;9:44. doi: 10.3390/diseases9020044
12. Cannatelli A., D'Andrea M.M., Giani T., et al. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57:5521–5526. doi: 10.1128/AAC.01480-13
13. Zhu X., Yan J., Lai X., et al. Polymyxin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from a tertiary hospital in China: molecular mechanisms, antimicrobial susceptibility, and virulent phenotypes. *Front. Microbiol.* 2025;16:1705471. doi: 10.3389/fmicb.2025.1705471
14. Cannatelli A., Giani T., D'Andrea M.M., et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):5696–5703. doi: 10.1128/AAC.03110-14
15. Kim S., Woo J.H., Kim N., et al. Characterization of chromosome-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* isolates from livestock in Korea. *Infect. Drug Resist.* 2019;12:3291–3299. doi: 10.2147/IDR.S225383
16. Dung T.T.N., Phat V.V., Vinh C., et al. Development and validation of multiplex real-time PCR for simultaneous detection of six bacterial pathogens causing lower respiratory tract infections and antimicrobial resistance genes. *BMC Infect Dis.* 2024;24:164. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09028-2>
17. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol.* 2012 May;19(5):455–77. doi: 10.1089/cmb.2012.0021
18. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics.* 2014;30(14):2068–2069. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu153>
19. ISfinder. Available at: <https://isfinder.com> (date of access: 19.12.2025).
20. Proven Protein. Available at: <https://proven.jcvi.org> (date of access: 19.12.2025).
21. Kong Y., Li C., Chen H., et al. In vivo emergence of colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* mediated by premature termination of the mgrB Gene regulator. *Front Microbiol.* 2021;12:656610.
22. Shahab M., et al. Investigating the role of pmrB mutation on Colistin antibiotics drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2024;281:136414.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.032>
УДК 616.34-008.314.4-02:615.281.03]-039.4-092



Лемеш А.В.^{1,2} ✉, Якубцевич Р.Э.^{1,2}, Сергень-Шульга М.А.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов в деструкции кишечного барьера при антибиотик-ассоциированной диарее у пациентов отделения интенсивной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Якубцевич Р.Э. – редактирование; Лемеш А.В. – написание текста, проведение исследования, обзор литературы; Сергень-Шульга М.А. – проведение исследования, обзор литературы.

Подана: 03.04.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: anton_lemesh@mail.ru

Резюме

Введение. Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), в частности инфекция *Clostridioides difficile* (ИКД), является частым осложнением антибактериальной терапии с высокими показателями летальности, особенно у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ). Патогенез ИКД связан с повреждением кишечного эпителия токсинами А и В и последующим системным воспалительным ответом. Перспективными биомаркерами для оценки тяжести течения ИКД и прогноза рассматриваются провоспалительные цитокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)) и маркер повреждения энтероцитов – кишечная изоформа белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP).

Цель. Оценить диагностическую и прогностическую значимость провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) и маркера повреждения энтероцитов (I-FABP) в сыворотке крови в качестве лабораторных критериев тяжести течения и системного воспаления при ИКД у пациентов отделения интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное исследование, включившее 50 пациентов ОИТ с подтвержденной ИКД (группа 1) и 10 пациентов ОИТ без ААД (группа 2). В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, токсинов А и В *C. difficile*, а также I-FABP. Статистическую обработку выполняли с использованием критерия Манна – Уитни и ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. У пациентов группы 1 выявлены более высокие уровни всех исследуемых цитокинов по сравнению с контролем, однако статистически значимые различия достигнуты для ИЛ-8 ($p=0,018$) и ФНО-α ($p=0,048$). Медиана токсина А составила 223,3 нг/л, токсина В – 1169,1 нг/л. Уровень I-FABP варьировал от 40 до 12 858 нг/л (медиана 639,7 нг/л). Установлены сильные положительные корреляции между ИЛ-6 и ИЛ-8 ($rs=0,76$; $p<0,001$), токсином А и токсином В ($rs=0,84$; $p<0,001$), а также умеренная связь между I-FABP и ФНО-α ($rs=0,67$; $p<0,001$). Выявлены умеренные корреляции

ИЛ-6 с токсинами А и В. Повышение ИЛ-8 >60–70 пг/мл ассоциировано с риском неэффективности стандартной терапии, а высокие значения ФНО-α (до 1819 пг/мл) – с риском полиорганной недостаточности.

Заключение. Комплексное определение ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и I-FABP у пациентов ОИТ с инфекционными заболеваниями кишечника позволяет объективно оценить тяжесть системного воспаления и повреждение кишечного эпителия, а также стратифицировать риск неблагоприятного исхода. Включение этих маркеров в алгоритм мониторинга обеспечивает раннюю диагностику тяжести инфекции, сокращает сроки пребывания в ОИТ за счет своевременной коррекции терапии и снижает летальность при выявлении критически высоких уровней ФНО-α и I-FABP, ассоциированных с полиорганной недостаточностью и бактериальной транслокацией.

Ключевые слова: *Clostridioides difficile*, инфекция, антибиотик-ассоциированная диарея, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли альфа, I-FABP, отделение интенсивной терапии, биомаркеры

Lemesh A.^{1,2} ✉, Yakubtsevich R.^{1,2}, Sergen-Shulga M.¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Pathogenetic Role of Proinflammatory Cytokines in Intestinal Barrier Destruction in Antibiotic-Associated Diarrhea in Intensive Care Unit Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubtsevich R. – editing; Lemesh A. – writing the text, conducting research, literature review; Sergen-Shulga M. – writing the text, conducting research.

Submitted: 03.04.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: anton_lemesh@mail.ru

Abstract

Introduction. Antibiotic-associated diarrhea (AAD), in particular *Clostridioides difficile* infection (ICD), is a common complication of antibiotic therapy with high mortality rates, especially in patients in intensive care units (ICU). The pathogenesis of ICD is associated with damage to the intestinal epithelium by toxins A and B and a subsequent systemic inflammatory response. Pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)) and enterocyte damage marker, the intestinal isoform of fatty acid binding protein (I-FABP), are considered promising biomarkers for assessing the severity of the course and prognosis.

Purpose. To evaluate the diagnostic and prognostic significance of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF-α) and enterocyte damage marker (I-FABP) in blood serum as laboratory criteria for the severity of the course and systemic inflammation in ICD in patients with intensive care unit.

Materials and methods. A single-center cohort study was conducted that included 50 ICU patients with confirmed ICD (group 1) and 10 ICU patients without AAD (group 2). Concentrations of IL-6, IL-8, TNF- α , toxins A and B *C. difficile*, and I-FABP were determined in blood serum by solid-phase enzyme immunoassay. Statistical processing was performed using the Mann – Whitney criterion and Spearman's rank correlation.

Results. In group 1 patients, higher levels of all the studied cytokines were detected compared with the control, however, statistically significant differences were achieved for IL-8 ($p=0.018$) and TNF- α ($p=0.048$). The median of toxin A was 223.3 ng/l, and toxin B was 1169.1 ng/L. The level of I-FABP ranged from 40 to 12 858 ng/l (median 639.7 ng/l). Strong positive correlations were found between IL-6 and IL-8 ($r_s=0.76$; $p<0.001$), toxin A and toxin B ($r_s=0.84$; $p<0.001$), as well as a moderate association between I-FABP and TNF- α ($r_s=0.67$; $p<0.001$). Moderate correlations of IL-6 with toxins A and B. An increase in IL-8 above 60–70 pg/ml is associated with the risk of ineffectiveness of standard therapy, and extreme TNF- α values (up to 1819 pg/ml) are associated with the risk of multiple organ failure.

Conclusion. The comprehensive determination of IL-6, IL-8, TNF- α and I-FABP in ICU patients with infectious intestinal diseases (ICD) allows an objective assessment of the severity of systemic inflammation and damage to the intestinal epithelium, as well as stratification of the risk of an adverse outcome. The inclusion of these markers in the monitoring algorithm ensures early diagnosis of the severity of infection, reduces the length of ICU stay due to timely correction of therapy, and reduces mortality when critically high levels of TNF- α and I-FABP associated with multiple organ failure and bacterial translocation are detected.

Keywords: *Clostridioides difficile*, infection, antibiotic-associated diarrhea, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha, I-FABP, intensive care unit, biomarkers

■ ВВЕДЕНИЕ

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) представляет собой распространенное клиническое осложнение, возникающее на фоне или после завершения курса антибактериальной терапии. Частота развития ААД варьирует в широких пределах – от 5 до 25% – и детерминирована в первую очередь типом применяемого антибиотика [1]. Этиологическая структура ААД включает ряд бактериальных патогенов, среди которых ключевая роль отводится *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), а также *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* и *Klebsiella oxytoca* [2]. Анализ глобальной эпидемиологии показывает неравномерность распространения *C. difficile*-ассоциированной диареи (CDAD): максимальная распространенность зафиксирована в Европе (32,5%), тогда как минимальные показатели наблюдаются в Африке (13,5%) [3].

C. difficile является облигатно-анаэробной грамположительной спорообразующей бациллой, обладающей способностью к продукции токсинов. В физиологических условиях данный микроорганизм колонизирует кишечный микробиом 3–15% взрослой популяции, при этом его концентрация, как правило, не превышает пороговое значение 10^7 КОЕ/мл [4]. Основу вирулентности *C. difficile* составляют три ключевых фактора: токсин А (TcdA), токсин В (TcdB) и бинарный токсин. Патогенное

действие этих токсинов реализуется через повреждение кишечной стенки, что включает нарушение целостности эпителиального барьера, индукцию синтеза провоспалительных цитокинов, а также запуск механизмов апоптоза и некроза эпителиоцитов [5].

Клиническое течение CDAD характеризуется высокими показателями летальности, особенно в когорте пациентов старше 65 лет, имеющих сопутствующую патологию, тяжелые фоновые заболевания или хирургическое вмешательство на органах брюшной полости [6]. Дополнительными факторами, усугубляющими прогноз и повышающими риск летального исхода, выступают терапия ингибиторами протонной помпы, наличие иммунодефицитных состояний, а также факт предшествующей госпитализации [7, 8]. Точная и своевременная идентификация этиологического агента ААД является критическим условием для контроля распространения *C. difficile*, что прямо коррелирует со снижением общей распространенности инфекции. В настоящее время разработаны различные методы идентификации CDAD [9].

Способность *C. difficile* к бессимптомной колонизации организма здоровых людей свидетельствует о том, что прогрессирование инфекции *C. difficile* (ИКД) определяется не только свойствами патогена, но и состоянием иммунного ответа макроорганизма, наряду с другими факторами, зависящими от хозяина [10].

В ответ на повреждение и с целью предотвращения диссеминации токсинов в системный кровоток Т-хелперные лимфоциты (Th-клетки) секретируют цитокины, запуская каскад провоспалительных реакций [11]. Наивные Т-хелперы подвергаются дифференцировке в эффекторные субпопуляции Th1, Th2 или Th17, которые находятся в реципрокных антагонистических отношениях и секретируют различные цитокиновые профили. Характер Th-ответа во многом определяется типом патогена. Установлено, что интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) являются ключевыми цитокинами, существенно усиливающими воспалительную реакцию, индуцированную *C. difficile*, причем степень их экспрессии коррелирует с тяжестью инфекционного процесса [12]. Цитокины выступают непосредственными эффекторными молекулами в патогенезе острых кишечных инфекций и вирусных заболеваний. Доказано, что под действием бактериальных или вирусных стимулов, а также в условиях локального хронического воспаления эпителиоциты кишечника становятся активными продуцентами широкого спектра цитокинов [13].

ИЛ-6 представляет собой гликозилированный белок с молекулярной массой 21–28 кДа, обладающий трехсайтовой структурой связывания рецепторов и четырехспиральной конформацией. Помимо провоспалительных эффектов, ИЛ-6 участвует в поддержании тканевого и органного гомеостаза, включая регуляцию целостности кишечного эпителиального барьера. Нарушение целостности данного барьера ассоциировано с дисфункцией или блокадой сигнала через рецептор IL-6R [17, 18].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) является цитокином, активирующимся в ответ на инфекцию и выполняющим функцию хемоаттрактанта для воспалительных клеток. ИЛ-8 рассматривается как важный медиатор острого нейтрофил-опосредованного воспаления как *in vivo*, так и *in vitro*. Имеются данные, свидетельствующие о существенной роли ИЛ-8 в патогенезе кишечного воспаления, индуцированного энтерическими инфекциями [19].

ФНО-α представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый преимущественно макрофагами. Его патогенное действие реализуется через активацию

макрофагов, рекрутирование нейтрофилов в очаг воспаления и повышение продукции других провоспалительных медиаторов, что в совокупности ведет к развитию тканевого воспаления. ФНО- α играет центральную роль в воспалении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, и его уровень значительно повышается при некоторых формах воспалительного колита [20].

Ряд исследований был направлен на выявление корреляций между концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-8, течением острой фазы гастроэнтерита и его этиологией [14]. Особое значение этим интерлейкинам придается в контексте кишечного воспаления, классическим примером которого служат воспалительные заболевания кишечника. Так, при болезни Крона уровень ИЛ-6 коррелирует с тяжестью течения, частотой обострений и клинической активностью процесса, тогда как ИЛ-8 ассоциирован с интенсивностью воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки [15]. Определение концентрации ИЛ-6 может быть информативным в рамках дифференциальной диагностики бактериального и небактериального острого гастроэнтерита [16]. Внутриэпителиальные лимфоциты, стимулированные компонентами кишечного микробиома, инициируют высвобождение ИЛ-6 с целью сохранения целостности слизистой оболочки. В экспериментальных моделях на мышах было показано, что дефицит ИЛ-6 приводит к истончению слоев кишечной слизистой оболочки и увеличению парацеллюлярной проницаемости кишечника [18]. В условиях кишечного воспаления нарушение целостности эпителиального барьера опосредовано повышением проницаемости кишечной стенки [19].

Описанные механизмы повреждения кишечного барьера, индуцированные токсинами *C. difficile*, актуализируют поиск объективных маркеров оценки состояния энтероцитов. Перспективным биомаркером повреждения слизистой оболочки является кишечная изоформа белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP). Данный белок в физиологических условиях локализуется в цитоплазме энтероцитов, преимущественно на вершинах ворсинок, которые являются первичной мишенью при различных кишечных заболеваниях. Вследствие повышения эпителиальной проницаемости и разрушения энтероцитов под действием токсинов *C. difficile* происходит высвобождение I-FABP в интерстиций и системный кровоток. Это позволяет рассматривать уровень циркулирующего I-FABP в качестве потенциально полезного плазменного маркера для выявления ранних стадий кишечного повреждения, предшествующих развернутой клинической картине и генерализации процесса [21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую и прогностическую значимость провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и маркера повреждения энтероцитов (I-FABP) в сыворотке крови в качестве лабораторных критериев тяжести течения и системного воспаления при ИКД у пациентов отделения интенсивной терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое когортное исследование на базе отделения реанимации УЗ «Гродненская университетская клиника» (ГУК). В исследование включено 50 пациентов отделения интенсивной терапии с CDAD (группа 1) и 10 пациентов отделения реанимации без ААД (группа 2). Исследование одобрено этическим комитетом учреждения здравоохранения. Исследование выполнялось на образцах

сыворотки крови. Забор крови осуществляли в соответствии с протоколами, утвержденными локальным этическим комитетом.

Лабораторная диагностика включала количественное определение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в обеих группах, а также концентрацию токсинов А и В *C. difficile* и белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP) в группе 1. Определение концентраций всех исследуемых биомаркеров проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в «сэндвич»-варианте. Принцип метода един для всех показателей: исследуемый антиген связывается с моноклональными антителами, иммобилизованными на планшете. Образовавшийся комплекс выявляют с помощью биотин-конъюгированных антител и стрептавидин-пероксидазного конъюгата с последующим добавлением тетраметилбензидина (ТМБ) в качестве субстрата. Интенсивность окрашивания, измеренная фотометрически, пропорциональна концентрации аналита. Количественную оценку проводили путем сравнения оптической плотности образцов с калибровочной кривой, построенной по стандартным растворам. Количественное определение уровня ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови проводили с использованием коммерческих наборов реагентов Human IL-6, IL-8, TNF- α фирмы ELISA.

Количественное определение токсинов А и В *C. difficile* (TcdA и TcdB) в сыворотке крови проводили с использованием наборов реагентов Human Clostridium Difficile Toxin A (TOXA) ELISA и Human Clostridium Difficile Toxin B (TOXB) ELISA соответственно. Метод основан на том же принципе «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА. После выполнения всех этапов инкубации, промывки и проявления окраски измерение оптической плотности и построение калибровочных кривых осуществляли на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN. На основании полученных данных рассчитывали средние показатели концентрации токсинов. Оценку степени повреждения энтероцитов проводили путем количественного определения уровня кишечной изоформы белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), в сыворотке крови. Исследование выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) ELISA. Измерение оптической плотности проводили на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN при длине волны 450 нм с последующим построением калибровочной кривой и расчетом концентрации исследуемого белка.

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро – Уилка. В связи с распределением, отличным от нормального, данные описывали медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для анализа связей между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Различия и связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , токсинов А и В *C. difficile*, а также маркера повреждения энтероцитов (I-FABP) в сыворотке крови у пациентов отделения интенсивной терапии. Сравнительный анализ лабораторных показателей выявил статистически значимые различия между основной группой пациентов с подтвержденной ИКД (группа 1) и контрольной

**Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с ИКД (группа 1) и контрольной группы (группа 2)****Comparative analysis of proinflammatory cytokine levels in the blood serum of patients with CDI (group 1) and the control group (group 2)**

Показатель	Группа 1, Ме (25%, 75%)	Группа 2, Ме (25%, 75%)	U; p
ИЛ-6, нг/мл	38,0 (25,4–76,2)	28,6 (22,2–30,4)	137,0; p>0,05
ИЛ-8, нг/мл	37,1 (30,5–54,5)	29,6 (25,8–35,1)	132,0; p>0,05
ФНО-α, нг/мл	44,4 (8,7–230,6)	15,3 (1,8–50,4)	147,0; p>0,05

группой (группа 2). У пациентов группы 1 отмечались более высокие уровни всех исследуемых цитокинов, что свидетельствует о наличии выраженного системного воспалительного ответа при инфекции (см. таблицу).

Анализ концентраций токсинов *C. difficile* в сыворотке крови пациентов группы 1 продемонстрировал выраженную вариабельность. Уровень TcdA варьировал от 34,4 до 1482,1 нг/л, медиана составила 223,3 нг/л, межквартильный интервал – от 156,9 до 731,1 нг/л. Концентрация TcdB колебалась в более широких пределах – от 191,7 до 5848,3 нг/л, медиана – 1169,1 нг/л, межквартильный интервал – от 680,0 до 2598,2 нг/л. Значительный разброс значений токсинов отражает гетерогенность штаммов возбудителя и различную степень токсинпродукции у пациентов.

Исследование уровня I-FABP выявило крайне высокую гетерогенность повреждения кишечного эпителия. Концентрация маркера варьировала от минимальных 40 нг/л до максимальных 12 858 нг/л. Среднее значение составило 2893 ± 4009 нг/л, что почти в 4,5 раза превышает медиану (639,7 нг/л); межквартильный интервал – от 247 до 4290 нг/л. Столь выраженный разброс подтверждает, что глубина повреждения слизистой оболочки кишечника существенно различается у разных пациентов, что определяет необходимость индивидуальной оценки тяжести поражения.

Установлены сильные положительные корреляционные связи между ИЛ-6 и ИЛ-8 ($r_s=0,76$; $p<0,001$), а также между токсином А и токсином В ($r_s=0,84$; $p<0,001$). Высокая корреляция между цитокинами свидетельствует о согласованной активации провоспалительного каскада, тогда как сильная связь между токсинами закономерна, поскольку клинически значимые штаммы *C. difficile* продуцируют оба токсина одновременно. Также выявлена умеренная прямая корреляция между уровнем I-FABP и ФНО-α ($r_s=0,67$; $p<0,001$). Данная взаимосвязь указывает на ключевую роль ФНО-α в деструкции эпителиального барьера кишечника. Отсутствие значимой прямой корреляции между I-FABP и уровнями токсинов *C. difficile* может свидетельствовать о том, что токсины реализуют свое повреждающее действие на энтероциты опосредованно, преимущественно через индукцию синтеза ФНО-α и других провоспалительных медиаторов. Выявлены умеренные прямые корреляции между ИЛ-6 и токсином А ($r_s=0,40$; $p=0,006$), а также между ИЛ-6 и токсином В ($r_s=0,34$; $p=0,018$). Остальные изученные корреляционные связи не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

Повышение ИЛ-6 отражает активность воспалительного процесса и может использоваться для оценки тяжести состояния. Высокие значения ИЛ-6 ассоциированы с лихорадкой, лейкоцитозом, риском септических осложнений и неблагоприятным исходом. У пациентов с ИКД уровень ИЛ-6 выше 50–100 пг/мл может указывать на высокий риск развития осложненного течения (токсический мегаколон, перфорация, необходимость хирургического вмешательства).

ИЛ-8 является основным хемокином, ответственным за привлечение и активацию нейтрофилов в очаг воспаления. Нейтрофилы, мигрируя в стенку кишки, выделяют протеазы, активные формы кислорода и другие медиаторы, что приводит к повреждению тканей, образованию крипт-абсцессов и псевдомембран – характерных патоморфологических признаков тяжелого колита при ИКД. Различия по уровню ИЛ-8 между группами оказались наиболее выраженными ($p=0,018$). Высокий уровень ИЛ-8 в сыворотке коррелирует с интенсивностью воспаления в слизистой оболочке кишечника. При эндоскопическом исследовании у пациентов с высокими значениями ИЛ-8 достоверно чаще обнаруживаются обширные псевдомембраны и язвенные дефекты слизистой. Уровень ИЛ-8 может помочь выделить пациентов, которым показана ранняя агрессивная терапия (комбинация ванкомицина с метронидазолом или добавление безлтоксумаба). Пациенты с концентрацией ИЛ-8 выше 60–70 пг/мл (верхний квартиль) имеют повышенный риск неэффективности стандартной терапии.

ФНО- α является плейотропным провоспалительным цитокином, продуцируемым активированными макрофагами, Т-лимфоцитами и эпителиальными клетками. При ИКД ФНО- α усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелии, стимулирует продукцию других цитокинов, индуцирует апоптоз и некроз клеток, способствуя деструкции кишечного барьера и развитию системных проявлений. В настоящем исследовании выявлено статистически значимое повышение ФНО- α в группе пациентов с ИКД ($p=0,048$). Высокий уровень ФНО- α ассоциирован с массивной гибелью эпителиальных клеток, что подтверждается параллельным ростом I-FABP. У таких пациентов риск транслокации бактерий и развития бактериемии максимален. Экстремальные значения ФНО- α (в представленных данных максимум достигал 1819 пг/мл) могут служить предиктором развития полиорганной недостаточности, что требует интенсивного наблюдения.

I-FABP представляет собой цитозольный белок, специфичный для энтероцитов тонкой и толстой кишки. В физиологических условиях он практически не поступает в системный кровоток, однако при повреждении клеточных мембран (некроз, апоптоз) быстро высвобождается в межклеточное пространство и далее в кровь, что делает I-FABP высокоспецифичным маркером повреждения кишечного эпителия. I-FABP выступает в качестве раннего маркера повреждения кишечника. Его повышение регистрируется уже через несколько часов после начала ишемического или токсического повреждения, задолго до появления клинических признаков. При ИКД измерение I-FABP позволяет выявить пациентов с формирующимся глубоким язвенным поражением слизистой оболочки. Динамика I-FABP на фоне лечения отражает процессы регенерации эпителия: снижение уровня белка свидетельствует о восстановлении целостности слизистой и благоприятном прогнозе. Высокий уровень I-FABP коррелирует с повышенной проницаемостью кишечного барьера и риском бактериальной транслокации, что определяет целесообразность мониторинга данного показателя в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Токсины А и В являются основными факторами вирулентности *C. difficile*. Токсин В рассматривается как более мощный цитотоксин, вызывающий деполимеризацию актина, нарушение межклеточных контактов и гибель клеток. Токсин А дополнительно обладает энтеротоксической активностью и способностью привлекать нейтрофилы. Оба токсина активируют инфламмосомы и стимулируют выброс провоспалительных

цитокинов. Выявленная сильнейшая корреляция между уровнями токсина А и токсина В ($rs=0,84$; $p<0,001$) закономерна и подтверждает копродукцию токсинов клинически значимыми штаммами. Умеренная корреляция ИЛ-6 с обоими токсинами ($rs=0,40$ и $0,34$) указывает на дозозависимый эффект: чем выше токсинообразование, тем сильнее системное воспаление. Обнаружение токсинов в биологических образцах подтверждает диагноз ИКД. Количественное определение уровней токсинов (токсинемия) имеет прогностическую ценность: высокая концентрация токсинов в крови ассоциирована с тяжелым течением инфекции, развитием осложнений и повышенным риском летального исхода. Пациенты с уровнем токсина В выше медианы характеризуются худшим прогнозом.

Полученные нами данные о значимом повышении уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α у пациентов с ИКД согласуются с результатами исследований, которые также продемонстрировали ключевую роль этих цитокинов в системном воспалительном ответе при ИКД. Выявленная нами сильная корреляционная связь между уровнями I-FABP и ФНО- α ($rs=0,67$) подтверждает выводы работы ряда авторов о центральной роли фактора некроза опухоли- α в опосредованном повреждении кишечного эпителия, опосредованном токсинами. Сравнение уровней токсинемии показывает, что концентрации токсинов А и В в сыворотке крови пациентов в нашей когорте сопоставимы с данными, полученными в исследованиях, где высокая концентрация токсина В также ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом и риском летального исхода [22, 23].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена диагностическая и прогностическая значимость провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и маркера повреждения энтероцитов (I-FABP) в сыворотке крови как лабораторных критериев тяжести течения и системного воспаления при ИКД у пациентов отделения интенсивной терапии. У пациентов с ИКД выявлено статистически значимое повышение уровней ФНО- α ($p=0,048$) и ИЛ-8 ($p=0,018$) по сравнению с контрольной группой, что подтверждает наличие выраженного системного воспалительного ответа при данной инфекции, причем наиболее выраженные различия установлены для ИЛ-8, что обосновывает его использование в качестве чувствительного маркера активности воспаления. Установлена сильная корреляционная связь между уровнем I-FABP и ФНО- α ($rs=0,67$; $p<0,001$), что свидетельствует о ключевой роли ФНО- α в опосредованной деструкции кишечного эпителия при ИКД. Выявленные корреляционные связи между ИЛ-6 и токсинами *C. difficile* ($rs=0,40$ для TcdA и $rs=0,34$ для TcdB; $p<0,05$) указывают на дозозависимый характер системного воспаления: чем выше токсинообразование, тем более выражен провоспалительный ответ, при этом сильная корреляция между токсинами А и В ($rs=0,84$; $p<0,001$) подтверждает их копродукцию клинически значимыми штаммами. Прогностическая значимость изученных показателей определяется тем, что уровень ИЛ-8 выше 60–70 пг/мл позволяет выделить пациентов с высоким риском неэффективности стандартной терапии, обосновывая назначение ранней агрессивной терапии; экстремальные значения ФНО- α (до 1819 пг/мл) могут служить предиктором развития полиорганной недостаточности; а высокий уровень I-FABP ассоциирован с повышенной проницаемостью кишечного барьера и риском бактериальной транслокации, что определяет целесообразность

мониторинга данного показателя в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Таким образом, комплексное определение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и I-FABP в сыворотке крови у пациентов с ИКД в критическом состоянии позволяет объективизировать тяжесть системного воспаления, оценить глубину повреждения кишечного эпителия и стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного исхода, что обосновывает включение данных лабораторных критериев в алгоритм мониторинга пациентов отделений интенсивной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346(5):334–339. doi: 10.1056/NEJMcp011603
2. Czepliel J., Drózd M., Pituch H., et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
3. Balsells E., Shi T., Leese C., et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2019;9(1):010407. doi: 10.7189/jogh.09.010407
4. Kelly C.P., LaMont J.T. Clostridium difficile infection. *Annu Rev Med*. 1998;49:375–390. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.375
5. Kordus S.L., Thomas A.K., Lacy D.B. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(5):285–298. doi: 10.1038/s41579-021-00660-2
6. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825–834. doi: 10.1056/NEJMoa1408913
7. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
8. Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(4):452–460. doi: 10.1017/ice.2014.88
9. Crobach M.J., Planche T., Eckert C., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 4):63–81. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.010
10. Solomon K. The host immune response to Clostridium difficile infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(1):19–35. doi: 10.1177/2049936112472173
11. Madan R., Petri W.A. Jr Immune responses to Clostridium difficile infection. *Trends Mol Med*. 2012;18(11):658–666. doi: 10.1016/j.molmed.2012.09.005
12. Steine T.S. Host immune responses to Clostridium difficile infection. *Clostridium difficile: From Pathogenesis to Treatment*. 2012;85–104.
13. Stadnyk A.W. Intestinal epithelial cells as a source of inflammatory cytokines and chemokines. *Can J Gastroenterol*. 2002;16(4):241–246. doi: 10.1155/2002/941087
14. Chen S.M. The predictive value of serum interleukin-6 and -8 for the severity and prognosis of acute gastroenteritis in children. *Pediatr. Neonatol*. 2011;52(5):266–271. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.06.001
15. Mitsuyama K., Toyonaga A., Sasaki E., et al. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut*. 1995;36(1):45–49. doi: 10.1136/gut.36.1.45
16. Lin C.H., Hsieh C.C., Chen S.J., et al. The diagnostic value of serum interleukins 6 and 8 in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(1):25–29. doi: 10.1097/01.mpg.0000235764.30743.5b
17. Jones S.A., Jenkins B.J. Interleukin-6 and the intestinal epithelial barrier. *Interleukin-6: Biology and Therapeutics*. 2013;123–138.
18. Li Y., Jia Y., Cui T., et al. IL-6/STAT3 signaling pathway regulates the proliferation and damage of intestinal epithelial cells in patients with ulcerative colitis via H3K27ac. *Exp Ther Med*. 2021;22(2):890. doi: 10.3892/etm.2021.10322
19. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(11):799–809. doi: 10.1038/nri2653
20. Neurath M.F. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329–342. doi: 10.1038/nri3661
21. Kanda T., Nakatomi Y., Ishikawa H., et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a sensitive marker of intestinal ischemia. *Dig Dis Sci*. 1992;37(9):1362–1367. doi: 10.1007/BF01296004
22. Yu H. Correlation between serum inflammatory factors and prognosis in patients with severe Clostridium difficile. *J. Clin. Lab. Anal*. 2020;34(8):e23345. doi: 10.1002/jcla.23345
23. Di Bella S., Sanson G., Monticelli J., et al. Clostridioides difficile infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. *Clin microbiol rev*. 2024;37(2):e0013523. Available at: <https://doi.org/10.1128/cmr.00135-23>



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.033>



Туйчиев Л.Н., Рахматуллаева Ш.Б. ✉, Муминова М.Т., Фахриддинова Д.М.
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Клинико-лабораторные особенности течения коклюша у взрослых: роль коморбидных факторов и диагностики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Туйчиев Л.Н.; подбор пациентов в исследование и оценка результатов, оценка репрезентативности и статистическая обработка результатов – Фахриддинова Д.М.; формирование групп и анализ лабораторных данных – Муминова М.Т.; лабораторная диагностика и написание текста, интерпретация данных и редактирование – Рахматуллаева Ш.Б.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 12.01.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: Doctor_shakhnoza@mail.ru

Резюме

Введение. Коклюш у взрослых в последние годы приобретает все большую актуальность в связи с ростом заболеваемости и изменением клинической картины. Традиционно считающийся детским заболеванием, у взрослых коклюш часто протекает в стертой или атипичной форме, что значительно осложняет своевременную диагностику. Лихорадка и ринит нередко выражены слабо или отсутствуют, а клинические проявления маскируются под ОРВИ или хронический бронхит. Заболевание может сопровождаться обострением хронической патологии, в частности бронхолегочных заболеваний. Актуальность изучения коклюша у взрослых обусловлена также увеличением числа непривитых лиц и снижением коллективного иммунитета.

Цель. Описание клинико-лабораторных особенностей течения коклюша у взрослых, анализ факторов, влияющих на тяжесть заболевания и диагностики.

Материалы и методы. В период с 2017 по 2023 г. в отделение детских инфекционных болезней многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии были госпитализированы 146 детей в возрасте до 18 лет с диагнозом «коклюш». Обследованы 280 родителей детей с коклюшем.

Результаты и обсуждение. Кашель отмечался у обоих родителей в 4,6% случаев и у одного родителя – в 35% случаев. Лабораторно возбудитель выявлен у 93,1% детей, у взрослых IgM у 29,6%, ПЦР – у 41,8%. Среди взрослых 60,3% были вакцинированы, 70% случаев приходились на женщин. Часто встречались сопутствующие заболевания: ожирение (31,6%), хронический бронхит (27,3%), гипертоническая болезнь (14,5%), сахарный диабет (4,3%). Легкое течение болезни отмечено в 71,7% случаев, среднетяжелое – в 23%, стертая форма – в 5,1%. Хронический бронхит, ХОБЛ и сахарный диабет ассоциированы с достоверным повышением риска осложнений, тогда как ожирение, гипертония и аллергический ринит повышают риск тенденциозно.

Выводы. Коклюш у взрослых часто протекает атипично, что затрудняет раннюю диагностику. У 41,8% родителей детей с подтвержденным коклюшем возбудитель *Bordetella pertussis* выявлен методом ПЦР, большинство имели кашель, указывая

на внутрисемейную передачу. Хронический бронхит, ХОБЛ и сахарный диабет повышают риск осложнений, тогда как ожирение, аллергический ринит и гипертония увеличивают риск тенденциозно.

Ключевые слова: коклюш, взрослые, *Bordetella pertussis*, коморбидные заболевания, осложнения

Tuychiev L., Rakhmatullaeva Sh. ✉, Muminova M., Fakhriddinova D.
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Clinical and Laboratory Features of Whooping Cough in Adults: the Role of Comorbid Factors and Diagnostics

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Tuychiev L.; patient recruitment and results evaluation, representativeness assessment and statistical analysis of results – Fakhriddinova D.; group formation and laboratory data analysis – Muminova M.; laboratory diagnostics and writing, data interpretation and editing – Rakhmatullaeva Sh.

Funding: the study was not sponsored.

Submitted: 12.01.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: Doctor_shakhnoza@mail.ru

Abstract

Introduction. Whooping cough in adults has become increasingly important in recent years due to the increasing incidence and changing clinical presentation. Traditionally considered a childhood disease, whooping cough in adults often presents in an attenuated or atypical form, significantly complicating timely diagnosis. Fever and rhinitis are often mild or absent, and clinical manifestations are disguised as acute respiratory viral infections or chronic bronchitis. The disease may be accompanied by an exacerbation of chronic pathology, particularly bronchopulmonary diseases. The relevance of studying whooping cough in adults is also due to the increasing number of unvaccinated individuals and declining herd immunity.

Purpose. To describe the clinical and laboratory characteristics of whooping cough in adults and to analyze factors influencing disease severity and diagnosis.

Materials and methods. From 2017 to 2023, 146 children under 18 years of age with a diagnosis of whooping cough were hospitalized in the Department of Pediatric Infectious Diseases of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy. A total of 280 parents of children with whooping cough were examined.

Results. Cough was observed in 4.6% of both parents and 35% of one parent. Laboratory tests detected the pathogen in 93.1% of children, 29.6% of adults, and 41.8% of adults with IgM and PCR tests. Among adults, 60.3% were vaccinated, and 70% of cases were women. Concomitant conditions were common: obesity (31.6%), chronic bronchitis (27.3%), hypertension (14.5%), and diabetes mellitus (4.3%). Mild cases were observed in 71.7% of cases, moderate cases in 23%, and mild cases in 5.1%. Chronic bronchitis, COPD, and diabetes are associated with a significantly increased risk of complications, while obesity, hypertension, and allergic rhinitis increase the risk in a biased manner.

Conclusion. Whooping cough in adults often presents atypically, complicating early diagnosis. *Bordetella pertussis* was detected by PCR in 41.8% of parents of children with confirmed whooping cough; most had a cough, indicating family transmission. Chronic bronchitis, COPD, and diabetes increase the risk of complications, while obesity, allergic rhinitis, and hypertension increase the risk in a biased manner.

Keywords: whooping cough, adults, *Bordetella pertussis*, comorbidities, complications

■ ВВЕДЕНИЕ

Коклюш у взрослых в последние годы привлекает внимание врачей из-за увеличившейся заболеваемости и изменения клинической картины. Это заболевание, традиционно считающееся детским, может протекать у взрослых в менее выраженной форме, что затрудняет его диагностику [1].

У взрослых коклюш часто проявляется в виде продолжительного кашля, который может длиться несколько недель или даже месяцев. Однако характерные для детей приступы судорожного кашля могут быть не так выражены или отсутствовать. По данным ряда авторов, взрослые чаще имеют менее типичный для коклюша кашель без характерных удушающих приступов. Кашель может быть сухим, затяжным, особенно ночью [2, 3].

Симптомы, такие как лихорадка и ринит, могут быть слабо выраженными или отсутствовать вовсе. Часто коклюш у взрослых сопровождается обострениями хронических заболеваний, например астмы или хронического бронхита. Из-за нетипичных проявлений заболевания у взрослых коклюш часто ошибочно воспринимается как вирусная инфекция верхних дыхательных путей или хронический бронхит [4].

В отличие от детей, у которых заболевание протекает более типично, у взрослых коклюш может иметь более тяжелое течение, сопровождающееся развитием осложнений и ухудшением прогноза [5, 6].

В Узбекистане в последние годы также наблюдается увеличение заболеваемости коклюшем. Таким образом, коклюш у взрослых сегодня представляет собой важную медицинскую проблему, требующую внимательного подхода к диагностике, профилактике и лечению. На фоне этих событий возросла значимость исследования особенностей течения коклюша у взрослых, что связано с ростом числа непривитых людей и возможностью проникновения бактерии в возрастные группы, не имеющие иммунитета.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание клинико-лабораторных особенностей течения коклюша у взрослых, анализ факторов, влияющих на тяжесть заболевания и диагностику.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2017 по 2023 г. в отделение детских инфекционных болезней многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии были госпитализированы 146 детей в возрасте до 18 лет с диагнозом «коклюш». Были обследованы 280 родителей детей с коклюшем, им были разъяснены цель и задачи исследования, получено их согласие на участие в обследовании.

Диагностика заболевания проводилась на основании классификации А.Д. Швалько. Тяжесть коклюша оценивают по частоте и продолжительности кашля, признакам интоксикации, тяжести сопутствующего заболевания, развитию осложнений основного заболевания.

В работе использовался комплекс методов исследования: клинических, серологических, эпидемиологических, статистических. На каждого пациента заполнялась карта наблюдения, в которую в динамике вносились клинические и лабораторные данные.

Определение уровня антител (IgM и G) в сыворотках крови, полученных от пациентов с коклюшем, осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Также проводили молекулярно-генетическое исследование ПЦР.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel на коллективном компьютере Intel с использованием компьютерного прикладного программного обеспечения Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). Относительный риск (RR) рассчитывали с 95% доверительным интервалом. Для оценки значимости использовали χ^2 или точный критерий Фишера; уровень значимости – $p < 0,05$. Малый объем отдельных подгрупп обуславливает широкие 95% ДИ и требует осторожной интерпретации результатов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно поставленной цели нами были обследованы 280 родителей детей, госпитализированных в стационар с диагнозом «коклюш». Наблюдение показало, что в 4,6% (n=13) случаев у обоих родителей, а в 35% (n=98) случаев у одного родителя отмечался кашель. Следующим этапом исследования стало лабораторное обследование всех родителей, независимо от жалоб на кашель, на наличие возбудителя. Исследование показало, что выявляемые с помощью ИФА IgM определяются в сыворотках 93,1% обследованных детей. У взрослых IgM был выявлен лишь у 29,6%. Методом ПЦР у взрослых возбудитель был обнаружен в 41,8% случаев (n=117), в то время как на кашель предъявляли жалобы лишь 111 родителей.

Из анамнеза родителей: 60,3% были вакцинированы в детстве, а 39,6% не осведомлены о своем вакцинальном статусе. Среди родителей с диагнозом «коклюш» 70% составили матери и 30% отцы. Были проанализированы сопутствующие заболевания и вредные привычки родителей, у которых диагноз был подтвержден лабораторно (n=117). В возрастной диапазон 18–44 года попали 59,8% родителей (n=70), 45–59 лет – 35,9% (n=42), а 5 пациентов (4,27%) были в возрасте старше 60 лет.

При анализе сопутствующих заболеваний выявлено: у 27,3% родителей хронический бронхит, у 3,41% – ХОБЛ, у 14,5% – гипертоническая болезнь, у 4,27% – сахарный диабет 2-го типа, у 31,6% – ожирение, у 7,67% – аллергический ринит. Среди 35 отцов лишь 16 оказались курильщиками, и у всех этих 16 отцов был сопутствующий диагноз «хронический бронхит».

По течению болезни среди взрослых (n=117) было отмечено: легкое течение в 71,7±5,7%, среднетяжелое – в 23,0±5,3%, и в 5,1±3% случаев заболевание протекало в стертой форме.

Пациенты предъявляли жалобы на кашель – 94,8%, спастический кашель – 57,6%, повышение температуры – 23,0% (средняя температура составила 37,7±0,6 °C), рвоту – 23,0%, насморк – 16,2%, боль в груди при кашле – 13,7%. Сухой кашель



наблюдался у 75,6% пациентов, влажный – у 24,3%, репризы до 5 раз в день – у 62,3%. Ночные приступы кашля были в 18,8% случаев. Патогномоничный симптом надрыва уздечки языка и одутловатости лица не отмечался.

Клинический анализ крови являлся вариантом нормы у 20,5% заболевших, анемия наблюдалась у 29,0%, лейкоцитоз – у 16,2%, нейтрофилез – у 29,9%, лимфоцитоз – у 28,2%, моноцитоз – у 30,23%, эозинопения – у 3,67%, повышение СОЭ – у 11,63%.

Анализ влияния сопутствующих заболеваний на риск развития осложнений показал, что ряд коморбидных состояний ассоциирован с повышением вероятности осложненного течения заболевания (см. таблицу).

У пациентов с хроническим бронхитом, который был выявлен у 27,3% обследованных (n=32), осложнения развивались в виде обострения бронхита у 28,1% и пневмонии – у 9,3% пациентов. Относительный риск развития осложнений в данной группе был статистически значимо выше по сравнению с пациентами без хронического бронхита (RR=3,476; 95% ДИ 1,588–7,608; p<0,05).

Наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), выявленной у 3,41% пациентов (n=4), сопровождалось высоким риском развития пневмонии (75% случаев). Отмечалось выраженное и статистически значимое увеличение относительного риска осложнений (RR=10,594; 95% ДИ 4,414–25,423; p<0,05). Вместе с тем малый объем выборки требует осторожной интерпретации полученных данных.

У пациентов с гипертонической болезнью (14,5%; n=17) острый бронхит как осложнение регистрировался в 17,6% случаев. Относительный риск осложнений был повышен, однако статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой не выявлено (RR=1,765; 95% ДИ 0,540–5,762; p>0,05).

Сахарный диабет, выявленный у 4,27% пациентов (n=5), ассоциировался с высокой частотой развития пневмонии (40%). Относительный риск осложнений был статистически значимо повышен (RR=4,480; 95% ДИ 1,315–15,261; p<0,05), что указывает

Относительный риск развития осложнений у пациентов с сопутствующими заболеваниями Relative risk of complications in patients with comorbidities

Заболевание	Частота сопутствующих заболеваний (n=117)	Развитие осложнений	RR (95% ДИ)	P
Хронический бронхит	27,3% (n=32)	28,1% (n=9) – бронхит 9,3% (n=3) – пневмония	3,476 (1,588–7,608)	<0,05
ХОБЛ	3,41% (n=4)	75% (n=3) – пневмония	10,594 (4,414–25,423)	<0,05
Гипертоническая болезнь	14,5% (n=17)	17,64% (n=3) – острый бронхит	1,765 (0,540–5,762)	>0,05
Сахарный диабет	4,27% (n=5)	40% (n=2) – пневмония	4,480 (1,315–15,261)	<0,05
Ожирение	31,6% (n=37)	18,9% (n=7) – острый бронхит 8,1% (n=3) – пневмония	2,162 (0,986–4,741)	>0,05
Аллергический ринит	7,69% (n=9)	22,2% (n=2) – острый бронхит	2,667 (0,676–10,526)	>0,05

Примечания: RR – относительный риск; 95% ДИ – 95% доверительный интервал. При малом числе наблюдений применяли точный критерий Фишера. p<0,05 – статистически значимые различия.

на значимую роль метаболических нарушений в формировании неблагоприятного течения заболевания.

Наиболее распространенной коморбидной патологией было ожирение (31,6%; $n=37$). В данной группе осложнения развивались преимущественно в виде острого бронхита (18,9%) и пневмонии (8,1%). Отмечалась тенденция к увеличению риска осложнений ($RR=2,162$; 95% ДИ 0,986–4,741), однако статистическая значимость не была достигнута ($p>0,05$).

Аллергический ринит был зарегистрирован у 7,69% пациентов ($n=9$) и сопровождался развитием острого бронхита в 22,2% случаев. Несмотря на повышение относительного риска ($RR=2,667$; 95% ДИ 0,676–10,526), различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коклюш у взрослых нередко протекает в атипичной форме с маловыраженной симптоматикой, что затрудняет его раннюю диагностику. У 41,8% родителей детей с подтвержденным коклюшем выявлен возбудитель *Bordetella pertussis* методом ПЦР, при этом большинство инфицированных (94,8%) имели клинические проявления, главным образом кашель. Это указывает на активное внутрисемейное распространение инфекции. Возможно, взрослые члены семьи (преимущественно родители) являются ключевым резервуаром циркуляции возбудителя коклюша при стертом клиническом течении заболевания.

Статистически значимое увеличение риска развития осложнений было выявлено у пациентов с хроническим бронхитом, ХОБЛ и сахарным диабетом. При наличии ожирения, аллергического ринита и гипертонической болезни отмечалась тенденция к увеличению риска осложнений, однако без достижения статистической значимости. Полученные данные подчеркивают важность учета коморбидной патологии при оценке риска осложненного течения заболевания.

Исследование подчеркивает важность разработки новых диагностических подходов и методов лечения для улучшения исходов заболевания у взрослых.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ECDC. Surveillance Atlas of infectious diseases: whooping cough; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en>
2. Popova O., Petrova M., Borisova O., et al. Clinical features of pertussis in adults. *Therapeutic archive*. 2014;86(11):78–81.
3. De Serres G., Shadmani R., Duval B., et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000;182(1):174–179. doi: 10.1086/315648
4. Mattoo S., Cherry J.D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(2):326–382. doi: 10.1128/cmr.18.2.326-382.2005
5. Van der Zee A., Schellekens J.F.P., Mooi F.R. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(4):1005–1026. doi: 10.1128/cmr.00031-15
6. Jenkins V.A., Savic M., Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(11):2609–11. doi: 10.1080/21645515.2020.1738168

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.034>



Thuraya Jaafar Mezaal , Iqbal Ismael Salih, Zainab Jabbar Jumaa, Ayat Ahmed Ismail, Shahad Khalid Abdul Hameed, Dina Mohanad Mohammed, Zainab Talib Nema
Al Farqadein University College, Basrah, Iraq

Antibacterial Activity of *Nigella Sativa* Against Biofilm Formation and Extended-Spectrum Beta-lactamases Production in Clinical Isolates

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Thuraya Jaafar Mezaal – conceptualization, project administration, resources, software, supervision, validation, writing (original draft, writing, review & editing); Iqbal Ismael Salih – conceptualization, data curation, project administration, resources, software, writing (review & editing); Zainab Jabbar Jumaa – conceptualization, validation, visualization, writing (original draft, writing, review & editing); Ayat Ahmed Ismail – conceptualization, data curation, project administration, resources, writing (original draft, writing, review & editing); Shahad Khalid Abdul Hameed – conceptualization, data curation, validation, visualization, writing (original draft, writing, review & editing); Dina Mohanad Mohammed – conceptualization, writing (original draft, writing, review & editing); Zainab Talib Nema – conceptualization, data curation, writing (original draft, writing, review & editing).

Submitted: 02.06.2025

Accepted: 27.04.2026

Contacts: thuraya.jaafar@fu.edu.iq

Abstract

Introduction. The rise of multidrug-resistant bacteria, especially ESBL-producing Enterobacteriaceae, poses a global health threat. Biofilms enhance bacterial resistance, complicating treatment. Traditional remedies like *Nigella sativa* offer potential alternatives. This study investigates biofilm formation in ESBL isolates and evaluates the antimicrobial activity of black seed oil compared to standard antibiotics.

Materials and methods. Ninety clinical isolates were identified using the VITEK system and cultured on blood and MacConkey agar. Biofilm production was assessed with Congo red agar. *E. coli* and *K. pneumoniae* were screened for ESBL. Antibiotic susceptibility and *Nigella sativa* oil's antimicrobial activity were tested using agar-based methods.

Results. The most common pathogen was *E. coli* (32.2%), followed by *S. aureus* (24.4%) and *K. pneumoniae* (20%). Antibiotic resistance was highest in *Streptococcus* spp. (100%) and lowest in *S. epidermidis* (20%). *Nigella sativa* oil showed notable antibacterial activity, with sensitivity rates of 42.1% (*E. coli*), 39.5% (*K. pneumoniae*), and 75% (*S. aureus*).

Conclusions. The findings of this study highlight a concerning issue, as the bacteria under investigation exhibited resistance to commonly prescribed antibiotics. However, *Nigella sativa* oil extract demonstrated potent antibacterial activity against clinical human pathogens, including biofilm-producing and ESBL-producing strains. These results suggest that *Nigella sativa* (black cumin) oil extract may serve as a beneficial additive in the treatment of resistant bacterial infections.

Keywords: *Nigella sativa*, biofilm formation, ESBL-producing Enterobacteriaceae, Congo red agar, *Streptococcus*

Межаал Т. ✉, Салих И., Джумаа З., Исмаил А., Хамид Ш., Мохаммед Д., Немаа З.
Университетский колледж Аль-Фаркадейн, Басра, Ирак

Антибактериальная активность *Nigella sativa* против образования биопленок и продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия в клинических изолятах

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Межаал Т. – разработка концепции, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, надзор, валидация, написание (первоначальный вариант, написание, рецензирование и редактирование); Салих И. – разработка концепции, обработка данных, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, написание (рецензирование и редактирование); Джумаа З. – разработка концепции, валидация, визуализация, написание (первоначальный вариант, написание, рецензирование и редактирование); Исмаил А. – разработка концепции, обработка данных, администрирование проекта, ресурсы, написание (первоначальный вариант, написание, рецензирование и редактирование); Хамид Ш. – разработка концепции, обработка данных, валидация, визуализация, написание (первоначальный вариант, написание, рецензирование и редактирование); Мохаммед Д. – разработка концепции, написание (первоначальный вариант, написание, рецензирование и редактирование); Немаа З. – разработка концепции, обработка данных, написание (первоначальный вариант, написание, рецензирование и редактирование).

Подана: 02.06.2025

Принята: 27.04.2026

Контакты: thuraya.jaafar@fu.edu.iq

Резюме

Введение. Рост числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, особенно энтеробактерий, продуцирующих ESBL, представляет собой глобальную угрозу для здоровья. Биопленки усиливают бактериальную резистентность, осложняя лечение. Традиционные средства, такие как *Nigella sativa*, предлагают потенциальные альтернативы. В этом исследовании изучается образование биопленок в изолятах ESBL и оценивается антимикробная активность масла черного тмина по сравнению со стандартными антибиотиками.

Материалы и методы. Было идентифицировано девять клинических изолятов с использованием системы VITEK, которые культивировали на кровяном и агаре Мак-Конки. Образование биопленки оценивали с помощью агара с конго красным. *E. coli* и *K. pneumoniae* исследовали на наличие ESBL. Чувствительность к антибиотикам и антимикробную активность масла *Nigella sativa* тестировали с использованием агаровых методов.

Результаты. Наиболее распространенным патогеном была *E. coli* (32,2%), за ней следовали *S. aureus* (24,4%) и *K. pneumoniae* (20%). Антибиотикорезистентность была самой высокой у *Streptococcus spp.* (100%) и самой низкой у *S. epidermidis* (20%). Масло *Nigella sativa* показало выраженную антибактериальную активность с показателями чувствительности 42,1% (*E. coli*), 39,5% (*K. pneumoniae*) и 75% (*S. aureus*).

Выводы. Результаты данного исследования указывают на тревожную проблему, поскольку исследуемые бактерии продемонстрировали устойчивость к широко назначаемым антибиотикам. Однако экстракт масла *Nigella sativa* показал мощную антибактериальную активность против клинических патогенов человека, включая штаммы, образующие биопленки и продуцирующие ESBL. Эти результаты позволяют предположить, что экстракт масла *Nigella sativa* (черного тмина)

может служить полезной добавкой при лечении устойчивых бактериальных инфекций.

Ключевые слова: *Nigella sativa*, образование биопленок, энтеробактерии, продуцирующие ESBL, агар с конго красным, стрептококки

■ INTRODUCTION

The rise in bacterial resistance to existing antibiotics has intensified the search for medicinal plants as a valuable remedy for various ailments. For thousands of years, nature has served as a primary source of medicinal plants, and their use in traditional medicine is well-documented and deeply rooted in history [1]. Herbal medicines are generally less toxic, with active ingredients that can interact beneficially with other compounds [2]. In traditional medicine, many medicinal plants are utilized to treat infections that show resistance to modern drugs. One such plant is *Nigella sativa*, commonly known as black cumin. This herbaceous plant has been used for the seeds of *Nigella sativa* are known for their extensive medicinal properties and are widely incorporated in Asian and Mediterranean culinary traditions [3]. In traditional folk medicine, these seeds have been used as treatments for asthma, hypertension, diabetes, and cough. Both crude extracts and essential oils derived from the seeds exhibit antibacterial properties [4]. The rise of antibiotic resistance in pathogenic microorganisms used to treat serious infections has led to a significant increase in mortality rates. Since the introduction of antibiotics, resistance genes in both pathogenic and commensal organisms have become prevalent across various environments, such as hospitals and communities [5]. Additionally, in recent years, organisms have increasingly acquired multidrug resistance, resulting in bacteria that can cause severe, often untreatable infections [6]. Innovative alternative approaches are essential to address the growing challenge of antibiotic resistance. Developing new, effective strategies against antibiotic-resistant microorganisms can help delay resistance and serve as potent antimicrobial [7]. Pharmaceutical companies are investing in discovery programs focused on identifying novel compounds with strong antimicrobial activity [8]. There is a growing interest in exploring untapped natural sources – including plants, animals, and microorganisms – to discover a new generation of antimicrobials [9]. Among the many plants with medicinal value, *Nigella sativa* L., commonly known as black cumin or black seed, and a member of the Ranunculaceae family, is considered one of the most valuable herbs globally [10]. Black cumin seed has long been used in traditional medicine to address a broad range of health concerns.

■ MATERIALS AND METHODS

A total of 90 clinical isolates, were sourced from various infections, including urinary tract infections (UTIs), wound infection, respiratory Infections, bacteremia, skin and burn infection, Identification of the isolates was conducted based on their morphology, cultural characteristics, biochemical reactions, and antibiotic susceptibility testing using Mueller-Hinton agar with different antibiotic discs.

Congo red agar was prepared by mixing 37 g Brain heart infusion broth (HI Media), 50 g sucrose (HI Media), 0.8 g Congo red dye and 10 g agar in 1 liter water. The mixture was sterilized in an autoclave at 121 °C and 15 psi for fifteen minutes.

Antimicrobial susceptibility testing

Disc diffusion method

Pure culture colonies of 24-hour growth were suspended in a tube with 4 mL of physiological saline to get bacterial inoculums equivalent to 0.5 McFarland turbidity standards. A sterile cotton swab was dipped, rotated across the wall of the tube to avoid excess fluid, and was evenly inoculated on Mueller-Hinton agar. Antibiotic discs were placed equidistantly – at least 24 mm apart from each other and 15 mm from the edge of the Mueller – Hinton agar plate inoculated with the test isolate – to prevent overlap of inhibition zones. The discs were gently pressed onto the agar surface using sterile forceps to ensure full contact and the plates were incubated at 35–37 °C for 24 hours. After incubation, the diameter of the zone of inhibition around each disc was measured to the nearest millimeter using a manual caliper. The results were interpreted as sensitive, intermediate, or resistant based on the [11].

Phenotypic Screening for ESBL Production

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) production was initially screened using the disc diffusion method with Cefixime (CFM 5 μ g), Ceftriaxone (CTR 30 μ g), and Cefotaxime (CTX 30 μ g). A reduced zone of inhibition around these antibiotics may suggest ESBL production.

Phenotypic Confirmatory Test for ESBL Production

Isolates that tested positive in the screening were subjected to a confirmatory test using the combined disc diffusion method. Discs containing Ceftriaxone (CTR 30 μ g), Ceftriaxone/clavulanic acid (CTR/CA 30/10 μ g), Cefotaxime (CTX 30 μ g), and Cefotaxime/clavulanic acid (CTX/CA 30/10 μ g) were used. An increase of ≥ 5 mm in the inhibition zone diameter for any antibiotic in combination with clavulanic acid, compared to the antibiotic alone, was interpreted as a positive result for ESBL production.

Extraction of Oil from *N. Sativa* Seeds

The experiment was carried out in the laboratories of Al-Farqadein University College during the 2024–2025 academic year to evaluate the antibacterial effects of oil extracted from black seeds on both Gram-negative and Gram-positive bacteria, with a particular focus on beta-lactamase-producing strains. The experimental materials included black seeds (*Nigella sativa* L.) sourced from local markets in Basra. The seeds were cleaned to remove impurities, washed with distilled water, and dried in an oven at 60 °C. Once dried, they were ground using an electric mill, and a 35-gram sample was prepared for extraction.

Extraction of Active Compounds

The active compounds were extracted from the dried black seeds using an organic solvent extraction method as described by Guenther (1972) with a Soxhlet extractor, developed by Franz von Soxhlet in 1879.

Determination of Antibacterial Activity of *Nigella Sativa* L. Extract Gar Disc Diffusion Assay

Filter paper discs (Whatman, no. 3) were impregnated with 2 mL of *N. sativa*. The discs were allowed to remain at room temperature until complete diluent evaporation



then the discs loaded with natural products were placed onto the surface of the Muller Hinton agar.

Agar Well Diffusion Assay

It was used to evaluate the antimicrobial potential of the oil. Petri dishes containing 18 ml of Muller Hinton agar were inoculated with the tested microorganism using swab technique. Wells of 8 mm diameter were cut onto solidified agar media using a sterilized standard device (cork borer). 25 μ l of the oil was poured in the wells and the plates were incubated at 37 °C for 48 hours. The experiment was performed and repeated under strict aseptic conditions. The antibacterial activity of the solution was expressed in terms of the mean diameters of zone of inhibition (in mm) produced at the end of the incubation period. Antibacterial activity of *N. sativa* extracts was compared with standard antibiotics (Antibiotic: Ampicillin, Erythromycin, Amoxicillin, Ciprofloxacin, Gentamicin, Ceftazidime, Amikacin, Cefotaxime, Ceftriaxone and Cotrimoxazole).

Determination of zone of inhibition

After 24 h, antibacterial activity was determined by measurement of diameter zones of inhibition (mm) (against the test organisms) around each of the extracts and the antibiotics with a slide caliper [12].

■ RESULTS

Distribution of Isolates Across Different Sources

Clinical isolates from various sources were identified and diagnosed using VITEK before being transported to the laboratory for further testing (Table 1).

Table 1
Frequency of isolated bacteria

Bacteria	No.	%
<i>Pseudomonas</i> spp.	7	7.8
<i>S. aureus</i>	22	24.4
<i>Acinetobacter</i>	5	5.6
<i>Klebsiella</i> spp.	18	20
<i>Serratia</i>	1	1.1
<i>Streptococcus</i> spp.	3	3.3
<i>E. coli</i>	29	32.2
<i>S. epidermidis</i>	5	5.6

Table 2
Antibacterial resistance of Gram-positive bacteria

Antibiotics	Bacterial isolates			P value
	<i>Staphylococcus aureus</i> , n=20	<i>Streptococcus</i> spp., n=2	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , n=5	
Gentamycin	6 (30%)	2 (100%)	1 (20%)	0.105
Amoxicillin	13 (65%)	2 (100%)	3 (60%)	0.204
Erythromycin	5 (25%)	1 (50%)	2 (40%)	0.650
Ampicillin	12 (60%)	1 (50%)	3 (60%)	0.962
Cotrimoxazole	12 (60%)	2 (100%)	1 (40%)	0.052

Antibacterial resistance of Gram-positive and negative bacteria listed in Table 2 and 3. The distribution of ESBL producing Gram-negative isolates shown in Table 4. Biofilm-producing Gram-negative and Gram-positive bacteria listed in Table 5.

Table 3
Antibacterial resistance of Gram-negative bacteria

Antibiotics	Bacterial isolates					P value
	Pseudomonas aeruginosa, n=6	Acinetobacter	Klebsiella pneumoniae	Serratia marcescens	E. coli	
Gentamycin	3 (14.3%)	2 (9.5%)	9 (42.9%)	0 (0.0%)	7 (33.3%)	0.393
Amoxicillin	4 (12.1%)	4 (12.1%)	13 (39.4%)	0 (0.0%)	12 (36.4%)	0.158
Ciprofloxacin	3 (11.5%)	4 (15.4%)	8 (30.8%)	0 (0.0%)	11 (42.3%)	0.444
Ampicillin	4 (8.5%)	4 (8.5%)	12 (25.5%)	0 (0.0%)	27 (57.4%)	0.019
Amikacin	0 (0.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	0 (0.0%)	2 (25%)	0.259
Cefotaxime CTX	3 (10.3%)	4 (13.8%)	10 (34.5%)	0 (0.0%)	12 (41.4%)	0.464
Ceftriaxone CRR	1 (3.8%)	4 (15.4%)	8 (30.8%)	0 (0.0%)	13 (50%)	0.261
Cefepime CPM	2 (6.1%)	4 (12.1%)	10 (30.3%)	0 (0.0%)	17 (51.5%)	0.413
Ceftazidime CAZ	4 (11.8%)	4 (11.8%)	10 (29.4%)	1 (2.95)	15 (44.1%)	0.704

Table 4
Distribution of ESBL producing Gram-negative isolates

Bacterial Isolates	Antibiotics			
	Cefotaxime CTX	Ceftriaxone CRR	Cefepime CPM	Ceftazidime CAZ
Pseudomonas aeruginosa, n=7	3 (10.3%)	1 (3.8%)	2 (6.1%)	4 (11.8%)
Acinetobacter, n=5	4 (13.8%)	4 (15.4%)	4 (12.1%)	4 (11.8%)
Klebsiella pneumoniae, n=18	10 (34.5%)	8 (30.8%)	10 (30.3%)	10 (29.4%)
E. coli, n=29	12 (41.4%)	12 (41.4%)	17 (51.5%)	15 (44.1%)
P value	0.464	0.261	0.413	0.704
Zone of inhibition				
Antibiotics	Abbreviation	Resistant	intermediate	Susceptible
Ceftazidime	CAZ	≤12	13–17	≥18
Ceftriaxone	CTR	≤13	14–20	≥21
Cefotaxime	CTX	≤14	15–22	≥23
Cefepime	CPM	≤17	15–22	≥23



Morphology of biofilm producing bacteria (black Colonies)

Antibiotic Property of *N. sativa*

Nigella sativa oil extract has a significant antibacterial effect mostly toward Gram-positive and Gram-negative bacteria. Including, ESBL producing bacteria, which are regarded as a multidrug resistance bacterium was susceptible to the oil extract (Tables 6 and 7).

Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) analysis

The provided image is a Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) analysis report detailing the chemical composition of a sample.

Table 5
Biofilm-producing Gram-negative and Gram-positive bacteria

Gram-negative bacteria	Biofilm production		
	No.	%	P Value, 0.547
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n=7	1	14.3	
<i>Acinetobacter</i> , n=5	0	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n=18	5	27.8	
<i>Serratia marcescens</i> , n=1	0	0	
<i>E. coli</i> , n=29	9	31	
Total	15	25	
Gram-positive bacteria			P Value, 0.259
<i>S. aureus</i> , n=22	3	13.6	
<i>Streptococcus</i> spp., n=3	0	0	
<i>S. epidermidis</i> , n=5	2	40	
Total	5	16.7	

Table 6
Antibacterial effect of N. sativa on Gram-negative bacteria.

Gram-negative bacteria	Oil Sensitivity		
	No.	%	
Pseudomonas aeruginosa, n=7	4	10.5	P value, 0.547
Acinetobacter, n=5	2	5.3	
Klebsiella pneumoniae, n=18	15	39.5	
Serratia marcescens, n=1	1	2.6	
E. coli, n=29	16	42.1	
Total	38	100	

Table 7
Antibacterial effect of N. sativa on Gram-positive bacteria

Gram-positive bacteria	Oil Sensitivity		
	No.	%	
S. aureus, n=20	15	75	P value, 0.703
Streptococcus spp., n=2	1	5	
S. epidermidis, n=5	4	20	
Total	20	100	

Major Components

Several fatty acids, including octadecanoic acid (stearic acid), palmitoleic acid, and n-hexadecanoic acid (palmitic acid), were detected. These are commonly found in plant oils and have antimicrobial and antioxidant properties. 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z-) (linoleic acid) and 9,12,15-Octadecatatrienoic acid (alpha-linolenic acid) were also present, which are essential fatty acids with potential health benefits.

Potential Antimicrobial and Pharmacological Relevance

The presence of fatty acids like linoleic acid, palmitic acid, and stearic acid suggests that the sample may have antimicrobial and anti-inflammatory properties. The GC-MS analysis reveals that the sample contains a rich profile of bioactive fatty acids, aromatic compounds, and esters. The detected compounds suggest that the sample of a black seed oil extract, could have antimicrobial, antioxidant, and pharmaceutical applications.

■ DISCUSSION

The ability to produce biofilms offers a significant pathogenic advantage by protecting microorganisms from host immune defenses and decreasing their susceptibility to antibiotic treatment [13].

Among the various isolates collected from different hospitals, biofilm formation was observed 20 out of 90 in percentage 22.2%, highlighting the concerning scope of this issue in ESBL-producing microorganisms. Moreover, biofilm production was significantly more prevalent in E. coli (60%) compared to K. pneumoniae (33.3%). The bactericidal activity of black seed oil was assessed against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Its antimicrobial effectiveness and potency, relative to antibiotics, were evaluated by measuring inhibition zone presence and diameter. The results revealed that black seed

oil exhibited varying degrees of effectiveness against all tested bacteria, suggesting it may have multiple modes of action in inhibiting microbial growth. This activity could be attributed to the presence of bioactive phytochemical compounds.

The current study demonstrated that *E. coli* and *K. pneumoniae* were biofilm producers and most of the bacterial isolates resistant to antimicrobials were biofilm producers. Biofilms are complex communities of microbes that cling to surfaces and are enclosed in an extracellular matrix can defend against antimicrobial agents in addition to the host immune system [14]. They looked at antimicrobial resistance and the ability of each strain to form biofilms and found that MDR phenotypes were more common in bacteria that could form biofilms [15]. In addition to the fact that biofilm is made of host proteins and a mucous layer, biofilm is essential for pathogenicity because it provides the ideal environment for bacteria to grow and develop therapy resistance [16]. Biofilm formation is associated with increased drug tolerance and resistance, as well as persistent inflammation [17]. It plays a vital role in both nutrition and pharmaceuticals, particularly in treating various clinical conditions such as respiratory disorders, diarrhea, hyperglycemia, and certain types of cancer [17]. Numerous studies have highlighted the bactericidal and pharmacological properties of black seed. Research suggests that black seed oil can effectively inhibit or eliminate bacterial infections, particularly Gram-positive bacteria, and also exhibits strong anti-inflammatory effects [18].

Other study describes *Nigella sativa* as a "miracle herb" due to its rich historical and religious significance, as well as its numerous health benefits. Its oil plays a crucial role in human health, offering both curative and protective effects, including antitumor properties. Additionally, *N. sativa* is known to support digestive health, as well as kidney and liver function [19].

Previous research on the antimicrobial effects of *Nigella sativa* oil extract. The findings demonstrate that *N. sativa* oil has strong antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria, with particularly effective inhibition of *E. coli*. These results are consistent with earlier studies, confirming the antibacterial potential of *N. sativa* oil [18].

Regarding the effect of black seed oil on Gram-positive bacteria, our findings are supported by other study [20], who reported a significant antibacterial activity of *Nigella sativa* oil against pathogenic Gram-positive and negative bacteria.

In our study, GC-MS analysis of *Nigella sativa* revealed the presence of essential bioactive compounds, primarily alkaloids, forming a unique blend of organic substances with significant biological activity. The qualitative analysis confirmed that the antibacterial properties of black seed are closely linked to its chemical composition. Our findings indicate that *N. sativa* serves as a highly effective natural antibiotic against Gram-positive bacteria, aligning with the study [21]. The structural identification of these compounds was performed using mass spectrometry, which analyzed the relative abundance of molecular ion fractions in the essential oil samples of *Nigella sativa* L. Therefore, the purpose of GC-MS analysis is to accurately identify the chemical components of *Nigella sativa* oil by assessing the mass transfer of substances into the solvent. Additionally, electron ionization plays a crucial role in the routine analysis of small molecules [22]. The primary components of *N. sativa* oil comprise a diverse mixture, including compounds such as thymol, thymoquinone, and other bioactive constituents, which contribute to its medicinal properties. moquinone, p-cymene, and 4-terpineol) as the highest amount of a

chemical compound [22]. These results differ with our results because we investigate, this due to environmental factors like location and genetic makeup.

■ CONCLUSION

The bacteria under investigation exhibited resistance to commonly prescribed antibiotics. However, Nigella sativa oil extract demonstrated potent antibacterial activity against clinical human pathogens, including biofilm-producing and ESBL-producing strains. These results suggest that Nigella sativa (black cumin) oil extract may serve as a beneficial additive in the treatment of resistant bacterial infections.

■ REFERENCES

1. Rizvi SAA, Einstein GP, Tulp OL, et al. Introduction to Traditional Medicine and Their Role in Prevention and Treatment of Emerging and Re-Emerging Diseases. *Biomolecules*. 2022;12(10):1442.
2. Balkrishna A, Sharma N, Srivastava D, et al. Exploring the Safety, Efficacy and Bioactivity of Herbal Medicines: Bridging Traditional Wisdom and Modern Science in Healthcare. *Future Integrative Medicine*. 2024;3(1):35–49.
3. Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, et al. Black Cumin (Nigella sativa L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*. 2021;13(6):1784.
4. Álvarez-Martínez FJ, Barrajón-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. *Phytomedicine*. 2021;90:153626.
5. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, et al. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *J. of Med. Surg. and P. Health*. 2024;2:100081.
6. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 2021;10(10):1310.
7. Murugaiyan J, Kumar PA, Rao GS, et al. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):200.
8. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Atif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(11):1615.
9. Amaning Danquah C, Minkah PAB, Osei Duah Junior I, et al. Antimicrobial Compounds from Microorganisms. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):285.
10. Hassanien MF, Assiri AM, Alzohairy AM, Oraby HF. Health-promoting value and food applications of black cumin essential oil: an overview. *J Food Sci Technol*. 2015;52(10):6136–42.
11. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 25th ed. CLSI document M100-S25. Wayne, United State; 2015.
12. Bayot ML, Bragg BN. Antimicrobial Susceptibility Testing. [Updated 2024 May 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK539714/>.
13. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):167–93.
14. Sharma S, Mohler J, Mahajan SD, et al. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms*. 2023;11(6):1614.
15. De Brito FAE, de Freitas APP, Nascimento MS. Multidrug-Resistant Biofilms (MDR): Main Mechanisms of Tolerance and Resistance in the Food Supply Chain. *Pathogens*. 2022;11(12):1416.
16. Mirghani R, Saba T, Khaliq H, et al. Biofilms: Formation, drug resistance and alternatives to conventional approaches. *AIMS Microbiol*. 2022;8(3):239–277.
17. Ferizi R, Ramadan MF, Maxhuni Q. Black Seeds (Nigella sativa) Medical Application and Pharmaceutical Perspectives. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023;15(2):63–67.
18. Abbas M, Gururani MA, Ali A, et al. Antimicrobial Properties and Therapeutic Potential of Bioactive Compounds in Nigella sativa: A Review. *Molecules*. 2024;29(20):4914.
19. Alberts A, Moldoveanu E-T, Niculescu A-G, et al. Nigella sativa: A Comprehensive Review of Its Therapeutic Potential, Pharmacological Properties, and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(24):13410.
20. Abdallah EM. Black Seed (Nigella sativa) as antimicrobial drug: a mini-review. *Novel Approches in Drug Designing and Develop*. 2017;3(2):1–5.
21. Bakal SN, Bereswill S, Heimesaat MM. Finding Novel Antibiotic Substances from Medicinal Plants – Antimicrobial Properties of Nigella Sativa Directed against Multidrug-resistant Bacteria. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2017;7(1):92–98.
22. Mishra R, Panda AK, De Mandal S, et al. Natural anti-biofilm agents: strategies to control biofilm-forming pathogens. *Front Microbiol*. 2020;11:566325.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.035>



Марковский В.О.¹ ✉, Бонда Н.А.²

¹ Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Микробиологический пейзаж и динамика мультирезистентности в педиатрическом отделении реанимации (анализ 2021–2025 гг.)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: 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: 17.03.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: markovskiyv4@gmail.com

Резюме

Цель. Расширенный анализ микробиологического пейзажа и динамики мультирезистентности микроорганизмов в педиатрическом отделении анестезиологии и реанимации за 2021–2025 гг.

Материалы и методы. Проведено ретроспективно-проспективное одноцентровое наблюдательное исследование, включившее 2161 клинически значимый изолят микроорганизмов, выделенных у пациентов отделения реанимации за 2021–2025 гг. Методы идентификации: антимикробная чувствительность изолятов определялась методом диско-диффузии с интерпретацией результатов в соответствии с рекомендациями актуальных версий European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Для отдельных комбинаций «возбудитель – антибиотик», требующих уточнения, минимальные подавляющие концентрации (MIC, minimum inhibitory concentrations) определялись с использованием автоматизированной системы VITEK 2 Compact с последующей категоризацией S/I/R (susceptible / susceptible, increased exposure / resistant) по актуальным версиям EUCAST. Статистический анализ выполнен в среде Python.

Результаты. За 2021–2025 гг. доля мультирезистентных бактерий (MDR, multidrug-resistant, среди бактериальных изолятов) увеличилась с 42% (2021) до 58% (2025), достигая максимума – 61% – в 2024 г. (для 2025 г.: 95% доверительный интервал (ДИ) 53,9–61,8). Доля экстенсивно лекарственно-устойчивых (XDR, extensively drug-resistant) выросла с 12% (2021) до 26% (2025). Таксономическое разнообразие увеличилось: индекс Шеннона вырос с 1,77 (2021) до 2,35 (2025), индекс Симпсона – с 0,77 до 0,88; в 2025 г. доля *Candida* spp. составила 12,5%. Доля MRSA среди *S. aureus* – 32,6%. Изменение распределения типов клинических материалов по годам было статистически значимым, но с малым размером эффекта. При этом ключевые сдвиги микробного спектра 2025 г. сохранялись после контроля на тип образца, что снижает вероятность объяснения результатов исключительно case-mix. Респираторные изоляты (TR) характеризуются наибольшей резистентностью по панели. Устойчивые изменения в 2025 г. по сравнению с 2021–2024 гг.

выявлены для *K. pneumoniae*: снижение доли резистентных к цефепиму и ципрофлоксацину.

Заключение. Пятилетний мониторинг выявил высокую долю MDR и рост XDR, увеличение таксономического разнообразия и существенную нагрузку резистентности у ключевых госпитальных патогенов. Полученные данные обосновывают регулярный локальный эпиднадзор и актуализацию эмпирических схем терапии и мер инфекционного контроля на основе локальных карт резистентности.

Ключевые слова: педиатрическое отделение реанимации, мультирезистентность MDR, экстенсивная лекарственная устойчивость (XDR), микробиологический пейзаж, антимикробная резистентность

Markovsky V.¹ ✉, Bonda N.²

¹ Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The Microbiological Landscape and Multidrug Resistance Dynamics in a Pediatric Intensive Care Unit: A 2021–2025 Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: 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: 17.03.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: markovskiyv4@gmail.com

Abstract

Purpose. To conduct an extended analysis of the microbiological landscape and multidrug resistance dynamics in a pediatric intensive care unit (PICU) over the period 2021–2025.

Materials and methods. A retrospective-prospective single-center observational study was conducted, including 2,161 clinically significant microbial isolates obtained from intensive care unit (ICU) patients between 2021 and 2025. Identification and antimicrobial susceptibility testing (AST) were performed using the disk diffusion method, with results interpreted according to the current European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. For specific pathogen-antibiotic combinations requiring confirmation, minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined using the VITEK 2 Compact automated system, followed by S/I/R (susceptible / susceptible, increased exposure / resistant) categorization per EUCAST criteria. Statistical analysis was performed using Python.

Results. Between 2021 and 2025, the proportion of multidrug-resistant (MDR) bacterial isolates increased from 42% (2021) to 58% (2025), peaking at 61% in 2024 (for 2025: 95% confidence interval [CI] 53.9–61.8). The prevalence of extensively drug-resistant (XDR) strains rose from 12% (2021) to 26% (2025). Taxonomic diversity also increased: the Shannon index rose from 1.77 (2021) to 2.35 (2025), and the Simpson index increased from

0.77 to 0.88; in 2025, the proportion of *Candida* spp. was 12.5%. The prevalence of MRSA among *S. aureus* isolates was 32.6%. Although the annual distribution of clinical specimen types showed statistically significant changes, the effect size was small. Furthermore, key shifts in the microbial spectrum observed in 2025 remained consistent after adjusting for specimen type, reducing the likelihood that the results are attributable solely to case-mix. Respiratory isolates (TR) exhibited the highest resistance levels across the panel. Stable changes in 2025 compared to the 2021–2024 period was identified for *K. pneumoniae*, specifically a decrease in the proportion of isolates resistant to cefepime and ciprofloxacin.

Conclusion. Five-year monitoring revealed a high prevalence of MDR, a rise in XDR, increased taxonomic diversity, and a substantial resistance burden among key hospital pathogens. These findings underscore the necessity of regular local surveillance and the updating of empirical therapy protocols and infection control measures based on local resistance maps.

Keywords: pediatric intensive care unit; multidrug resistance MDR; extensively drug-resistant (XDR), microbiological landscape; antimicrobial resistance (AMR)

■ ВВЕДЕНИЕ

Антимикробная резистентность сегодня рассматривается как одна из ведущих угроз общественному здоровью: согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, WHO) по антибиотикорезистентности к 2023 году примерно каждая шестая лабораторно подтвержденная бактериальная инфекция в мире была вызвана бактериями, устойчивыми к антибиотикам. Медианная резистентность чаще всего встречалась при инфекциях мочевыводящих путей (примерно 1 из 3) и инфекциях кровотока (1 из 6), реже – при желудочно-кишечных (1 из 15) и урогенитальных гонорейных инфекциях (1 из 125). Наблюдается опасная динамика: ключевые грамотрицательные возбудители, такие как *E. coli*, *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp. все чаще проявляют устойчивость к антибиотикам категории «Watch» по списку AWaRe (Access, Watch, Reserve) (прежде всего к фторхинолонам и карбапенемам), а критический рост антибиотикорезистентности к препаратам резерва превышает 40–50% в ряде регионов [1]. Глобальный прогноз к 2050 г. – увеличение числа смертей (6,85–9,65 миллиона человек), связанных с антимикробной устойчивостью [2].

У пациентов в критическом состоянии назначение антибактериальной терапии требует учета ряда дополнительных ограничений, включая парез кишечника, ишемию органов, нарушения сознания, высокий риск аспирации, необходимость быстрого достижения эффективных концентраций препарата и риск лекарственных взаимодействий. Пациенты зачастую нуждаются в применении высокотехнологичных методов лечения, включая инвазивные манипуляции. Стандарт ведения тяжелых пациентов – устойчивая тенденция к обязательной катетеризации магистральных сосудов, проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ), установке уретральных катетеров и т. п. – формирует условия для беспрепятственной колонизации организма госпитальными штаммами и риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Стоит отметить, что и необоснованный отказ от таблетированных форм препаратов, которые в свою очередь не уступают

по эффективности, в пользу внутривенного введения повышает риск колонизации и инфицирования [2–4].

Анализ антибиотикорезистентности и составление «карт» чувствительности показывает значительную вариабельность между странами и учреждениями, что требует осторожности в интерпретации. Локальный микробиологический мониторинг одного учреждения, в том числе отдельно взятого отделения, показывает значительное преимущество, что становится не просто отчетной формой, а клинико-управленческим инструментом. Международная повестка формулирует эту логику предельно ясно: ВОЗ в глобальном плане действий по AMR подчеркивает укрепление надзора и оптимизацию применения антимикробных препаратов, а система GLASS (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System) развивает стандартизированный сбор и интерпретацию данных, включая отдельный фокус на инвазивных Candida-инфекциях [2, 6, 7].

Ежегодные срезы полезны, но именно пятилетний период позволяет отделить случайные колебания от устойчивых трендов и вовремя заметить смену госпитальных паттернов, когда обновления требуют не только протоколы лечения, но и вся архитектура профилактики [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить расширенный анализ микробиологического пейзажа и динамики множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрическом отделении анестезиологии и реанимации за 2021–2025 гг.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективно-проспективное одноцентровое наблюдательное исследование микробиологического пейзажа педиатрического отделения анестезиологии и реанимации за 2021–2025 гг. В анализ включены данные микробиологического мониторинга за 2021–2024 гг. ($n=1562$ изолята) и за 2025 г. ($n=599$), всего 2161 клинически значимый изолят, полученный у пациентов отделения из крови, мочи, образцов дыхательных путей, раневого отделяемого и других стерильных локусов в ходе стандартной диагностической практики. Данные за 2021–2024 гг. соответствуют ранее опубликованным результатам [8] и дополнены наблюдениями 2025 года, включенными по тем же критериям отбора и лабораторным подходам, что обеспечивает сопоставимость временных рядов. Единицей анализа являлся первый клинически значимый изолят каждого вида от пациента в пределах одного эпизода клинически значимой инфекции; повторные выделения одного и того же микроорганизма с идентичным профилем чувствительности не учитывались. Методы идентификации: антимикробная чувствительность изолятов определялась методом диско-диффузии с интерпретацией результатов в соответствии с рекомендациями EUCAST актуальной версии. Для отдельных комбинаций «возбудитель – антибиотик», требующих уточнения, минимальные подавляющие концентрации (MIC) определялись с использованием автоматизированной системы VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франция) с последующей категоризацией S/I/R по актуальным версиям EUCAST [8–12]. В статье используется термин «микробиологические изоляты» (бактерии и грибы), однако показатели антибиотикорезистентности (RBI (NS), MDR, XDR) рассчитывались только для бактериальных изолятов; грибковые изоляты

не включались в расчеты MDR/XDR и RBI (NS). Доля *Candida spp.* анализировалась отдельно как компонент микробного спектра.

Результаты чувствительности были оценены значениями диаметров зон (мм). Категории S/I/R определялись по порогам (breakpoints), внесенным в таблицы для каждого вида микроорганизмов. На основе категорий S/I/R рассчитан индекс резистентной нагрузки RBI (Resistance Burden Index) нечувствительных (NS, non-susceptible): MDR и XDR (категория XDR рассматривалась как подмножество MDR (т. е. изоляты XDR включены в долю MDR)) определяли по международным критериям как NS минимум к 1 препарату в ≥ 3 антимикробных категориях (MDR) и NS во всех, кроме ≤ 2 категорий (XDR), применимых к данному виду; NS операционально определяли как сумму категорий R и I по EUCAST. При этом для клинически ориентированного представления чувствительности в рисунках использовалась доля S + I (%), тогда как для эпидемиологического расчета RBI(NS), MDR и XDR применялось определение NS = R + I; категория I трактуется как «susceptible, increased exposure», и ее включение в NS использовалось для эпидемиологической оценки потенциальной потребности в повышенной экспозиции; *Candida spp.* исключались из анализа RBI как несопоставимые по панели.

Статистический анализ проводился в среде Python (NumPy, SciPy, Pandas, Statsmodels) и включал: расчет абсолютных и относительных частот; 95% доверительные интервалы (метод Wilson); сравнение долей – χ^2 Пирсона; анализ линейного тренда – тест Cochran – Armitage; логистическую регрессию для оценки влияния года и вида микроорганизма на вероятность MDR (расчет OR (odds ratio, отношение шансов) и 95% ДИ); индексы биоразнообразия: Shannon (H'), Simpson (1–D); коэффициент корреляции Спирмена для сопоставления распределений между годами; оценку сезонности 2025 г. методом описательной временной декомпозиции; Joinpoint-анализ. Для сравнения RBI(NS) между группами типов образцов применен критерий Kruskal – Wallis; при значимом результате выполнялись парные сравнения Mann – Whitney с поправкой Холма на множественные сравнения. Описательные показатели представлены как медиана и межквартильный размах (IQR) для RBI(NS) и как абсолютные/относительные частоты для категориальных переменных [13–17].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие характеристики микробиологического материала

В анализ включены результаты микробиологических исследований, выполненных в педиатрическом отделении анестезиологии и реанимации за период 2021–2025 гг.

Общий объем материала составил: 2161 клинически значимый изолят, в том числе: 2021–2024 гг. – 1562 изолята, 2025 г. – 599 изолятов (расширение серии наблюдений) (табл. 1). Таким образом, данные 2025 г. рассматриваются как продолжение при сохранении идентичных критериев включения и лабораторных методов [8].

Максимальный объем материала зарегистрирован в 2025 г., что отражает расширение микробиологического мониторинга и увеличение числа диагностических исследований.

Структура и динамика микробного спектра

На протяжении четырех лет сохранялась относительная стабильность общей структуры возбудителей, при этом в 2025 г. наблюдались отчетливые смещения в доминирующих группах (табл. 2).

Таблица 1
Распределение изолятов по годам
Table 1
Distribution of isolates by year

Год	Число изолятов	Доля от общей выборки
2021	399	18,5%
2022	329	15,2%
2023	441	20,4%
2024	393	18,2%
2025	599	27,7%

Таблица 2
Динамика долей выбранных индикаторных таксонов среди всех клинически значимых изолятов
ОАиР в 2021–2025 гг.
Table 2
Dynamics of selected indicator taxa among all clinically significant ICU isolates in 2021–2025

Год	K. pneumoniae	A. baumannii	P. aeruginosa	S. aureus	E. coli	Candida spp.	E. faecalis
2021	24,1%	14,8%	10,2%	9,8%	9,1%	6,1%	5,6%
2022	25,8%	16,3%	11,8%	8,9%	9,5%	5,9%	5,2%
2023	26,4%	17,5%	12,3%	8,4%	10,8%	6,7%	4,9%
2024	27,9%	18,6%	13,5%	8,1%	10,9%	6,5%	4,5%
2025	12,0%	8,2%	8,8%	18,0%	9,0%	12,5%	0,2%

Примечание: для оценки многолетней динамики микробного спектра ОАиР были выделены индикаторные таксоны, наиболее полно отражающие изменения его доминирующего ядра и появление признаков структурной перестройки. Такой формат позволяет сопоставить направленность эпидемиологических сдвигов между 2021–2025 гг., тогда как расширенная таксономическая характеристика 2025 г. представлена далее отдельно как для года наиболее выраженного структурного изменения.

Как видно из табл. 2, в 2021–2024 гг. микробный спектр ОАиР характеризовался устойчивым доминированием ограниченного круга госпитально значимых возбудителей, прежде всего K. pneumoniae и A. baumannii, при относительно стабильных долях P. aeruginosa, E. coli, Candida spp. и E. faecalis. На этом фоне доля S. aureus оставалась ниже 10%.

В 2025 г. профиль выделений изменился: доля K. pneumoniae снизилась до 12,0%, A. baumannii – до 8,2%, P. aeruginosa – до 8,8%, тогда как доля S. aureus увеличилась до 18,0%, а Candida spp. – до 12,5%. Таким образом, 2025 г. характеризовался не просто очередным колебанием частот, а выраженным структурным сдвигом микробного спектра, отражающим уменьшение вклада традиционно доминировавших грамотрицательных госпитальных патогенов и одновременное увеличение доли грамположительных и грибковых изолятов.

Выявленная перестройка согласуется с последующим ростом таксономического разнообразия, что далее подтверждается индексами Шеннона и Симпсона, а также обосновывает необходимость более детального анализа внутренней структуры выделений именно за 2025 г.

Основной эпидемиологический сдвиг: Klebsiella pneumoniae: с 24,1% до 12,0%, Acinetobacter baumannii: с 14,8% до 8,2%, Pseudomonas aeruginosa: с 10,2% до 8,8%. Наиболее выраженным изменением стало увеличение доли Staphylococcus aureus с 8,1% до 18,0%. Сопоставление структуры микроорганизмов по годам (2021–2025)



выявило статистически значимую зависимость «год × возбудитель» ($\chi^2=227,92$, $df=28$, $p<0,001$; Cramér's $V=0,162$). При сравнении 2025 г. с совокупностью 2021–2024 гг. различия были выраженными ($\chi^2=206,38$, $df=7$, $p<0,001$; Cramér's $V=0,309$). Тест Кохрана – Армитажа подтвердил направленные изменения долей отдельных возбудителей за 2021–2025 гг.: *K. pneumoniae* ($p<0,001$), *A. baumannii* ($p=0,004$), *S. aureus* ($p<0,001$), *E. faecalis* ($p<0,001$), *Candida* spp. ($p<0,001$); для *E. coli* статистически значимого тренда не выявлено ($p=0,902$).

При сравнении 2025 г. с 2021–2024 гг. отмечены снижение доли *K. pneumoniae* ($RR=0,46$; 95% ДИ 0,37–0,58; $p<0,001$), *A. baumannii* ($RR=0,49$; 0,36–0,65; $p<0,001$) и *P. aeruginosa* ($RR=0,74$; 0,55–0,99; $p=0,039$), рост доли *S. aureus* ($RR=2,06$; 1,63–2,60; $p<0,001$), *Candida* spp. ($RR=1,98$; 1,49–2,63; $p<0,001$); различий по *E. coli* не выявлено ($p=0,468$).

Пятилетний мониторинг демонстрирует переход от фазы устойчивого нарастания мультирезистентности к фазе относительной стабилизации при продолжающемся росте экстремально резистентных фенотипов (на фоне относительной стабилизации доли MDR в 2025 г. отмечается дальнейший рост доли XDR, что соответствует концепции «углубления резистентности» (deepening resistance)).

Ключевые тренды по группам возбудителей представлены на рис. 3.

График отчетливо демонстрирует двухфазный характер динамики микробного спектра. В 2021–2024 гг. наблюдалось устойчивое увеличение доли *K. pneumoniae* и *A. baumannii* – классических нозокомиальных патогенов, ассоциированных со множественной лекарственной устойчивостью.

В 2025 г. отмечено резкое снижение их доли (более чем в 2 раза) при одновременном увеличении доли *Staphylococcus aureus* до 18%. Подобное перераспределение

Таблица 3
Динамика доли MDR и XDR

Table 3
Dynamics of MDR and XDR proportions

Год	MDR, %	95% ДИ, %	XDR, %
2021	42	37,4–47,0	12
2022	48	43,6–54,3	15
2023	55	50,4–59,7	20
2024	61	56,2–65,8	24
2025	58	53,9–61,8	26

Таблица 4
Индексы таксономического разнообразия

Table 4
Taxonomic diversity indices

Год	Шеннон (H')	Симпсон (1-D)
2021	1,77	0,77
2022	2,09	0,81
2023	1,96	0,81
2024	2,09	0,82
2025	2,35	0,88

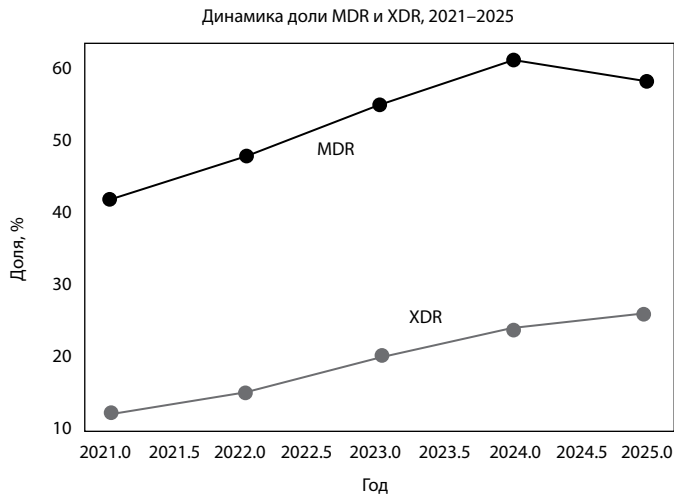


Рис. 1. Динамика MDR и XDR
Fig. 1. Dynamics of MDR and XDR

свидетельствует о структурном сдвиге микробиологического пейзажа отделения. Рост *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков может отражать изменения структуры инвазивных вмешательств (гипотеза), что требует подтверждения клиническими данными (доля катетер-ассоциированных инфекций, длительность катетеризации и т. п.).

С учетом наиболее выраженного структурного сдвига именно в 2025 г. для этого года была выполнена расширенная таксономическая раскладка, позволяющая детально охарактеризовать внутреннюю структуру микробного спектра.

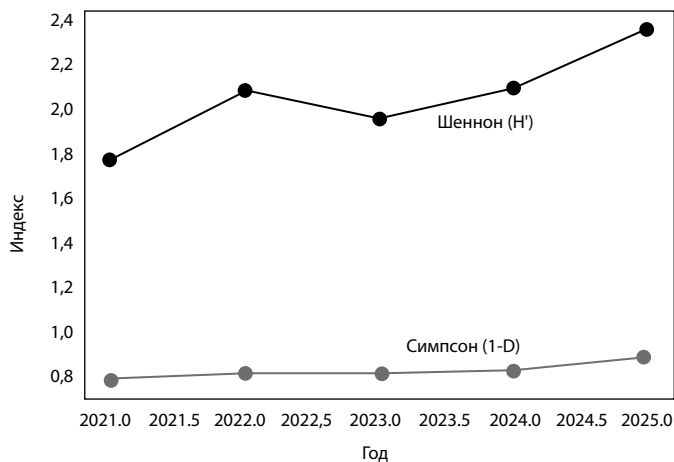


Рис. 2. Индексы таксономического разнообразия
Fig. 2. Taxonomic diversity indices

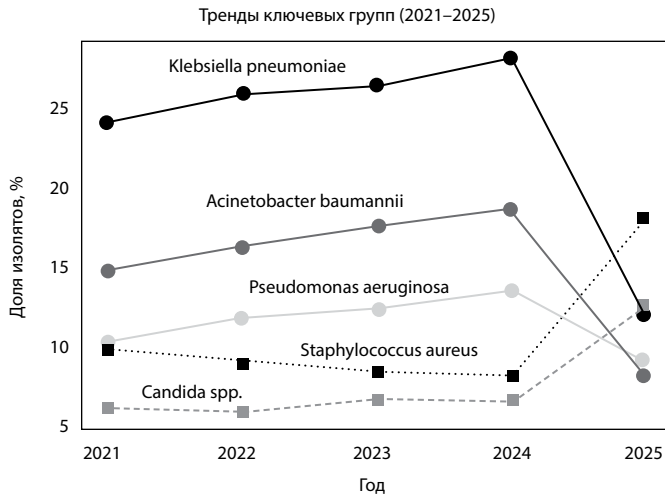


Рис. 3. Динамика долей ключевых возбудителей в 2021–2025 гг.
Fig. 3. Trends in the Proportion of Key Pathogens, 2021–2025

Топ-10 возбудителей 2025 года демонстрирует смену эпидемиологических акцентов. На первое место вышел *Staphylococcus aureus*, что существенно отличает текущую структуру от предыдущих лет [8]. Увеличение доли *Candida spp.* подчеркивает важность оценки риска инвазивных грибковых инфекций у критических пациентов. Представленные доверительные интервалы подтверждают статистическую устойчивость выявленных пропорций.

Диаграмма чувствительности отражает сохраняющуюся активность карбапенемов и аминогликозидов в отношении *Enterobacterales* при снижении чувствительности к фторхинолонам и цефалоспорином III поколения. Такое распределение подчеркивает сохраняющуюся роль β -лактамов антибиотиков (включая карбапенемы)

Таблица 5
Топ-10 возбудителей 2025 года (с 95% ДИ для долей)
Table 5

Top 10 Pathogens in 2025 (with 95% Confidence Intervals for Proportions)

Возбудитель	N	%	95% ДИ (ниж.)	95% ДИ (верх.)
<i>Staphylococcus aureus</i>	108,0	18,0	15,2	21,3
<i>Candida spp.</i>	75,0	12,5	10,1	15,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	72,0	12,0	9,7	14,9
<i>Escherichia coli</i>	54,0	9,0	7,0	11,6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	54,0	9,0	7,0	11,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53,0	8,8	6,8	11,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	49,0	8,2	6,2	10,7
<i>Proteus mirabilis</i>	20,0	3,3	2,2	5,1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	14,0	2,3	1,4	3,9
<i>Enterococcus sp.</i>	12,0	2,0	1,1	3,5

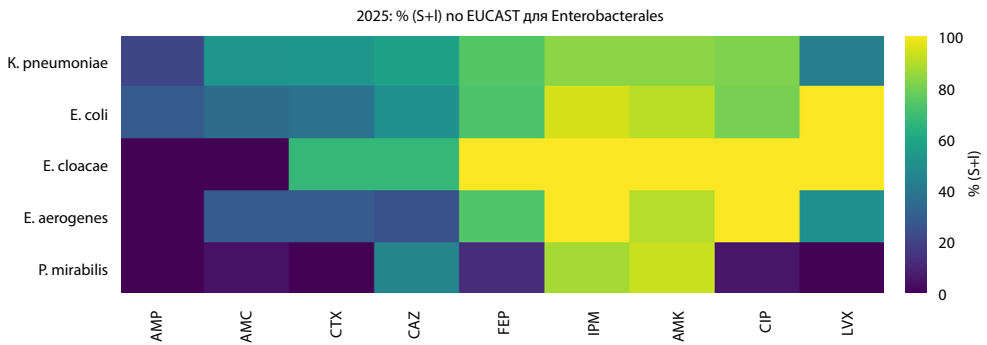


Рис. 4. 2025 г.: доля (S + I) по EUCAST (S – susceptible; I – susceptible, increased exposure) для основных Enterobacterales (%)
Fig. 4. 2025: Combined proportion of susceptible (S) and susceptible, increased exposure (I) isolates among key Enterobacterales species according to EUCAST criteria (%)

Примечания: AMP – ампициллин (Ampicillin), β-лактамный антибиотик, аминопенициллин; AMC – амоксициллин / клавулановая кислота (Amoxicillin/Clavulanic acid), защищенный аминопенициллин (ингибитор β-лактамаз); CTX – цефотаксим (Cefotaxime), цефалоспорины III поколения; CAZ – цефтазидим (Ceftazidime), цефалоспорины III поколения; FEP – цефепим (Cefepime), цефалоспорины IV поколения; IPM – имипенем (Imipenem), карбапенем; AMK – амикацин (Amikacin), аминогликозид; CIP – ципрофлоксацин (Ciprofloxacin), фторхинолон II поколения; LVX – левофлоксацин (Levofloxacin), фторхинолон III поколения (респираторный фторхинолон).

в терапии тяжелых инфекций, однако указывает на необходимость ограничения нерационального применения фторхинолонов.

В 2025 году среди изолятов *S. aureus* с доступным маркером метициллинрезистентности (FOX/OXA – cefoxitin (FOX) / oxacillin (OXA)) доля MRSA составила 32,6% (95% ДИ 24,8–42,4).

Анализ распределения MDR по видам показал выраженную межвидовую неоднородность. Максимальный уровень мультирезистентности сохранялся у *A. baumannii*, тогда как среди Enterobacterales доля MDR была существенно ниже. Среднее число устойчивых классов антибиотиков у *A. baumannii* превосходило аналогичные показатели других патогенов, что подчеркивает его ведущую роль в формировании резистентного пула отделения.

Таблица 6
MDR по ключевым возбудителям 2025 года
Table 6
MDR Prevalence Among Key Pathogens in 2025

Изолят	N изолятов	N MDR	% MDR	95% ДИ (ниж.)	95% ДИ (верх.)	Среднее число R-классов
aba	49	29	59,2	45,2	71,8	2,4
eco	54	8	14,8	7,7	26,6	1,6
kpn	72	13	18,1	10,9	28,5	1,6
pae	53	9	17,0	9,2	29,2	1,1
sau	108	16	14,8	9,3	22,7	1,5

Примечания: aba – *Acinetobacter baumannii*; eco – *Escherichia coli*; kpn – *Klebsiella pneumoniae*; pae – *Pseudomonas aeruginosa*; sau – *Staphylococcus aureus*.



Динамика резистентности ключевых возбудителей к антибактериальным препаратам: сравнение с ранее опубликованными данными

У *Acinetobacter baumannii* в 2025 г. сохранялся крайне высокий уровень резистентности к основным антибактериальным препаратам. По сравнению с 2024 г. доля резистентных к имипенему увеличилась с 74,2% (23/31) до 82,1% (32/39), что соответствует +7,9 п. п. ($p=0,426$). Резистентность к цефтазидиму снизилась с 82,1% (23/28) до 76,2% (32/42) (–5,9 п. п.; $p=0,552$). Для ципрофлоксацина отмечено увеличение с 70,0% (21/30) до 77,8% (35/45) (+7,8 п. п.; $p=0,448$), тогда как резистентность к амикацину уменьшилась с 58,8% (10/17) до 47,1% (16/34) (–11,7 п. п.; $p=0,428$). Таким образом, статистически значимых изменений по сравнению с 2024 г. не выявлено, что согласуется со стабилизацией крайне резистентного профиля данного возбудителя в 2025 г. В пятилетней динамике (2021–2025) отмечено увеличение карбапенемной резистентности с 66,7% до 82,1% ($p_{\text{trend}}=0,146$); интерпретация ограничена малым числом наблюдений в 2021 г.

У *Pseudomonas aeruginosa* в 2025 г. отмечено ухудшение профиля резистентности к ряду препаратов. Резистентность к цефтазидиму возросла с 21,1% (8/38) в 2024 г. до 56,2% (18/32) в 2025 г. (+35,1 п. п.; $p=0,0031$). Резистентность к имипенему увеличилась с 26,7% (12/45) до 40,0% (10/25) (+13,3 п. п.; $p=0,249$), к ципрофлоксацину – с 23,3% (10/43) до 37,0% (17/46) (+13,7 п. п.; $p=0,157$), к амикацину – с 5,1% (2/39) до 14,3% (6/42) (+9,2 п. п.; $p=0,150$). Статистически значимое ухудшение в сравнении с 2024 г. выявлено для цефтазидима; клиническая интерпретация требует осторожности и подтверждения на расширенной выборке с учетом множественных сравнений. В пятилетней динамике резистентность к имипенему снизилась с 50,0% до 40,0% ($p_{\text{trend}}=0,075$).

Среди *Enterobacterales* у *Klebsiella pneumoniae* в 2025 г. отмечено снижение резистентности к ряду препаратов по сравнению с 2024 г.: к имипенему – с 46,5% (33/71) до 17,5% (7/40) (–29,0 п. п.; $p=0,0022$), к амикацину – с 38,7% (29/75) до 17,5% (10/57) (–21,2 п. п.; $p=0,0118$), к ципрофлоксацину – с 51,7% (45/87) до 19,3% (11/57) (–32,4 п. п.; $p<0,001$). Резистентность к цефтазидиму снизилась с 60,3% до 42,9% ($p=0,071$), а к цефотаксиму – с 54,9% до 47,4% ($p=0,369$); эти изменения статистически значимыми не были. В пятилетней динамике отмечено снижение резистентности к цефтазидиму с 72,7% до 42,9% ($p_{\text{trend}}=0,008$). Примечание: в основном анализе статьи (2025 vs 2021–2024 pooled) статистически устойчивые эффекты после строгой Holm-коррекции сохранялись для *K. pneumoniae* по отдельным препаратам (в частности, цефепим/ципрофлоксацин).

У *Escherichia coli* в 2025 г. выявлено увеличение резистентности к цефотаксиму с 33,3% (9/27) в 2024 г. до 62,5% (25/40) в 2025 г. (+29,2 п. п.; $p=0,0258$). Резистентность к имипенему увеличилась с 0% до 6,7% ($p=0,239$), к ципрофлоксацину – с 16,0% до 20,5% ($p=0,645$), к амикацину – с 3,7% до 10,5% ($p=0,314$); статистически значимых изменений для этих препаратов не выявлено. В пятилетней динамике резистентность к цефотаксиму увеличилась с 46,3% до 62,5% ($p_{\text{trend}}=0,747$), однако интерпретация ограничена изменчивостью количества протестированных по годам.

Биномиальные GLM-модели (логистическая регрессия на агрегатах R/n) для *K. pneumoniae* по препаратам, значимым в первичном анализе: *K. pneumoniae* – Cefepime: OR/год = 0,65, $p=0,00064$; *K. pneumoniae* – Ciprofloxacin: OR/год = 0,82, $p=0,00647$.

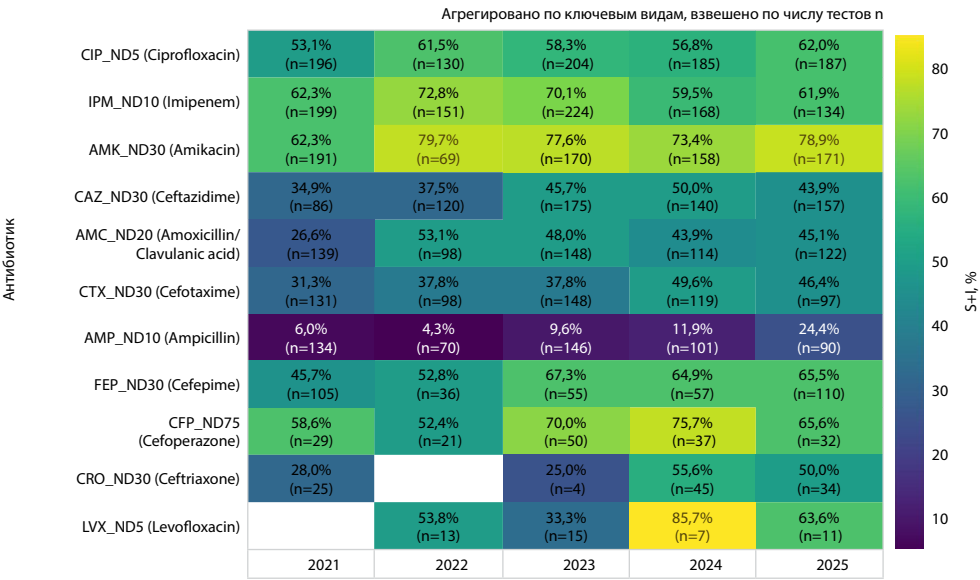


Рис. 5. Тренд чувствительности (S + I, %) по антибиотикам (2021–2025)
Fig. 5. Susceptibility trends (S + I, %) across antibiotics (2021–2025)

Примечание: значения агрегированы по ключевым видам и взвешены по числу тестов n; в ячейках указаны S + I (%) и n.

В пятилетнем периоде уровень MRSA оставался относительно стабильным (32,5% в 2021–2024 гг. и 32,6% в 2025 г.; +0.1 п. н.), что свидетельствует об устойчивой циркуляции данного фенотипа. Метициллинрезистентность оценивали по FOX/OXA: тест выполнен у n=89 из N=108 изолятов *S. aureus* (82,4%); доля MRSA составила 32,6% (29/89).

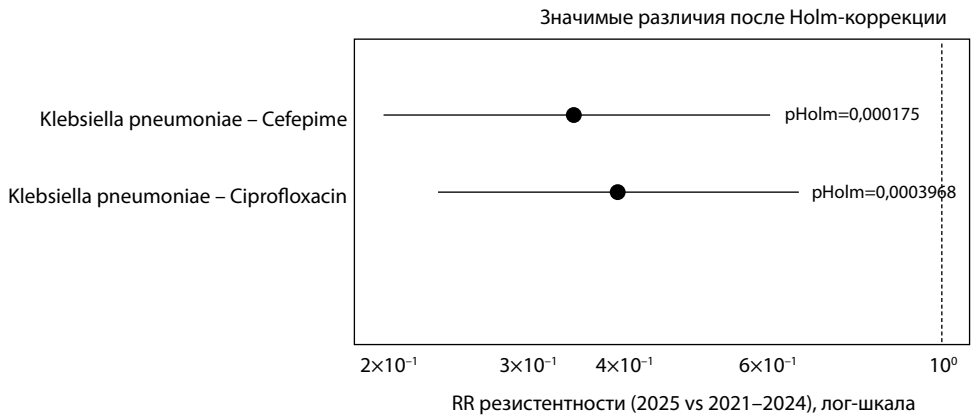


Рис. 6. Значимые различия (RR резистентности) при сравнении 2025 vs 2021–2024 после Holm-коррекции
Fig. 6. Significant differences (Resistance RR) for 2025 vs 2021–2024 following Holm correction

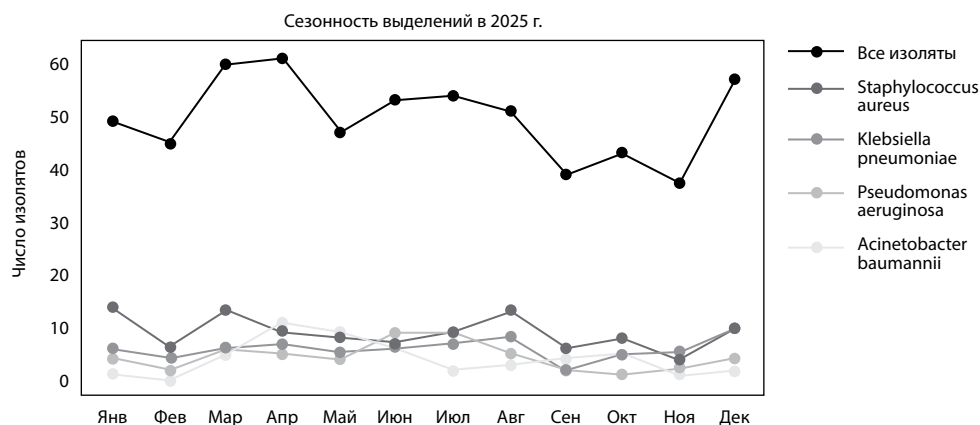


Рис. 7. 2025 г.: ежемесячное распределение изолятов (все возбудители и ключевые патогены)
Fig. 7. 2025: Monthly Distribution of Isolates (All Pathogens and Key Species)

Сезонность выделений микроорганизмов за 2025 год представлена на рис. 7.

Помесячный анализ не выявил выраженных эпидемиологических всплесков, однако отмечаются умеренные колебания общего числа изолятов. Выраженных пиков не наблюдалось; данные не указывают на очевидные всплески, однако их исключение требует эпидемиологического контроля и при необходимости типирования штаммов. Вместе с тем сезонные вариации могут отражать изменение госпитализационной структуры пациентов и интенсивности диагностического поиска.

Joinpoint-анализ динамики MDR выявил изменение наклона временного тренда. До 2024 г. OR тренда на 1 год составил 1,291, после перелома (2025) – 0,877. Коэффициент изменения наклона соответствовал $OR=0,680$; p для изменения наклона – 0,004. Анализ точек перелома (Joinpoint regression) проводился как эксплораторный метод для выявления возможных изменений тенденций во временном ряду 2021–2025 гг. Учитывая ограниченное число временных точек (минимально 5), результаты анализа интерпретировались с осторожностью и использовались преимущественно для описания направленности трендов, а не для установления причинно-следственных связей.

Case-mix по типам образцов (2021–2025)

Распределение типов образцов изменялось по годам ($\chi^2(12)=31,73$; $p=0,0015$), однако размер эффекта был малым (Cramér's $V=0,07$). Сравнение 2025 г. с 2021–2024 гг. также выявило различия в структуре материалов ($p=0,037$) с малым эффектом ($V=0,063$). Контроль на тип образца. Существенный сдвиг микробного спектра сохранялся при стратификации по типу образца: для дыхательных материалов $p<0,001$ ($V\approx 0,21$), для мочи $p<0,001$, для ран/прочих $p=0,0011$; для крови статистической мощности было недостаточно. При сравнении 2025 г. с 2021–2024 гг. с поправкой на тип образца (Cochran – Mantel – Haenszel) сохранялись ассоциации для *K. pneumoniae* ($p<0,001$), *A. baumannii* ($p<0,001$), *P. aeruginosa* ($p=0,008$) и *S. aureus* ($p<0,001$), что указывает: наблюдаемый сдвиг структуры возбудителей не объясняется только изменением case-mix.

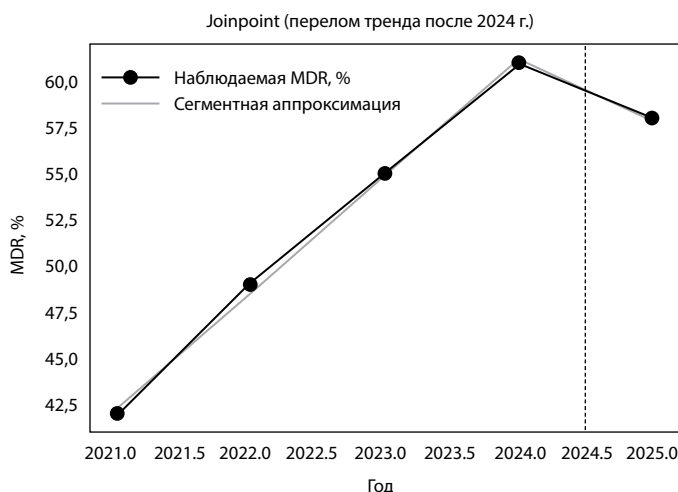


Рис. 8. Joinpoint-анализ динамики MDR (перелом после 2024 года)
Fig. 8. Joinpoint Analysis of MDR Trends (Inflection After 2024)

RBI(NS) по типам образцов

В 2025 г. тип образца статистически ассоциирован с уровнем интегральной резистентностной нагрузки (Kruskal – Wallis $H=23,80$; $p<0,001$; $\eta^2=0,042$). Наибольшая медиана RBI(NS) зафиксирована в группе TR (91,7%), что отличает данный локус от NP и TA ($p<0,05$).

Медиана RBI(NS) по ключевым возбудителям: *A. baumannii* остается главным «резистентностным ядром» (88,0%), *K. pneumoniae* – 72,0%, *E. coli* – 61,0%, *P. aeruginosa* – 54,0%, *S. aureus* – 32,6%.

Ограничения исследования

Работа базируется на анализе единой микробиологической базы педиатрического ОАиР за пятилетний период (2021–2025 гг.). Использование стандартизованных протоколов EUCAST и значительный объем выборки обеспечили методологическую однородность данных. Несмотря на колебания диагностической активности в разные годы, принятый единый подход к интерпретации результатов позволяет рассматривать полученные тренды как объективное отражение динамики антибиотикорезистентности в условиях данного стационара. Деконцентрация клонального давления и трансформация микробного сообщества остаются гипотетическими (отсутствует молекулярное типирование).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пятилетний анализ микробиологического мониторинга педиатрического отделения реанимации выявил взаимосвязанные, но разнонаправленные процессы: поступательное нарастание доли MDR в 2021–2024 гг., структурную перестройку микробного спектра клинических изолятов в 2025 г. и рост доли XDR [3].

Представленная интегральная клинико-эпидемиологическая модель отражает каскадный характер эволюции антимикробной резистентности в условиях отделения



Рис. 9. Интегральная клинико-эпидемиологическая модель эволюции антимикробной резистентности

Fig. 9. Integrated clinico-epidemiological model of antimicrobial resistance (AMR) evolution in the intensive care unit

реанимации, где селективное давление антибиотикотерапии, инвазивных вмешательств, длительной госпитализации и возрастных факторов пациента приводит к накоплению мультирезистентных штаммов с последующим структурным переломом микробного спектра и формированием пула экстремально резистентных микроорганизмов. Подобная последовательность соответствует концепции «углубления резистентности», при которой стабилизация уровня MDR сопровождается ростом XDR и формированием устойчивого эпидемиологического резервуара, поддерживающего циркуляцию штаммов внутри стационара [18].

Особое значение имеет выявленный в 2025 г. сдвиг микробиологической структуры. Снижение доли *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* при одновременном росте *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.* может свидетельствовать о деконцентрации клонального давления. В литературе описано, что доминирование ограниченного числа MDR-клонов часто сопровождается снижением общего таксономического разнообразия; напротив, расширение спектра микроорганизмов может отражать уменьшение селекции в пользу отдельных устойчивых линий [19].

Рост доли *Candida spp.* до 12,5% соответствует наблюдениям, согласно которым доля грибковых инфекций в ICU может достигать 8–15%, особенно при высокой

частоте инвазивных устройств и длительной антибактериальной терапии. В педиатрической практике риск инвазивного кандидоза дополнительно связан с возрастом, длительностью катетеризации и парентеральным питанием. Следовательно, выявленный рост требует не только эпидемиологической интерпретации, но и клинического переосмысления алгоритмов ранней диагностики [19].

Доля MRSA (32,6%) также укладывается в международный диапазон для стационарных отделений (20–40%), однако ее клиническая значимость определяется не абсолютным значением, а контекстом эмпирической терапии. При частоте MRSA выше 30% большинство рекомендаций предполагают необходимость включения анти-MRSA-покрытия при подозрении на тяжелую катетер-ассоциированную инфекцию [20].

Joinpoint-анализ продемонстрировал статистически значимое изменение наклона тренда MDR после 2024 года. Несмотря на ограниченное число временных точек, выявленный сдвиг количественно подтверждает переход от фазы устойчивого нарастания к фазе относительной стабилизации. Следует подчеркнуть, что интерпретация «перелома» требует осторожности и дальнейшего подтверждения в последующих годах наблюдения.

Увеличение индексов Шеннона и Симпсона отражает рост таксономического разнообразия. В экологической интерпретации это может означать снижение доминирования отдельных высокоадаптированных госпитальных клонов. Подобная трансформация микробного сообщества потенциально связана с изменениями антибактериальной политики, усилением инфекционного контроля или изменением профиля госпитализируемых пациентов.

Полученные данные поддерживают локус-ориентированный подход: при респираторных образцах фиксируется более высокая резистентностная нагрузка (RBI(NS)), что делает неоптимальным прямой перенос «средних по отделению» показателей на все клинические синдромы. Следовательно, эмпирические схемы целесообразно стратифицировать по локусу, а последующую дэскалацию выполнять максимально рано после получения результата посева [20].

Таким образом, пятилетний мониторинг позволяет рассматривать микробиологический пейзаж отделения как динамическую систему, чувствительную к терапевтическим и организационным воздействиям. Локальный эпидемиологический анализ становится не только инструментом отчетности, но и механизмом стратегического управления антимикробной политикой.

■ ВЫВОДЫ

1. За период 2021–2025 гг. проанализирован 2161 клинически значимый изолят, при этом наибольший объем микробиологического материала получен в 2025 г. – 599 изолятов (27,7% всей выборки), что отражает расширение мониторинга в отделении.
2. В 2021–2024 гг. микробиологический пейзаж характеризовался доминированием грамотрицательных госпитальных патогенов: доля *Klebsiella pneumoniae* увеличилась с 24,1% до 27,9%, *Acinetobacter baumannii* – с 14,8% до 18,6%. В 2025 г. отмечено резкое снижение их доли до 12,0% и 8,2% соответственно при одновременном росте *Staphylococcus aureus* до 18,0%.

3. *Acinetobacter baumannii* характеризуется наибольшей долей MDR среди ключевых возбудителей (59,2%; 95% ДИ 45,2–71,8), что требует прицельных мер инфекционного контроля.
4. Таксономическое разнообразие структуры изолятов существенно возросло: рост индекса Шеннона с 1,77 до 2,35 и индекса Симпсона с 0,77 до 0,88.
5. Доля мультирезистентных микроорганизмов (среди бактериальных изолятов) последовательно увеличивалась с 42% в 2021 г. до 61% в 2024 г., в 2025 г. – 58%, что свидетельствует об относительной стабилизации показателя MDR. Доля экстремально резистентных штаммов (XDR) увеличилась с 12% (2021 год) до 26% (2025 год).
6. В расширенном анализе изолятов *S. aureus* с доступным фенотипическим маркером метициллинрезистентности (FOX/OXA) доля MRSA в ретроспективной серии 2021–2024 гг. составила 32,5%, а в 2025 г. – 32,6%, что указывает на относительную стабильность данного фенотипа в сопоставимых тестируемых подгруппах.
7. Увеличение доли *Candida* требует более точной оценки риска инвазивного кандидоза и своевременной диагностики, чтобы эмпирическая терапия оставалась одновременно достаточной и контролируемой.
8. Joinpoint-анализ выявил статистически значимое изменение траектории показателя MDR после 2024 года, что позволяет рассматривать 2025 год как этап относительной стабилизации резистентности в ОАиР/ОРИТ. Полученные результаты подчеркивают значение непрерывного локального микробиологического мониторинга как ключевого инструмента клинического управления и обоснования антимикробной политики. Пятилетний период наблюдения позволил выявить устойчивые тенденции и эпидемиологические точки перелома, которые остаются недоступными при краткосрочных исследованиях.
9. Изменение распределения типов клинических материалов по годам было статистически значимым, но с малым размером эффекта. При этом ключевые сдвиги микробного спектра 2025 г. сохранялись после контроля на тип образца, что снижает вероятность объяснения результатов исключительно case-mix.
10. В 2025 г. локус-ориентированный риск резистентности RBI(NS) значимо различается между типами образцов (Kruskal – Wallis, $p < 0,001$). Респираторные изоляты (TR) характеризуются наибольшей резистентностью по панели, что поддерживает необходимость наиболее строгого stewardship и максимально ранней деэскалации/таргетинга после результатов посева именно в этой клинической группе. Использование RBI(NS) как дополнительной метрики позволяет количественно описывать «резистентностную нагрузку», дополняя бинарный MDR.
11. При анализе антибиотикочувствительности с контролем множественных сравнений (Holm) статистически устойчивые изменения в 2025 г. по сравнению с 2021–2024 гг. выявлены для *K. pneumoniae*: снижение доли резистентных к цефепиму, ципрофлоксацину. По остальным видам и антибиотикам наблюдаемые колебания показателей не сохраняли статистической значимости после строгой коррекции и требуют осторожной интерпретации.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*. Geneva: World Health Organization, 2025:114 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116337> (accessed 19.02.2026).
2. Naghavi M., Liu A.Y., Anderson J.H. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*. 2024;404, iss. 10459:1199–1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
3. Luo T., Maimaiti W., Lyu Z. Antimicrobial Resistance Patterns and Epidemiological Distribution of Pathogenic Bacteria in the Pediatric Intensive Care Unit at Beijing Children's Hospital: A Decade-Long Retrospective Analysis (2014–2023). *Infection and Drug Resistance*. 2025;18:6835–6850. doi: 10.2147/IDR.S571466
4. Landersdorfer C.B., Gwee A., Nation R.L. Clinical pharmacological considerations in an early intravenous to oral antibiotic switch: are barriers real or simply perceived? *Clin. Microbiol. Infect.* 2023;29(9):1120–1125. doi: 10.1016/j.cmi.2023.04.009
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Healthcare associated infections acquired in intensive care units. Annual Epidemiological Report for 2021*. Stockholm: ECDC, 2024. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual-0> (accessed 19.02.2026).
6. Alenzi S.L.O., Alharthi A.H., Alnefaie R.A. et al. The Global Epidemiology of Antimicrobial Resistance: Trends, Determinants, and Public Health Implications. *Cureus*. 2026; vol. 18, iss. 1:e100784. doi: 10.7759/cureus.100784
7. Ho C.S., Wong C.T.H., Aung T.T. et al. Antimicrobial resistance: a concise update. *Lancet Microbe*. 2025;6, iss. 1:100947. doi: 10.1016/j.lanmic.2024.07.010
8. 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, iss. 4:483–493. doi: 10.34883/PI.2025.14.4.037 (in Russian)
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Clinical Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 15.0*. 2025. EUCAST, 2025. Available at: <https://www.eucast.org> (accessed 19.02.2026).
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *EUCAST Guidance Documents on Antimicrobial Susceptibility Testing*. EUCAST, 2024–2025. Available at: <https://www.eucast.org> (accessed 19.02.2026).
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Rationale Documents for Clinical Breakpoints and ECOFFs*. EUCAST, 2024. Available at: <https://www.eucast.org> (accessed 19.02.2026).
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing*. EUCAST/WHO, 2024. Available at: <https://www.eucast.org> (accessed 19.02.2026).
13. Harris C.R., Millman K.J., van der Walt S.J. et al. Array programming with NumPy. *Nature*. 2020;585:357–362. doi: 10.1038/s41586-020-2649-2
14. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E. et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods*. 2020;17:261–272. doi: 10.1038/s41592-019-0686-2
15. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python. *Proceedings of the 9th Python in Science Conference (SciPy 2010)*. Austin, Texas. 2010:56–61. doi: 10.25080/Majora-92bf1922-00a
16. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A. et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*. 2011;12:2825–2830.
17. Seabold S., Perktold J. Statsmodels: Econometric and Statistical Modeling with Python. *Proceedings of the 9th Python in Science Conference (SciPy 2010)*. Austin, Texas. 2010:92–96. doi: 10.25080/Majora-92bf1922-011
18. Holmes A.H., Moore L.S.P., Sundsfjord A. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*. 2016;387, iss. 10014:176–187. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0
19. Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C. et al. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26
20. Turner N.A., Sharma-Kuinkel B.K., Maskarinec S.A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17:203–218. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.036>
УДК 61.616.9-616.98



Рустамова Л.И.¹ ✉, Кулиева З.М.², Мухтаров М.М.³, Эйвазов Т.Г.², Фатуллаева С.Ф.³,
Фейзуллаева Н.Н.², Мамедова В.Г.¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинской профилактики
имени В.Ю. Ахундова, Баку, Азербайджан

² Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
имени А. Алиева, Баку, Азербайджан

³ Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Этиология и эпидемиология вирусных кишечных инфекций в г. Баку

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 01.12.2025

Принята: 11.05.2026

Контакты: lala.rustamova.1967@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время острые кишечные инфекции (ОКИ) вирусной этиологии приобретают все большую актуальность для практической медицины. Также отмечается отчетливая тенденция к изменению этиологического спектра возбудителей, вызывающих ОКИ вирусной этиологии у детей.

По официальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире регистрируется 1,7 миллиарда диарейных пациентов, из них 4 миллиона погибают, и 60–70% умерших составляют дети до 14 лет. В России ОКИ традиционно остаются на высоком уровне и среди всех инфекционных заболеваний стабильно занимают 3–4-е место [2, 3].

Среди возбудителей ОКИ небактериальной природы этиологическими агентами наиболее часто считаются вирусы. Причиной острых диарей у детей являются энтеро-, адено-, рота-, астро-, корона- и калицивирусы.

Цель. Охарактеризовать этиологическую структуру и эпидемиологические особенности вирусных кишечных инфекций у детей в г. Баку.

Материалы и методы. Работа выполнялась в 2018–2020 гг. на базе Научно-исследовательского института медицинской профилактики им. В.Ю. Ахундова Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики. Под нашим наблюдением находилось 411 пациентов в возрасте от 0 месяцев до 18 лет с диагнозом «кишечная инфекция неясной этиологии», поступивших в различные детские клиники г. Баку. Фекальные пробы детского контингента были обследованы на наличие некоторых кишечных вирусов: ротавирусов, аденовирусов и астровирусов – с применением серологического метода. В 2018 г. было исследовано 59 проб (14,4%), с января по октябрь 2019 г. – 293 пробы (71,3%) и в феврале – марте 2020 г. – 59 проб (14,4%).

Возрастная структура обследованных детей была следующей: до 1 года – 93 ребенка (22,6%), 1–3 года – 129 детей (31,4%), 3–7 лет – 98 детей (23,8%), старше 7 лет – 91 ребенок (22,1%). Среди всех обследованных детей мальчики составляли 219 человек (53,3%), девочки – 192 человека (46,7%).

Проведено исследование частоты встречаемости, возрастных, половых особенностей, внутригодовой динамики, помесечной выявляемости и сезонности вышеотмеченных вирусных кишечных инфекций.

Для обнаружения антигенов ротавируса группы А, аденовирусов 40–41-го серотипов и астровируса человека методом иммуноферментного анализа использовали тест-систему, основанную на твердофазном сэндвич-варианте.

При изучении эпидемиологических особенностей вирусных кишечных инфекций были использованы описательно-оценочные, аналитические эпидемиологические и статистические методы исследования.

Результаты. Установлено, что максимальная частота встречаемости аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов) составляет $36,7 \pm 4,9\%$ в группе детей 3–7 лет. Аденовирусная кишечная инфекция (40–41-го серотипов) у мальчиков выявлялась в $32,9 \pm 3,2\%$ случаев, у девочек – в $25,0 \pm 3,2\%$. Максимальный уровень выявляемости аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов) приходился на летний сезон – $34,5 \pm 6,4\%$, минимальный уровень выявляемости – на осенний сезон ($24,4 \pm 6,7\%$). Эпидемический процесс состоял из 2 средних и 2 высокоамплитудных эпидемических циклов с демонстрацией нестабильной тенденции с резким подъемом и резким спадом заболеваемости при аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов). Наблюдается максимальный уровень выявляемости астровирусной кишечной инфекции человека в возрастной группе 1–3 года – $41,9 \pm 4,3\%$. Частота обнаружения астровирусной кишечной инфекции среди мальчиков была высокой ($32,4 \pm 3,2\%$) по сравнению с девочками ($24,5 \pm 3,1\%$). Астровирусная кишечная инфекция больше наблюдалась в зимний сезон ($31,5 \pm 4,1\%$), меньше в осенний сезон. Эпидемический процесс при астровирусной кишечной инфекции человека состоит из регистрируемых периодически в течение года во всех сезонах 2 малых, 3 средних и одного высокоамплитудного циклов с эпидемическим подъемом и спадом заболеваемости.

Среди обследованного детского контингента у 180 человек (43,8%) кишечные вирусы не обнаружены, у 231 пациента были идентифицированы различные кишечные вирусы (56,2%). В общем моновирусная кишечная инфекция отмечалась у 134 детей (32,6%), смешанная вирусная кишечная инфекция – у 97 детей (23,6%).

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, кишечные вирусы, ротавирус, аденовирус, астровирус, эпидемический процесс

Rustamova L.¹ ✉, Kuliyeva Z.², Mukhtarov M.³, Eyvazov T.², Fatullayeva S.³,
Feyzullaeva N.², Mamedova V.¹

¹ Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis named after V.Y. Akhundov, Baku, Azerbaijan

² Azerbaijan State Advanced Medical Training Institute named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

³ Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Etiology and Epidemiology of Viral Intestinal Infections in Baku

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 01.12.2025

Accepted: 11.05.2026

Contacts: lala.rustamova.1967@mail.ru

Abstract

Introduction. Acute intestinal infections (All) of viral etiology are currently becoming increasingly important for practical medicine. A clear trend toward a shift in the etiologic spectrum of pathogens causing All of viral etiology in children has also been noted. According to official data from the World Health Organization (WHO), 1.7 billion cases of diarrhea are registered annually worldwide, 4 million of which die, and 60–70% of these deaths are among children under 14 years of age. In Russia, acute intestinal infections (All) traditionally remain at a high level and consistently rank 3rd–4th among all infectious diseases.

Among the causative agents of acute nonbacterial intestinal infections, viruses are most often considered the etiologic agents. Enteroviruses, adenoviruses, rotaviruses, astroviruses, coronavirus viruses, and caliciviruses are known to cause acute diarrhea in children.

Purpose. To characterize the etiologic structure and epidemiological characteristics of viral intestinal infections in children in Baku.

Materials and methods. The study was conducted from 2018 to 2020 at the V.Yu. Akhundov Research Institute of Medical Prevention, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan. We observed 411 patients aged 0 months to 18 years with a diagnosis of "intestinal infection of unknown etiology" admitted to various children's clinics in Baku. Fecal samples from the children were tested for certain intestinal viruses – rotaviruses, adenoviruses, and astroviruses – using serological methods. In 2018, 59 samples (14.4%) were tested, from January to October 2019 – 293 samples (71.3%), and in February – March 2020 – 59 samples (14.4%).

The age distribution of the children examined was as follows: 93 children under 1 year old (22.6%); 129 children aged 1–3 years (31.4%); 98 children aged 3–7 years (23.8%); and 91 children over 7 years old (22.1%). Of all the pediatric patients examined, 219 were boys (53.3%) and 192 were girls (46.7%).

A study was conducted to determine the incidence, age and gender characteristics, intra-annual dynamics, monthly detection rates, and seasonality of the above-mentioned viral

intestinal infections. To detect rotavirus group A, adenovirus serotypes 40/41, and human astrovirus antigens by enzyme-linked immunosorbent assay, a test system based on a solid-phase "sandwich" variant (R-Biopharm, RIDASCREEN, Germany) was used.

Descriptive, evaluative, and analytical epidemiological and statistical research methods were used to study the epidemiological characteristics of viral intestinal infections.

Results. It was established that the maximum incidence of adenovirus intestinal infection (40/41 serotypes) was $36.7 \pm 4.9\%$ in the group of children aged 3–7 years. Adenovirus intestinal infection (40–41 serotypes) was detected in $32.9 \pm 3.2\%$ of cases in boys, and in $25.0 \pm 3.2\%$ in girls. The highest incidence of adenovirus intestinal infection (40–41 serotypes) was observed in the summer – $34.5 \pm 6.4\%$, while the lowest incidence was observed in the fall – $24.4 \pm 6.7\%$. The epidemic process consisted of two medium- and two high-amplitude epidemic cycles, demonstrating an unstable trend with a sharp rise and a sharp decline in the incidence of adenovirus intestinal infection (40–41 serotypes). The highest incidence of astrovirus intestinal infection in humans was observed in the 1–3-year age group – $41.9 \pm 4.3\%$. The incidence of astrovirus intestinal infection was high among boys ($32.4 \pm 3.2\%$) compared to girls ($24.5 \pm 3.1\%$). Astrovirus intestinal infection was more frequently observed in the winter ($31.5 \pm 4.1\%$) and less frequently in the fall. The epidemic process of astrovirus intestinal infection in humans consists of two small, three medium, and one high-amplitude cycles, with epidemic increases and decreases in incidence, recorded periodically throughout the year in all seasons.

Among the examined children, intestinal viruses were not detected in 180 (43.8%) patients, while various intestinal viruses were identified in 231 patients (56.2%). Overall, monoviral intestinal infection was observed in 134 children (32.6%), and mixed viral intestinal infection was observed in 97 children (23.6%).

Keywords: acute intestinal infections, intestinal viruses, rotavirus, adenovirus, astrovirus, epidemic process

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острые кишечные инфекции (ОКИ) вирусной этиологии приобретают все большую актуальность для практической медицины [4, 5, 12]. Также отмечается отчетливая тенденция к изменению этиологического спектра возбудителей, вызывающих ОКИ вирусной этиологии у детей [7, 9, 11, 13, 15].

По официальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире регистрируется 1,7 миллиарда диарейных пациентов, из них 4 миллиона погибают, и 60–70% умерших составляют дети до 14 лет [1]. В России ОКИ традиционно остаются на высоком уровне и среди всех инфекционных заболеваний стабильно занимают 3–4-е место [2, 3].

Среди возбудителей ОКИ небактериальной природы этиологическими агентами наиболее часто считаются вирусы. Причиной острых диарей у детей являются энтеро-, адено-, рота-, астро-, корона- и калицивирусы [6, 8, 10, 14, 16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать этиологическую структуру и эпидемиологические особенности вирусных кишечных инфекций у детей в г. Баку.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в 2018–2020 гг. на базе Научно-исследовательского института медицинской профилактики им. В.Ю. Ахундова Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики. Под нашим наблюдением находилось 411 пациентов в возрасте от 0 месяцев до 18 лет с диагнозом «кишечная инфекция неясной этиологии», поступивших в различные детские клиники г. Баку. Фекальные пробы детского контингента были обследованы на наличие некоторых кишечных вирусов: ротавирусов, аденовирусов и астровирусов – с применением серологического метода. В 2018 г. было обследовано 59 проб (14,4%), с января по октябрь 2019 г. – 293 пробы (71,3%) и в феврале – марте 2020 г. – 59 проб (14,4%).

Возрастная структура обследованных детей была следующей: до 1 года – 93 ребенка (22,6%), 1–3 года – 129 человек (31,4%), 3–7 лет – 98 детей (23,8%), старше 7 лет – 91 человек (22,1%). Среди всех обследованных детей мальчики составляли 219 человек (53,3%), девочки – 192 человека (46,7%).

Проведено исследование частоты встречаемости, возрастных, половых особенностей, внутригодовой динамики, помесечной выявляемости и сезонности вышеотмеченных вирусных кишечных инфекций.

Для обнаружения антигенов ротавируса группы А, аденовирусов 40–41-го серотипов и астровируса человека методом иммуноферментного анализа использовали тест-систему, основанную на твердофазном сэндвич-варианте (R-Biopharm, RIDASCREEN, Германия).

При изучении эпидемиологических особенностей вирусных кишечных инфекций были использованы описательно-оценочные, аналитические эпидемиологические и статистические методы исследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявляемость ротавирусов группы А как этиологического агента моновирусных кишечных инфекций составляла $24,6 \pm 3,7\%$, аденовирусов 40–41-го серотипов – $38,8 \pm 4,2\%$ и астровирусов человека (HAdV) – $36,6 \pm 4,2\%$. Как видно, по частоте встречаемости аденовирусы 40–41 серотипов преобладают (рис. 1).

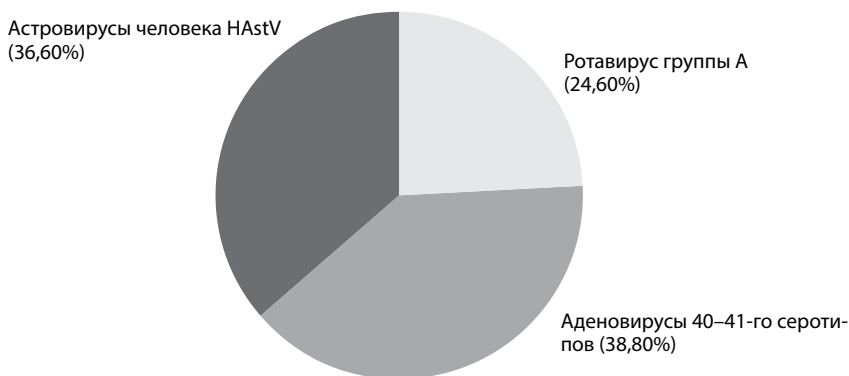


Рис. 1. Частота встречаемости моновирусной кишечной инфекции среди детей
Fig. 1. Frequency of monovirus intestinal infection among children

В результате изучения частоты встречаемости среди детей исследуемых этиологических возбудителей моновирусных кишечных инфекций, таких как ротавирус группы А, аденовирус 40–41-го серотипов и астровирус человека (HAdV), в различных возрастных группах установлено, что ротавирус группы А выявлялся в группе до 1 года у 14 детей ($15,1 \pm 3,7\%$), в группе 1–3 лет – у 40 детей ($31,0 \pm 4,1\%$), в группе 3–7 лет – у 25 ($25,5 \pm 4,4\%$) и в группе старше 7 лет – у 18 ($19,8 \pm 4,2\%$).

Частота обнаружения аденовирусной (40–41-го серотипов) кишечной инфекции в различных возрастных группах была следующей: до 1 года – $18,3 \pm 4,0\%$ (17 детей), 1–3 года – $36,4 \pm 4,2\%$ (47 детей), 3–7 лет – $36,7 \pm 4,9\%$ (36 детей) и старше 7 лет – $22,0 \pm 4,3\%$ (20 детей).

Астровирусная кишечная инфекция среди детей до 1 года отмечалась у 13 пациентов ($14,0 \pm 3,6\%$), в группе 1–3 лет – у 54 детей ($41,9 \pm 4,3\%$), среди детей в возрасте 3–7 лет – у 34 ($34,7 \pm 4,8\%$) и в группе старше 7 лет – у 17 детей ($18,7 \pm 4,1\%$). В общем частота встречаемости вирусных кишечных инфекций с подтвержденным этиологическим агентом у детей до 1 года составляла $32,3 \pm 4,8\%$, в группе детей 1–3 лет – $73,6 \pm 3,9\%$, у детей в возрасте 3–7 лет – $67,3 \pm 4,7\%$ и в группе старше 7 лет – $44,0 \pm 5,2\%$ ($p < 0,001$).

Как показывают результаты, среди обследованного детского контингента в списке этиологических возбудителей моновирусных кишечных инфекций аденовирусам 40–41-го серотипов принадлежит первое место, далее следует ротавирус группы А.

Среди детей в обследованных возрастных группах максимальная выявляемость вирусной кишечной инфекции определялась в возрастной группе 1–3 лет – $73,6 \pm 3,9\%$. Самый низкий уровень выявляемости вирусной кишечной инфекции наблюдался у детей до 1 года – $32,3 \pm 4,8\%$ ($p < 0,001$).

Исследование обнаружения вирусных кишечных инфекций в зависимости от пола показало, что среди мальчиков данная частота составляет $59,8 \pm 3,3\%$ (131 ребенок), среди девочек – $52,1 \pm 3,6\%$ (100 детей). Моновирусная кишечная инфекция с участием одного вируса отмечалась среди мальчиков у 75 детей ($34,2 \pm 3,2\%$), среди девочек – у 59 детей ($30,7 \pm 3,3\%$).

Среди мальчиков частота встречаемости аденовирусной (40–41-го серотипов) и астровирусной (HAdV) кишечных инфекций была почти одинаковой – $32,9 \pm 3,2\%$ и $32,4 \pm 3,2\%$. Частота встречаемости ротавирусной (группы А) кишечной инфекции была несколько ниже – $22,8 \pm 2,8\%$. Результаты определения частоты встречаемости вирусной кишечной инфекции в зависимости от этиологического возбудителя также отличались. Так, среди девочек больше отмечалась аденовирусная (40–41-го серотипов) кишечная инфекция – $25,0 \pm 3,1\%$. Ротавирусная (группы А) и астровирусная (HAdV) кишечные инфекции определялись несколько меньше, но одинаково – $24,5 \pm 3,1\%$.

В целом моновирусная кишечная инфекция среди мальчиков наблюдалась в $57,3 \pm 4,3\%$ случаев, среди девочек – в $59,0 \pm 4,9\%$ (см. таблицу).

Для исследования регистрации моновирусной кишечной инфекции в зависимости от сезона все обследованные дети были сгруппированы по сезонам: зима, весна, лето и осень. В зимний сезон (декабрь, январь, февраль) обследованы 127 детей, в весенние месяцы (март, апрель, май) – 188 детей, в летний сезон (июнь, июль, август) – 55 детей, в осенние месяцы (сентябрь, октябрь, ноябрь) – 41 ребенок.

**Частота встречаемости различных кишечных вирусов среди детского контингента в зависимости от пола****Frequency of various intestinal viruses among children by gender**

Пол детей	Ротавирус группы А		Аденовирус 40–41-го серотипов		Астровирус человека	
	Абс. число	%±m	Абс. число	%±m	Абс. число	%±m
Мальчики	50	22,8±2,8	72	32,9±3,2	71	32,4±3,2
Девочки	47	24,5±3,1	48	25,0±3,1	47	24,5±3,1

Частота обнаружения некоторых кишечных вирусов – ротавируса группы А, аденовируса 40–41-го серотипов и астровируса человека – как этиологического фактора вирусных кишечных инфекций у детей в зависимости от сезона была таковой: в зимний сезон – 55,9±4,4%, в весенний сезон – 54,8±3,5%, в летний сезон – 54,5±6,4% и в осенний сезон – 51,2±7,8%. Как видно, в общем регистрация вирусных кишечных инфекций больше наблюдается в зимний, весенний и летний сезоны (с 54,8% до 65,6%), меньше в осенний сезон.

В структуре вирусных кишечных инфекций максимальный уровень выявляемости моновирусной кишечной инфекции приходится на весенний сезон – 69,4±7,7%, минимальный – на зимний сезон (54,9±5,9%).

В период проведения исследования (2018–2020 гг.) была также изучена частота встречаемости некоторых кишечных вирусов: ротавируса группы А, аденовируса 40–41-го серотипов и астровируса человека – как этиологического агента вирусных кишечных инфекций среди детей в зависимости от сезона.

Установлено, что ротавирусная кишечная инфекция (группы А) регистрировалась в течение года почти во всех сезонах, относительно больше весной – 25,5±3,2%, несколько меньше летом – 21,3±3,6%. В основном у детей для ротавирусной кишечной инфекции (группы А) была характерна весенне-летняя сезонность (рис. 2).

Анализ распространенности аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов) среди обследованного детского контингента в зависимости от сезона показал, что уровень максимального обнаружения этой кишечной инфекции приходился на летний сезон – 34,5±5,4%, уровень минимального обнаружения приходился на осенний сезон – 24,4±6,7% (рис. 3).

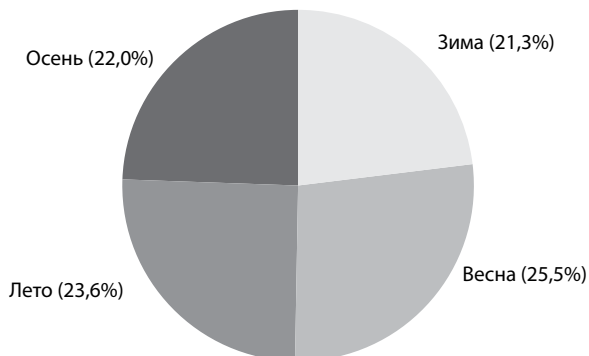


Рис. 2. Частота встречаемости ротавирусной кишечной инфекции (группы А) у детей по сезонам
Fig. 2. Frequency of rotavirus intestinal infection (group A) in children by season

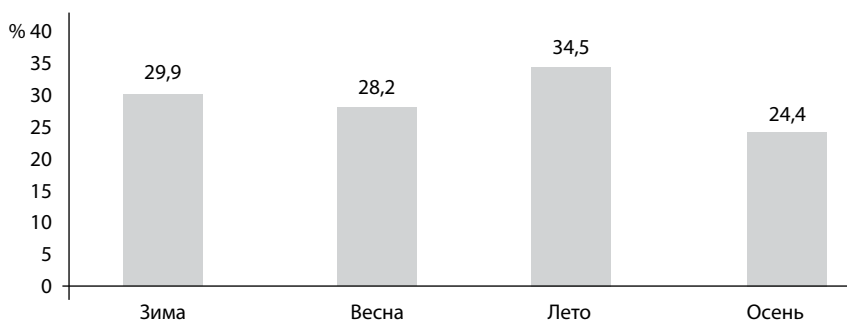


Рис. 3. Результаты регистрации аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов) у детей в зависимости от сезона

Fig. 3. Results of registration of adenovirus intestinal infection (40/41 serotypes) in children by season

При анализе частоты выявляемости астровирусной кишечной инфекции человека среди детей в зависимости от сезона можно увидеть, что максимальный уровень обнаружения приходится на зимний сезон – $31,5 \pm 4,1\%$, минимальный уровень обнаружения – на осенний сезон ($26,8 \pm 6,9\%$). Наблюдалась почти одинаковая выявляемость астровирусной кишечной инфекции человека у детей в весенний и летний сезоны: в весенний сезон – $27,7 \pm 3,3\%$ и в летний сезон – $27,3 \pm 6,0\%$ (рис. 4).

Исследование динамики заболеваемости астровирусной кишечной инфекцией человека по месяцам показало, что эпидемический процесс при астровирусной кишечной инфекции человека состоит из регистрируемых периодически в течение года циклов эпидемического подъема и спада заболеваемости.

Среди отмеченных 6 эпидемических циклов выделялись 2 малых, 3 средних и 1 высокий циклы. Заболеваемость астровирусной кишечной инфекцией человека среди детей с января повышалась, в феврале отмечался первый эпидемический подъем – $41,1 \pm 6,6\%$, и, увеличиваясь малыми темпами с марта, заболеваемость завершилась вторым эпидемическим подъемом в апреле – $26,8 \pm 5,3\%$. Третий среднеамплитудный

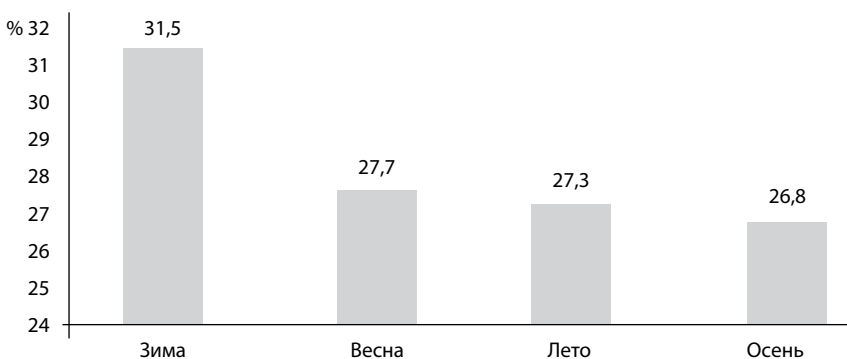


Рис. 4. Частота встречаемости астровирусной кишечной инфекции человека среди детей в зависимости от сезона

Fig. 4. Frequency of human astrovirus intestinal infection among children by season

эпидемический цикл в июне характеризовался уровнем заболеваемости в $31,3 \pm 6,7\%$, потом с июля заболеваемость продолжала резко увеличиваться, в августе дошла до самой высокой пиковой точки – $100,0\%$. Продолжительность сезона при астровирусной кишечной инфекции человека составляла 2 месяца.

■ ВЫВОДЫ

1. Среди детей моновирусная кишечная инфекция отмечается у 134 детей ($32,6\%$), микст-вирусная кишечная инфекция – у 97 детей ($23,6\%$). Частота обнаружения как этиологических возбудителей моновирусных кишечных инфекций ротавирусов группы А составляла $23,6\%$, аденовирусов 40–41-го серотипов – $29,2\%$ и астровирусов человека – $28,7\%$.
2. Среди детей ротавирусная кишечная инфекция (группы А) больше выявлялась в возрастной группе 1–3 лет – $31,0 \pm 4,1\%$. Ротавирусная кишечная инфекция (группы А) регистрировалась больше среди девочек ($24,5 \pm 3,1\%$) по сравнению с мальчиками ($22,8 \pm 2,8\%$). Ротавирусная кишечная инфекция (группы А) больше определялась в весенний сезон – $25,5 \pm 3,2\%$, несколько меньше в зимний сезон – $21,3 \pm 3,6\%$. При ротавирусной кишечной инфекции (группы А) эпидемический процесс проявлялся в форме зигзага и состоял из 4 эпидемических подъемов и 4 эпидемических спадов заболеваемости.
3. Установлено, что максимальная частота встречаемости аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов) составляет $36,7 \pm 4,9\%$ в группе детей 3–7 лет. Аденовирусная кишечная инфекция (40–41-го серотипов) у мальчиков выявлялась в $32,9 \pm 3,2\%$ случаев, у девочек – в $25,0 \pm 3,2\%$. Максимальный уровень выявляемости аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов) приходился на летний сезон – $34,5 \pm 6,4\%$, минимальный уровень выявляемости – на осенний сезон ($24,4 \pm 6,7\%$). Эпидемический процесс состоял из 2 средних и 2 высокоамплитудных эпидемических циклов с демонстрацией нестабильной тенденции с резким подъемом и резким спадом заболеваемости при аденовирусной кишечной инфекции (40–41-го серотипов).
4. Наблюдается максимальный уровень выявляемости астровирусной кишечной инфекции человека в возрастной группе 1–3 лет – $41,9 \pm 4,3\%$. Частота обнаружения астровирусной кишечной инфекции среди мальчиков была высокой ($32,4 \pm 3,2\%$) по сравнению с девочками ($24,5 \pm 3,1\%$). Астровирусная кишечная инфекция больше наблюдалась в зимний сезон ($31,5 \pm 4,1\%$), меньше в осенний сезон. Эпидемический процесс при астровирусной кишечной инфекции человека состоит из регистрируемых периодически в течение года во всех сезонах 2 малых, 3 средних и 1 высокоамплитудного циклов с эпидемическим подъемом и спадом заболеваемости. Среди обследованного детского контингента у 180 человек ($43,8\%$) кишечные вирусы не обнаружены, у 231 пациента были идентифицированы различные кишечные вирусы ($56,2\%$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Diarrhoea*. WHO. Fact Sheet, 2024.
2. Kalandarov M. Analysis and treatment of acute intestinal infections. Part 1. *Economy and Society*. 2021;6(85):671–675.
3. Mankevich R.N., Gal'kevich N.V., Matush L.I. *Viral Diarrhea in Children. A Study Guide*. Minsk, 2021.

4. Pozdnjak V.A., Haliullina S.V., Anohin V.A. History of the study of acute intestinal infections of viral etiology. *Practical Medicine*. 2023;21(2):26–32.
5. Du Y., Chen C., Zhang X., et al. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study. *Virology*. 2022;19(166):01898–01899.
6. Gu J., Su G., Zuo T., Chen Y. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports. *Infection*. 2023;49:1–13.
7. Kajon A. Adenovirus infections: new insights for the clinical laboratory. *Clinical microbiology*. 2024;62:00836.
8. LeClair C., McConnell K. *Rotavirus*. Stat Pearls, 2023.
9. Li W., Pires S., Liu Z., et al. Surveillance of foodborne diseases outbreaks in China, 2003–2017. *Food Control*. 2020;118:107359.
10. Liu J., Luo B., Guo Y. Prevalence and distribution of acute gastrointestinal illness in the community of China: a population – based face-to-face survey, 2014–2015. *BMC Public Health*. 2023;23.
11. Omatola C., Olaniran A. Rotaviruses: From pathogenesis to diseases control – a critical review. *Viruses*. 2022;14(5):875.
12. Plorath A., Narang C., Forster L., et al. Acute gastroenteritis is a risk factor for the development of disorders of gut-brain interaction in children. *The American Journal of Gastroenterology*. 2025;4:e003477.
13. Sadiq A., Khan Y. Rotavirus in developing countries: molecular diversity, epidemiological insights and strategies for effective vaccination. *Front. Microbiol.* 2024;14:297269.
14. Shieh W. Human adenovirus infection in pediatric population – An update on clinico-pathologic correlation. *Biomedical Journal*. 2022;45(1):38–49.
15. Usman N., Suarez M. *Adenoviruses*. Stat Pearls, 2023.
16. Zaraket R., Salami A., Bahmad M., et al. Prevalence, risk factors and clinical characteristics of rotavirus and adenovirus among Lebanese hospitalized children with acute gastroenteritis. *Heliyon*. 2020;6:e04248.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.037>
УДК 616.36-002(476-25)



Мятникова И.В.¹, Соловей Н.В.², Жмуровская Л.С.², Барановская Н.В.², Юровский Н.Н.²,
Красько О.В.³, Лукашик С.П.¹ ✉, Карпов И.А.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Государственная клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

Гепатит А у взрослых в период вспышки в Минске (2024 г.): факторы риска, тяжесть и осложнения (ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, обработка, написание текста – Мятникова И.В.; концепция, редактирование – Карпов И.А.; концепция, написание текста, редактирование – Лукашик С.П.; сбор материала, написание текста, обработка материала – Соловей Н.В.; сбор данных – Жмуровская Л.С., Барановская Н.В., Юровский Н.Н.; обработка материала, редактирование – Красько О.В.

Подана: 02.03.2026

Принята: 11.05.2026

Контакт: Svetlanalukashik@mail.ru

Резюме

Введение. Вирусный гепатит А (ВГА) остается значимой проблемой в связи с формированием обширных когорт взрослого населения, не имеющего протективного иммунитета, что ведет к изменению характера вспышек и утяжелению клинического течения заболевания.

Цель. Провести комплексную клинико-эпидемиологическую характеристику вспышки вирусного гепатита А в г. Минске в 2024 г. с оценкой факторов, определяющих тяжесть течения заболевания и длительность стационарного лечения у взрослых пациентов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 151 пациента с верифицированным диагнозом острого ВГА (anti-ВГА IgM+), госпитализированных в УЗ «ГКИБ» г. Минска в период вспышки 2024 г. Анализировались демографические данные, пути инфицирования, биохимические показатели и наличие осложнений. Статистическая обработка выполнена в пакете R.

Результаты. Вспышка характеризовалась острым эпидемическим подъемом с медианой возраста пациентов 35 лет и преобладанием женщин (61,6%). В 67,5% случаев источник не установлен; среди выявленных факторов доминировал пищевой путь (15,8%). Преобладали среднетяжелые (48,3%) и тяжелые (39,1%) формы заболевания. Осложненное течение отмечено у 13,9% пациентов. Продолжительность госпитализации была достоверно ассоциирована со степенью тяжести ($p < 0,001$), но не зависела от наличия сопутствующей патологии ($p = 0,981$) или осложнений ($p = 0,423$).

Заключение. Выявленные характеристики вспышки подтверждают тренд смещения заболеваемости ВГА на взрослое трудоспособное население и превалирование

тяжелых форм, что обосновывает необходимость расширения программ вакцинопрофилактики среди взрослых групп риска.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, вспышка заболеваемости, эпидемиология, клиническая характеристика

Miatnikova I.¹, Solovei N.², Zhmurovskaya L.², Baranovskaya N.², Yurovskiy N.², Krasko O.³, Lukashyk S.¹ ✉, Karpov I.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Hepatitis A in Adults During an Outbreak in Minsk (2024): Risk Factors, Severity, and Complications (a Retrospective Observational Single-Center Study)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, data collection, processing, text writing – Miatnikova I.; concept, editing – Karpov I.; concept, text writing, editing – Lukashyk S.; data collection, text writing, processing – Solovei N.; data collection – Zhmurovskaya L., Baranovskaya N., Yurovskiy N.; data processing, editing – Krasko O.

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: Svetlanalukashik@mail.ru

Abstract

Introduction. Hepatitis A virus (HAV) remains a significant public health issue due to the emergence of large cohorts of adults lacking protective immunity, leading to changes in outbreak patterns and more severe clinical courses.

Purpose. To provide a comprehensive clinical and epidemiological characterization of the 2024 Hepatitis A outbreak in Minsk and to evaluate factors associated with disease severity and duration of inpatient treatment in adult patients.

Materials and methods. A retrospective study was conducted on 151 patients with confirmed acute HAV (anti-HAV IgM+), hospitalized at the City Clinical Infectious Diseases Hospital in Minsk during a 2024 outbreak. Demographic data, transmission routes, biochemical parameters, and complications were analyzed. Statistical analysis was performed using R.

Results. The outbreak was characterized by an acute epidemic rise, with a median patient age of 35 years and a female predominance (61.6%). In 67.5% of cases, the source remained unidentified; foodborne transmission was the dominant identified factor (15.8%). Moderate (48.3%) and severe (39.1%) forms prevailed. Complications occurred in 13.9% of patients. Hospitalization duration was significantly associated with disease severity ($p < 0.001$) but did not depend on comorbidities ($p = 0.981$) or complications ($p = 0.423$).

Conclusion. The identified outbreak characteristics confirm the shift of HAV incidence toward the adult working population and the prevalence of severe forms, justifying the expansion of vaccination programs for high-risk adult groups.

Keywords: hepatitis A virus, disease outbreak, epidemiology, clinical characteristic

■ ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит А (ВГА) остается актуальной проблемой здравоохранения, несмотря на наличие эффективных средств вакцинопрофилактики. В последние десятилетия в странах с высоким и средним уровнем дохода отмечается переход к низкой эндемичности, что приводит к формированию крупных когорт взрослого населения без протективного иммунитета. Указанный «эпидемиологический сдвиг» сопровождается изменением характеристик вспышек: от преимущественно детских очагов к крупным эпизодам заболеваемости среди взрослых лиц трудоспособного возраста, что ассоциируется с более тяжелым клиническим течением и увеличением потребности в госпитализации [1–3].

В 2023–2024 гг. в ряде европейских стран зарегистрирован выраженный подъем заболеваемости ВГА. В Португалии описана затяжная вспышка с преобладанием случаев среди мужчин 18–44 лет, потребовавшая усиления эпидемиологического надзора [4]. Сходные тенденции сохранялись и в 2025 г.: по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control), имели место вспышки в ЕС, включая Австрию, Германию, Нидерланды и другие страны, при этом в качестве преобладающего этиологического варианта указывался субгенотип 1В [2]. Отдельного внимания заслуживает пищевой путь передачи, обусловленный контаминацией продуктов. Результаты многолетних исследований подтверждают значимую роль импортируемых замороженных ягод и овощей как факторов риска в условиях глобализации продовольственных цепочек [1, 2].

В контексте текущей эпидемической ситуации комплексный анализ локальной вспышки в г. Минске с сопоставлением с международными данными представляется необходимым для оптимизации стратегий вакцинопрофилактики и повышения эффективности выявления источников инфицирования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести комплексную клинко-эпидемиологическую характеристику вспышки ВГА в г. Минске в 2024 г. с оценкой факторов риска, тяжести и осложнений заболевания у взрослых пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное наблюдательное одноцентровое (нерандомизированное) исследование с описательной и аналитической частями, основанное на анализе медицинской документации пациентов, госпитализированных с острым гепатитом А (ОГА) в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период с 01.05.2016 по 15.04.2025. В анализ включен 151 пациент с диагнозом ОГА. Этиологическая верификация диагноза у всех пациентов проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением в сыворотке крови специфических антител (иммуноглобулинов класса М) к вирусу гепатита А (анти-ВГА IgM).

Лабораторное обследование в первые сутки госпитализации включало общий анализ крови (с лейкоцитарной формулой и подсчетом тромбоцитов), расширенный биохимический профиль (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, амилаза) и коагулограмму с определением следующих параметров: международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген.

Анализировали клиническое течение инфекции и спектр возможных осложнений. Степень тяжести ОГА определяли на основании комплексной оценки биохимических показателей крови и наличия клинических осложнений. Тяжелый ВГА устанавливали при наличии как минимум одного из следующих критериев [5]: общий билирубин >170 мкмоль/л; ПТИ $<60\%$; наличие верифицированных осложнений основного заболевания. Легкую степень тяжести диагностировали при общем билирубине <85 мкмоль/л и ПТИ $>80\%$ при отсутствии осложнений. К среднетяжелому ОГА относили пациентов, не соответствовавших критериям тяжелого и легкого гепатита, при уровне общего билирубина $85\text{--}170$ мкмоль/л и/или ПТИ $60\text{--}80\%$.

Коморбидный фон оценивался на основании наличия хронических неинфекционных заболеваний: кардиоваскулярной патологии, заболеваний гепатобилиарной системы, эндокринных нарушений, а также анемического синдрома.

Статистическая обработка

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25, Q75], в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением в виде $m \pm SD$. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна – Уитни для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения в случае двух групп, и Краскела – Уоллиса – в случае трех групп. Для нормально распределенных величин использовался критерий Стьюдента или Уэлча (для неравных дисперсий). При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05. Для идентификации начала вспышки использовался расчет эпидемического порога по формуле: среднее значение плюс 1,5 стандартного отклонения. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.5 [R Core Team (2025). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ временного распределения госпитализаций за период с 1 мая 2016 г. по 15 апреля 2025 г. позволил идентифицировать эпидемический подъем в начале 2024 г. Вспышка характеризовалась резким ростом: число случаев ОГА превысило расчетный порог ($\text{mean} + 1,5\sigma = 4,5$ случая в неделю) в интервале с 28 января по 21 апреля 2024 г., в течение которого был госпитализирован 151 пациент (рис. 1).

Анализ гендерной структуры выявил статистически значимое преобладание лиц женского пола ($61,6\%$ ($n=93$)) по сравнению с мужчинами – $38,4\%$ ($n=58$) ($\chi^2=8,1$; $p=0,004$). Медиана возраста составила 35 лет (межквартильный размах [IQR] $28\text{--}43$ года, диапазон $18\text{--}67$ лет).

При оценке структуры факторов риска (табл. 1) установлено, что в $67,5\%$ ($n=102$) случаев источник инфицирования остался неустановленным. Среди эпидемиологических факторов доминировал пищевой путь передачи. Вероятным триггером вспышки явилось посещение объектов сетевого общественного питания (кафе «А»):



Рис. 1. Случаи госпитализаций пациентов с ОГА в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска за период 2016–2025 гг.

Fig. 1. Cases of hospitalization of patients with HAV at the Healthcare Institution "City Clinical Infectious Diseases Hospital" of Minsk for the period 2016–2025

с ним были связаны 13,2% ($n=20$) случаев среди посетителей и дополнительно 2,6% ($n=4$) – среди сотрудников данного заведения. Контактно-бытовой путь инфицирования установлен в 9,9% ($n=15$) случаев. Завозные случаи классифицировались на основании эпидемиологического анамнеза (нахождение за пределами страны в пределах инкубационного периода) и составили 6,0% ($n=9$). На смешанные источники инфекции пришлось 0,7% ($n=1$).

У пациентов, поступивших в стационар, преобладала средняя степень тяжести заболевания – 48,3% ($n=73$). Доля тяжелого ОГА была высокой и составила 39,1% ($n=59$), в то время как легкая степень тяжести отмечена лишь у 12,6% ($n=19$) госпитализированных.

Лабораторные показатели при поступлении свидетельствовали о выраженности цитолитического синдрома: медиана активности АЛТ составляла 2508 [1385; 3915] Ед/л, АСТ – 1091 [401; 2156] Ед/л. Холестатический компонент подтверждался преобладанием прямой фракции билирубина (98 [70; 141] мкмоль/л) при уровне

Таблица 1

Факторы риска и пути инфицирования вирусом гепатита А в исследуемой популяции

Table 1

Risk factors and transmission routes of Hepatitis A virus in the study population

Фактор риска / путь передачи	Абс. число (n)	Процент пациентов (%)
Неустановленный источник	102	67,5
Пищевой путь, в т. ч.:	24	15,8
– посетители сетевого кафе «А»	20	13,2
– сотрудники сетевого кафе «А»	4	2,6
Контактно-бытовой путь	15	9,9
Предположительно завозные случаи	9	6,0
Смешанный источник	1	0,7
Всего	151	100,0

общего билирубина 131 [90; 185] мкмоль/л. При этом синтетическая функция печени в большинстве случаев оставалась относительно сохранившейся: среднее значение ПТИ – 77,3±17,8%, МНО – 1,1 [1,0, 1,3], уровень альбумина – 37,4±4,1. Маркеры системного воспаления были повышены незначительно (СРБ – 5,2 [3,0; 9,9] мг/л) (табл. 2).

Медиана продолжительности госпитализации в общей когорте составила 14 [12; 18] койко-дней. При сравнении длительности лечения с различными клиническими факторами статистически значимая ассоциация выявлена со степенью тяжести заболевания ($p<0,001$): при тяжелом ОГА медиана составила 16 [13; 19] суток, при средне-тяжелом – 14 [12; 17] суток, при легком – 8 [6; 12] суток.

Сопутствующая патология была выявлена у 45 из 151 пациента (29,8%). Наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия (8,61%) и анемия (5,96%). Существенную долю в структуре коморбидности составляли заболевания мочевыделительной системы и органов пищеварения, включая мочекаменную болезнь (3,97%), гемангиомы печени (3,31%) и полипы желчного пузыря (3,31%). Прочие

Таблица 2
Показатели общего анализа крови, биохимического профиля и коагулограммы у пациентов с ОГА при поступлении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска
Table 2
Complete blood count, biochemical profile, and coagulogram parameters in patients with Acute Hepatitis A upon admission to the HI "City Clinical Infectious Diseases Hospital", Minsk

Показатели	Значение показателей (M±SD или Me [Q1; Q3])
Гемоглобин, г/л	142±18
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,8±0,5
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,0 [4,0; 6,3]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	218 [177; 267]
АЛТ, Ед/л	2508 [1385; 3915]
АСТ, Ед/л	1091 [401; 2156]
Билирубин общий, мкмоль/л	131 [90; 185]
Билирубин прямой, мкмоль/л	98 [70; 141]
Альбумин, г/л	37,4±4,1
Белок общий, г/л	68,3±5,9
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,6; 5,4]
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	230 [142; 352]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	219 [161; 286]
Амилаза, Ед/л	50,7 [38,7; 68,1]
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	370 [239; 669]
Мочевина, ммоль/л	3,3 [2,5; 4,1]
Креатинин, мкмоль/л	59,6 [52,7; 70,5]
Калий, ммоль/л	4,3±0,4
Натрий, ммоль/л	137,9±2,3
Хлор, ммоль/л	104,0±3,0
С-реактивный белок, мг/л	5,2 [3,0; 9,9]
Прокальцитонин, нг/мл	0,4 [0,2; 0,7]
Международное нормализованное отношение	1,1 [1,0; 1,3]
Протромбиновый индекс, %	77,3±17,8
Фибриноген, г/л	2,3 [2,0; 2,7]



Таблица 3
Структура и частота встречаемости сопутствующей патологии у исследуемых пациентов
Table 3
Structure and frequency of comorbid pathology in the study patients

Нозологическая форма	Абс. число случаев	Частота (%)
Артериальная гипертензия	13	8,61
Анемия	9	5,96
Мочекаменная болезнь	6	3,97
Гемангиома печени	5	3,31
Полип желчного пузыря	5	3,31
Нарушение жирового обмена	4	2,65
Ишемическая болезнь сердца	3	1,99
Желчнокаменная болезнь	3	1,99
Сахарный диабет	2	1,32
Псориаз	2	1,32
Нарушение толерантности к глюкозе	1	0,66
Киста печени	1	0,66
Тревожное расстройство	1	0,66
Поликистоз яичников	1	0,66
Гипотиреоз	1	0,66
Инфекция мочевыводящих путей	1	0,66
Синдром Жильбера	1	0,66
Диффузный токсический зоб	1	0,66
Редкая предсердная экстрасистолия	1	0,66
Узловой зоб	1	0,66
Аутоиммунный тиреоидит	1	0,66

сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, патология щитовидной железы и др.) встречались значительно реже – в 3% случаев и менее. Данные представлены в табл. 3.

Наличие осложнений и сопутствующей патологии не ассоциировалось с длительностью госпитализации. Медиана продолжительности стационарного лечения у пациентов с осложненным течением составила 15 [13; 19] суток, что не отличалось от показателя при неосложненном варианте – 14 [12; 18] суток ($p=0,423$). Аналогично, у пациентов с сопутствующими заболеваниями длительность пребывания в стационаре составила 14 [11; 17] суток и была сопоставима с таковой у лиц без фоновой патологии – 14 [12; 18] суток ($p=0,981$) (табл. 4).

Осложненное течение ОГА зарегистрировано у 21 из 151 пациента (13,9%). В структуре осложнений преобладал реактивный панкреатит – 16 случаев (10,6%). Острый холецистит выявлен у 1 пациента (0,7%). В 4 наблюдениях (2,6%) отмечена острая почечная недостаточность (ОПН) и ее сочетание с другими осложнениями: ОПН – у 2 пациентов; ОПН и острое повреждение почек – у 1, ОПН в сочетании с реактивным панкреатитом – у 1 пациента. Потребности в трансплантации печени в ходе наблюдения не возникало, летальные исходы в исследуемой когорте не зарегистрированы.

Таблица 4
Факторы, ассоциированные с продолжительностью стационарного лечения
Table 4
Factors associated with the duration of inpatient treatment

Показатели	Койко-дни	p
Степень тяжести		
– Тяжелая, n=59	16 [13, 19]	<0.001
– Среднетяжелая, n=73	14,0 [12, 17]	
– Легкая, n=19	8,0 [6, 12]	
Наличие сопутствующей патологии		
– С сопутствующими заболеваниями	14 [11, 17]	0,981
– Без сопутствующих заболеваний	14 [12, 18]	
Наличие осложнений		
– С осложнениями	15 [13, 19]	0,423
– Без осложнений	14 [12, 18]	

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования соответствуют глобальной тенденции трансформации эпидемического процесса ОГА, отражающей переход ряда стран к более низкому уровню эндемичности. Медиана возраста пациентов 35 [28; 43] лет указывает на преимущественное вовлечение лиц трудоспособного возраста и согласуется с характеристиками вспышек в условиях снижения циркуляции вируса гепатита А среди детского населения [6]. Вероятным объяснением является накопление восприимчивой (неиммунной) прослойки среди взрослых при уменьшении естественной иммунизации в детских популяциях, что в литературе описывается как «эпидемиологический сдвиг» [6]. Полученные демографические характеристики сопоставимы с данными о вспышке ОГА в Португалии (октябрь 2023 г. – апрель 2024 г.), где большинство случаев приходилось на возрастную группу 18–44 лет. Аналогичные возрастные закономерности отражены в материалах ECDC по многострановым вспышкам в объединенном экономическом пространстве, включающем Европейский союз и Европейскую ассоциацию свободной торговли (EU/EFTA, the European Union and the European Free Trade Association): в отчете ECDC за июнь 2025 г. медиана возраста заболевших составила 34 года (IQR 23–49), а в еженедельном отчете (неделя 48, 2025 г.) для одного из кластеров указана медиана возраста 35 лет [2].

Особого внимания заслуживает структура факторов риска. Вероятная связь части случаев с посещением сетевых предприятий общественного питания (13,2%), а также регистрация заболевших среди сотрудников общепита (2,6%) подчеркивают потенциальную роль учреждений питания и их работников в инициации и удержании вспышек в крупных населенных пунктах [7, 8]. Высокая устойчивость вируса гепатита А во внешней среде обеспечивает его длительное сохранение в пищевых продуктах, включая свежие овощи и замороженные ягоды, что поддерживает актуальность пищевых путей передачи в условиях глобальных цепочек поставок [9]. Отсутствие верифицированного источника инфицирования в 67,5% случаев согласуется с данными международных исследований о сложности его установления без молекулярно-эпидемиологической верификации [2, 10, 11].

Клинический профиль заболевания в нашей когорте характеризовался высокой долей тяжелых форм (39%), что согласуется с возраст-зависимыми особенностями ОГА: при снижении эндемичности и смещении заболеваемости в сторону взрослых возрастает вероятность более тяжелого течения и неблагоприятных исходов. Выявление осложнений, включая ОПН (2,7%) и реактивный панкреатит (10,6%), подчеркивает необходимость стационарного наблюдения взрослых пациентов с ОГА и динамической оценки функции печени. Следует учитывать, что ОПН при ВГА-инфекции может иметь быстро прогрессирующее течение, а в отдельных ситуациях требовать трансплантации печени [6].

С учетом выявленного возрастного профиля и тяжести течения представляется обоснованным расширение программ вакцинопрофилактики гепатита А среди взрослых группы повышенного риска. В документах ECDC вакцинация уязвимых групп рассматривается как ключевой элемент сдерживания циркуляции вируса гепатита А и контроля вспышек в ЕС/ЕЭЗ. Кроме того, опыт вспышек в отдельных группах высокого риска (в частности среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, бездомных, лиц, употребляющих наркотики) показывает, что целевая иммунизация связана со снижением передачи, подтверждая роль вакцинации как наиболее эффективной профилактической меры в этой среде [2, 6].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Минске в начале 2024 г. зафиксирован эпидемический подъем ОГА с превышением расчетного эпидемического порога в период с 28.01.2024 по 21.04.2024 и госпитализацией 151 пациента; медиана возраста составила 35 [28; 43] лет. Это отражает преимущественное вовлечение взрослых трудоспособного возраста и может указывать на наличие восприимчивой (неиммунной) прослойки среди взрослого населения в условиях снижения эндемичности.

В большинстве наблюдений (67,5%) источник инфицирования установить не удалось; среди идентифицированных факторов риска чаще отмечались обстоятельства, указывающие на пищевой путь передачи (15,8%), включая кластер, связанный с посещением сетевого предприятия общественного питания и заболеванием сотрудников. С учетом высокой доли случаев с неустановленным источником целесообразно усиление эпидемиологического расследования с внедрением/расширением молекулярно-эпидемиологического мониторинга (секвенирование/типирование) для подтверждения кластеров и установления путей передачи, что соответствует подходам ECDC к расследованию вспышек и рекомендациям по увеличению секвенирования.

Среди госпитализированных преобладали среднетяжелые и тяжелые формы ОГА (в сумме 87%), медиана длительности госпитализации составила 14 [12; 18] койко-дней, при этом длительность лечения статистически значимо ассоциировалась со степенью тяжести ($p < 0,001$), но не с наличием осложнений или сопутствующей патологии. Осложненное течение зарегистрировано у 13,9% пациентов, наиболее частым осложнением был реактивный панкреатит (10,6%). Летальных исходов и потребности в трансплантации печени не отмечено.

С учетом возрастного профиля госпитализированных и высокой доли среднетяжелых/тяжелых форм представляется обоснованным усиление профилактических мероприятий, включая расширение вакцинации против гепатита А среди взрослых

групп повышенного риска и использование постконтактной профилактики у близких контактов в очагах, что соответствует рекомендациям ECDC по контролю вспышек (таргетированная доконтактная вакцинация уязвимых групп, постконтактная профилактика, усиление исследований и секвенирования).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Majeed A.A., Sarfraz M., Butt A.S. Evolving trends in hepatitis A epidemiology: Shifting patterns, emerging risks, and future strategies. *World J Virol.* 2025;14(4):112590. DOI: 10.5501/wjv.v14.i4.112590
2. Rapid Risk Assessment: Multi-country outbreak of hepatitis A in the EU/EEA [site]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2025 [updated 2025; cited 2026 Feb 01]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-multi-country-outbreak-hepatitis-aueea>
3. Andani A., et al. Evolution and Impact of Hepatitis A Epidemiology in Europe—Systematic Literature Review of the Last 20 Years. *J Viral Hepat.* 2025;32(1):e14030. DOI: 10.1111/jvh.14030
4. Rosendal E., et al. Ongoing outbreak of hepatitis A associated with sexual transmission among men who have sex with men, Portugal, October 2023 to April 2024. *Eurosurveillance.* 2024;29(21):2400272. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.21.2400272
5. Клинические рекомендации «Острый вирусный гепатит А (VGA) у детей» (утв. Минздравом России) [sayt]. Legalacts; 2026. Dostupno: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ostriy-virusnyy-gepatit-a-vga-u-detei/> (In Russ.)
6. Jacobsen K.H. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(10):a031716. DOI: 10.1101/cshperspect.a031716
7. Halliday M.L., et al. An Epidemic of Hepatitis A Attributable to the Ingestion of Raw Clams in Shanghai, China. *J Infect Dis.* 1991;164(5):852–859. DOI: 10.1093/infdis/164.5.852
8. Severi E., et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Eurosurveillance.* 2015;20(29):21192. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.29.21192
9. Acheson D., Fiore A.E. Hepatitis A Transmitted by Food. *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):705–715. DOI: 10.1086/381671
10. Savicka O., Zeltmatis R., Storozenko J. Molecular epidemiology of hepatitis A outbreaks and sporadic cases, Latvia, 2017 to 2019. *Eurosurveillance.* 2022;27(11):2100415. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.11.2100415
11. De Oliveira K.G., et al. A Comprehensive Molecular and Serological Investigation of Hepatitis A Virus Among Patients With Suspected Acute Hepatitis: A Brazilian Study. *J Med Virol.* 2025;97(6):e70449. DOI: 10.1002/jmv.70449



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.038>
УДК 616.12-037:[616.98:578.828]-097



Козорез Е.И.¹ ✉, Мицура В.М.^{1,2}, Коротаев А.В.², Кононова О.Н.¹, Саливончик В.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

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

Взаимосвязь иммунорегуляторного индекса и кардиоваскулярного риска у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Козорез Е.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста и редактирование статьи; Мицура В.М. – структурирование и редактирование статьи; Коротаев А.В., Кононова О.Н., Саливончик В.В. – сбор и обработка материала.

Подана: 23.02.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: elena_kozorez@mail.ru

Резюме

Введение. У людей, живущих с ВИЧ, сохраняется более высокий риск смертности и тяжелых клинических осложнений, несмотря на вирусологически эффективную антиретровирусную терапию. Нормализация количества CD4-клеток не отражает полного восстановления иммунной системы. Соотношение CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс (ИРИ)) отражает иммунную дисфункцию у ВИЧ-инфицированных пациентов, но целесообразность его использования для стратификации кардиоваскулярного риска неясна.

Цель. Оценить параметры липидного профиля, коагулограммы и уровни С-реактивного белка (СРБ), а также ультразвуковые признаки атеросклероза артерий у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, в зависимости от уровня ИРИ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 45 ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне антиретровирусной терапии, у которых были определены: иммунограмма с определением ИРИ, липидный профиль, коагулограмма, СРБ, ультразвуковые признаки атеросклероза брахиоцефальных и артерий нижних конечностей.

Результаты. ИРИ в пределах нормального диапазона был у 17,8% обследованных пациентов. Дислипидемия выявлена у 79,5% пациентов. Ультразвуковые признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей были у 75% пациентов, из них у 56,6% пациентов атеросклеротические бляшки располагались в обоих сосудистых бассейнах. У пациентов с уровнем ИРИ менее 0,75 значимо чаще диагностировался метаболический синдром ($p=0,01$), были выше уровни С-реактивного белка ($p=0,04$), более выражен атеросклероз артерий нижних конечностей ($p=0,03$), чаще выявлялись эпизоды низкоуровневой виремии в течение 12 месяцев ($p=0,05$).

Заключение. У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вирусологически эффективную антиретровирусную терапию, снижение отношения CD4/CD8-лимфоцитов является маркером иммунного дисбаланса, отражающего метаболические нарушения, воспаление и ускоренный атеросклероз, что может быть использовано для стратификации сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммунорегуляторный индекс, дислипидемия, атеросклероз, брахиоцефальные артерии, С-реактивный белок

Kozorez E.¹ ✉, Mitsura V.^{1,2}, Korotaev A.², Kononova O.¹, Salivonchik V.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

The Relationship Between the Immunoregulatory Index and Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kozorez E. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text and editing the article; Mitsura V. – structuring and editing the article; Korotaev A., Kononova O., Salivonchik V. – collection and processing of material.

Submitted: 23.02.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: elena_kozorez@mail.ru

Abstract

Introduction. People living with HIV remain at higher risk of mortality and severe clinical complications despite virologically effective antiretroviral therapy. Normalization of CD4 cell counts does not reflect full immune system recovery. The CD4/CD8 ratio (immunoregulatory index, IRI) reflects immune dysfunction in HIV-infected patients, but its usefulness for cardiovascular risk stratification is unclear.

Purpose. To evaluate the parameters of the lipid profile, coagulogram, C-reactive protein (CRP) levels and ultrasound signs of arteries' atherosclerosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy depending on the level of IRI.

Materials and methods. Data from 45 HIV-infected patients with undetectable viral load, receiving antiretroviral therapy, were analyzed. The immunogram (including IRI), lipid profile, coagulation profile, CRP, and ultrasound examinations for atherosclerosis of the brachiocephalic and lower extremity arteries were determined in patients.

Results. IRI within the normal range was found in 17.8% of the examined patients. Dyslipidemia was detected in 79.5% of patients. Ultrasound signs of atherosclerosis of the brachiocephalic and lower extremity arteries were present in 75% of patients, of which 56.6% had atherosclerotic plaques located in both vascular beds. Patients with an IRI level of less than 0.75 were significantly more likely to be diagnosed with metabolic syndrome ($p=0.01$), had a higher concentration of C-reactive protein ($p=0.04$), larger extent of atherosclerotic lesions of the lower extremity arteries ($p=0.03$), and more frequent episodes of low-level viremia within 12 months ($p=0.05$).

Conclusions. In HIV-infected patients receiving virologically effective antiretroviral therapy, a decrease in the CD4/CD8 lymphocyte ratio is a marker of immune imbalance reflecting metabolic disorders, inflammation and accelerated atherosclerosis that can be used for cardiovascular risk stratification.

Keywords: HIV infection, immunoregulatory index, dyslipidemia, atherosclerosis, brachiocephalic arteries, C-reactive protein

■ ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [1].

У пациентов с ВИЧ часто наблюдаются низкие концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и гипертриглицеридемия [2]. Это может быть обусловлено иммунологическими нарушениями, токсичностью антиретровирусных препаратов и вирусными белками [3]. Изменения липидного профиля у ВИЧ-инфицированных лиц усугубляются стойким воспалением и активацией иммунной системы, которые часто наблюдаются при ВИЧ-инфекции, даже когда репликация вируса подавляется антиретровирусной терапией (АРТ). Хотя комбинированная АРТ значительно увеличивает продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в этой популяции повышен [4]. По результатам компьютерной томографии объем атеросклеротической бляшки и количество сегментов коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, прямо пропорциональны длительности ВИЧ-анамнеза [1].

Иммунные нарушения сохраняются у людей с ВИЧ-инфекцией даже после успешного эффекта от лечения АРТ. Механизмы, связывающие нарушение активности иммунной системы при ВИЧ-инфекции с атеросклерозом, остаются невыясненными [5]. Хроническое воспаление способствует дисфункции эндотелиальных клеток, активации тромбоцитов и активации каскада свертывания крови. В конечном итоге это увеличивает риск артериального и венозного тромбоза у людей, живущих с ВИЧ. Хроническое воспаление и дисрегуляция иммунной системы способствуют активации моноцитов, экспрессии прокоагулянтного тканевого фактора (ТФ) и высвобождению ТФ-положительных внеклеточных везикул. Экспрессия ТФ моноцитами приводит к активации системы свертывания крови [6].

Помимо дислипидемии и протромботических признаков, а также хронической иммунной дисрегуляции, традиционные факторы риска ССЗ способствуют атерогенезу и тромбозу у людей, живущих с ВИЧ [5]. Риск развития метаболического синдрома у ВИЧ-инфицированных выше, чем у населения в целом, со средней распространенностью около 30% [7].

ВИЧ-инфекция ассоциирована с повышением в плазме уровней воспалительных маркеров и маркеров коагуляции, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и D-димеры, которые прогнозируют ССЗ и смертность от всех причин у лиц с ВИЧ-инфекцией. При этом наблюдается обратная зависимость между уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и показателями ИЛ-6 и D-димеров [8]. Существующие исследования показывают, что метаболизм липидов играет многогранную роль в иммунной системе, при этом уровень ЛПВП

становится потенциально важным маркером в отношении иммунной функции и прогрессирования ВИЧ-инфекции [9].

У людей, живущих с ВИЧ, наблюдается иммунная дисфункция даже при эффективной АРТ. Соотношение CD4/CD8 Т-клеток (иммунорегуляторный индекс (ИРИ)) стало более точным прогностическим маркером, чем только количество CD4. У пациентов, получающих АРТ с нормальным восстановлением CD4-лимфоцитов, но сохраняющих низкое соотношение CD4/CD8, наблюдается остаточное воспаление и старение Т-клеток CD8 [10]. Даже у людей, живущих с ВИЧ, которые достигают неопределяемой вирусной нагрузки и восстановления CD4 до более 500 клеток/мкл, фенотипы Т-клеток навсегда изменяются, при этом у большинства таких пациентов сохраняется «инвертированное» соотношение CD4/CD8 менее 1 (1,2–2,5 в общей популяции) [11]. Установлена взаимосвязь между снижением ИРИ и большей распространенностью атеросклероза коронарных артерий [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить параметры липидного профиля, коагулограммы и уровни С-реактивного белка (СРБ), а также ультразвуковые признаки атеросклероза артерий у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в зависимости от уровня ИРИ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 45 ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне АРТ.

Критерии включения: ВИЧ-инфицированные пациенты в возрасте от 40 до 60 лет, получающие АРТ и имеющие неопределяемую вирусную нагрузку.

Критерии исключения: возраст до 40 или после 60 лет, в анамнезе инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, наличие тяжелых нарушений ритма и хронической сердечной недостаточности, отказ от приема АРТ, определяемая вирусная нагрузка.

Большая часть пациентов были мужчины с половым путем инфицирования ВИЧ, в возрасте младше 50 лет, с уровнем CD4-клеток более 500 клеток/мкл. На основании уровня ИРИ ($<$ и $\geq 0,75$) пациенты были разделены на 2 группы. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У обследованных пациентов были выполнены: иммунограмма с определением ИРИ, липидный профиль, коагулограмма, СРБ, ультразвуковое исследование для выявления признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК).

Только 2 (4,5%) пациента принимали статины для коррекции дислипидемии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica, v. 10.0. Для статистического описания выборок с нормальным распределением применялся расчет среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, – медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75-й процентиля). Сопоставление межгрупповых данных по количественному признаку проводилось при помощи U -критерия Манна – Уитни соответственно. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами p принят равным 0,05.



Таблица 1
Характеристика обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов
Table 1
Characteristics of the examined HIV-infected patients

Признаки		ИРИ $\geq 0,75$, n=18, абс. (%)	ИРИ $< 0,75$, n=27, абс. (%)	Всего, n=45, абс. (%)
Пол	Мужской	10 (55,6)	18 (66,7)	28 (62,2)
	Женский	8 (44,4)	9 (33,3)	17 (37,8)
Путь	Внутривенный	5 (27,7)	10 (37,1)	15 (33,4)
	Половой	13 (72,3)	17 (62,9)	30 (66,6)
Возраст, годы	Медиана (25–75%)	47,3 (41,7–50,7)	46,5 (44,1–48,5)	47,6 (44,3–50,9)
	40–50	14 (77,8)	20 (74,1)	34 (75,6)
	51–60	4 (22,2)	7 (25,9)	11 (24,4)
Стадия по классификации ВОЗ	1	2 (10,9)	3 (11,1)	5 (10,9)
	2	6 (33,4)	6 (22,2)	12 (26,7)
	3	6 (33,4)	8 (29,6)	14 (31,2)
	4	4 (22,3)	10 (37,1)	14 (31,2)
CD4-клетки в мкл	Медиана (25–75%)	943 (763–1212)	488 (381–569)	610 (447–1032)
	Менее 500	–	15 (55,5)	15 (33,4)
	Более 500	18 (100)	12 (44,5)	30 (66,6)
Текущий/пролеченный хронический вирусный гепатит С		9 (50)	14 (51,8)	23 (51,2)
Перенесенный туберкулез		4 (22,3)	4 (14,8)	8 (17,8)
Продолжительность ВИЧ, годы		12,9 (8,4–20,8)	14,9 (8,2–22,8)	13,3 (8,1–21,8)
Продолжительность АРТ, годы		9,3 (7,7–13,8)	9,7 (6,9–14,3)	9,7 (7,2–14,2)

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных пациентов ИРИ в пределах нормального диапазона был только у 8 (17,8%). Дислипидемия выявлена у 31 (79,5%) пациента.

При анализе липидограммы ВИЧ-инфицированных пациентов были выявлены следующие нарушения (рис. 1).

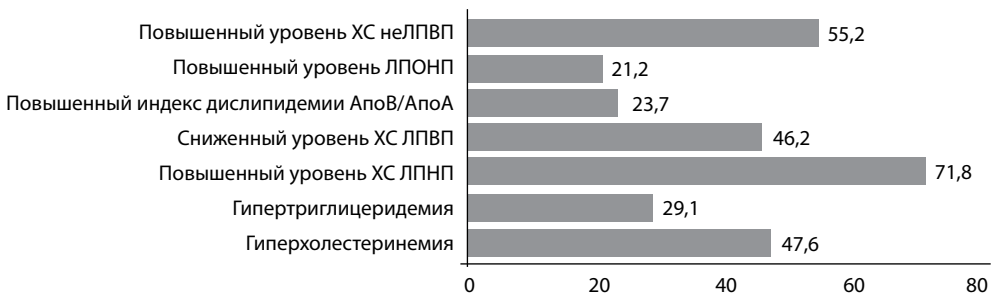


Рис. 1. Частота нарушенных липидных показателей у ВИЧ-инфицированных пациентов
Fig. 1. Frequency of abnormal lipid parameters in HIV-infected patients

Примечания: ХС неЛПВП – холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; АпоВ/АпоА – аполипопротеин В/аполипопротеин А; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 2
Частота выявления отдельных компонентов МС в зависимости от уровня ИРИ
Table 2
Frequency of detection of individual components of MS depending on the level of IRI

Признаки	ИРИ ≥0,75, n (%)	ИРИ <0,75, n (%)	p
ИМТ >25	6 (33,4)	18 (66,7)	0,059
Преддиабет	4 (22,3)	8 (29,6)	0,947
АГ 2/3 степени	9 (50)	13 (48,2)	0,855
МС	7 (38,9)	22 (81,5)	0,009

При определении отдельных компонентов метаболического синдрома (МС) в зависимости от отдельных компонентов ИРИ не было выявлено статистически значимых отличий, но в целом МС у пациентов с ИРИ менее 0,75 диагностируется значимо чаще (табл. 2).

При анализе параметров липидограммы и гемостазиограммы пациентов в зависимости от уровня ИРИ не было выявлено статистических различий (табл. 3).

При сравнении концентрации маркера воспаления СРБ в исследуемых группах было выявлено, что у пациентов с уровнем ИРИ менее 0,75 показатели СРБ были статистически значимо выше (p=0,04) (рис. 2).

Анализ ультразвуковых признаков атеросклероза БЦА и АНК выявил наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) у 30 (75%) пациентов, из них у 17 (56,6%) пациентов АСБ располагались в обоих сосудистых бассейнах, у 4 (13,4%) – в бедренном бассейне, у 9 (30%) – в каротидном бассейне.

Таблица 3
Параметры липидограммы и гемостазиограммы пациентов в зависимости от уровня ИРИ
Table 3
Lipidogram and hemostasiogram parameters of patients depending on the IRI level

Параметры	ИРИ ≥0,75 (n=18)	ИРИ <0,75 (n=27)	p
Общий ХС	5,6 [4,1; 6,1]	4,8 [4,3; 5,9]	0,449
ТГ	0,97 [0,81; 1,71]	1,39 [1,08; 1,81]	0,28
ХС ЛПНП	3,94 [2,22; 4,33]	3,42 [2,91; 3,97]	0,392
ХС ЛПВП	1,22 [0,89; 1,44]	1,04 [0,83; 1,33]	0,328
ЛПОНП	0,40 [0,22; 0,60]	0,60 [0,45; 0,85]	0,115
ХС неЛПВП	4,20 [3,22; 4,95]	3,80 [3,40; 4,47]	0,615
АпоА1	1,46 [1,26; 1,68]	1,35 [1,22; 1,57]	0,315
АпоВ	1,04 [0,89; 1,25]	1,06 [0,95; 1,16]	0,976
АпоВ/АпоА1	0,73 [0,58; 0,84]	0,75 [0,67; 0,80]	0,626
АЧТВ, сек.	26,95 [25,40; 30,92]	27,70 [25,15; 28,57]	0,814
ПТИ	1,04 [0,92; 1,13]	0,93 [0,90; 1,00]	0,078
МНО	0,98 [0,93; 1,07]	1,04 [1,0; 1,07]	0,132
ТВ, сек.	15,7 [15,2; 16,8]	15,4 [14,6; 16,8]	0,638
Фибриноген, г/л	3,90 [3,38; 4,53]	3,90 [3,15; 4,40]	0,525
D-димер, нг/мл	166,0 [151,0; 188,5]	155,5 [139,3; 196,0]	0,486

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; ТВ – тромбиновое время.

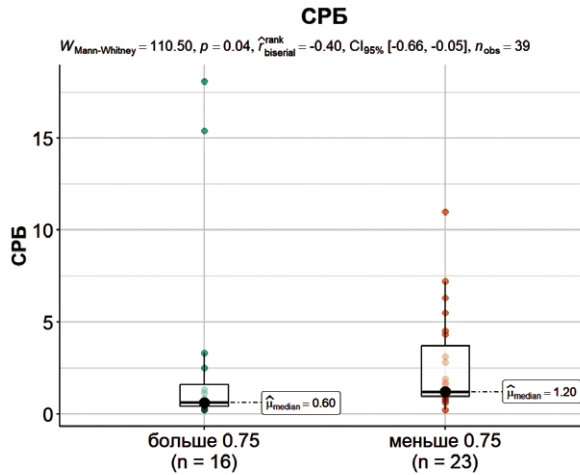


Рис. 2. Сравнение концентрации СРБ в зависимости от уровня ИРИ у ВИЧ-инфицированных пациентов

Fig. 2. Comparison of CRP concentration depending on the IRI level in HIV-infected patients

Масштаб атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей в зависимости от уровня ИРИ выявил статистически более значимое поражение нижних конечностей (2 и более АСБ) при ИРИ менее 0,75 ($p=0,03$). Статистически значимых различий поражения БЦА в зависимости от уровня ИРИ получено не было ($p>0,05$).

При анализе уровня ИРИ и низкоуровневой вирусемии ВИЧ (от 51–58 до 500 копий/мл) в течение последних 12 месяцев выявлено, что при уровне ИРИ менее 0,75 значимо чаще детектируются эпизоды определяемой вирусной нагрузки ($p=0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании были выявлены значимые изменения в липидном профиле у большинства пациентов. В отличие от популяционных исследований дислипидемии пациентов без ВИЧ [12] у проанализированных пациентов чаще наблюдались сниженные уровни ХС ЛПВП, повышенный индекс дислипидемии. Низкий уровень ХС ЛПВП является одним из наиболее распространенных нарушений липидного обмена у людей, живущих с ВИЧ. ЛПВП обладают множеством защитных эффектов, включая антиатерогенные, противовоспалительные, противовирусные, антиоксидантные, антиапоптотические и антитромботические свойства. Дисфункциональные ЛПВП способствуют активации Т-клеток и макрофагов, усилению системного воспаления, окислительному стрессу, инсулинорезистентности и образованию некальцифицированных коронарных атеросклеротических бляшек [13].

Несмотря на отсутствие значимых различий параметров липидограммы, гемостазиограммы в зависимости от уровня ИРИ, у пациентов с более низкими уровнями ИРИ частота МС была значимо выше. Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, в которых соотношение CD4/CD8 оказалось значимым маркером для прогнозирования МС у ВИЧ-инфицированных пациентов [14]. Дисфункция

иммунного ответа и формирование воспалительного фенотипа при низком уровне ИРИ подтверждается и полученными нами данными о более высоких уровнях СРБ. Отрицательная связь между уровнями СРБ и CD4+-лимфоцитами была отмечена в других исследованиях [15]. Рутинное определение СРБ для оценки сердечно-сосудистого риска рекомендовано и пациентам без ВИЧ-инфекции [16], но у пациентов с ВИЧ оно имеет критическое значение [17].

В нашей когорте распространенность атеросклеротических бляшек среди ВИЧ-инфицированных участников без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний составила 75%, что превышает показатели, опубликованные другими авторами (у пациентов старше 40 лет в диапазоне от 31,6% до 37%) [18]. Более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек, зафиксированная в нашем исследовании, может быть объяснена такими факторами, как длительный анамнез ВИЧ, АРТ, курения, потребление инъекционных наркотических веществ у пациентов, включенных в исследование. ИРИ может рассматриваться как маркер иммунного старения, независимо связанный с субклиническим атеросклерозом различных сосудистых бассейнов у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно при уровне менее 0,3 [19].

Нарушение приверженности, определяемая вирусная нагрузка препятствуют восстановлению соотношения CD4/CD8. С одной стороны, даже незначительное присутствие вируса в крови поддерживает хроническую активацию иммунной системы, препятствуя нормализации соотношения CD4/CD8, с другой, низкий уровень вирусной нагрузки от 50 до 200 копий/мл приводит к снижению цитотоксической активности и дисфункции Т-клеток, что может повлиять на выработку цитокинов, делая их неспособными контролировать и уничтожать инфицированные клетки [20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем иммунорегуляторного индекса менее 0,7 чаще диагностируется метаболический синдром, эпизоды низкоуровневой виремии, выше концентрация СРБ в плазме и атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей.

Пациентам с уровнем ИРИ менее 0,7, включая пациентов с нормальным уровнем CD4-лимфоцитов, необходим не только контроль вирусной нагрузки ВИЧ, но и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с мониторингом липидного профиля, маркеров воспаления, УЗИ артерий различных сосудистых бассейнов, в том числе нижних конечностей.

Определение ИРИ и проведение ультразвуковой верификации атеросклеротического поражения в рамках первичной профилактики является эффективным методом дополнительной стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ВИЧ и персонализации гиполипидемической терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shekhovtsova TA, Duplyakov DV. HIV infection and cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3370. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3370
2. Lembas A, Załęski A, Mikula T, et al. Changes in the lipid profile in people with HIV after one year of antiretroviral therapy – the significance of immune parameters. *IJD Reg*. 2025;14:100602. doi: 10.1016/j.jijregi.2025.100602
3. Li X, Song X, Han Y, et al. Risk factors and longitudinal changes of dyslipidemia among Chinese people living with HIV receiving antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):598. doi: 10.1186/s12879-023-08587-0

4. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(4):218–25. doi: 10.1007/s11904-016-0321-0
5. Nazari I, Feinstein MJ. Evolving mechanisms and presentations of cardiovascular disease in people with HIV: implications for management. *Clin Microbiol Rev.* 2024;14:37(1):e0009822. doi: 10.1128/cmr.00098-22
6. Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, et al. Cardiovascular Disease and Thrombosis in HIV Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(2):175–191. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318232
7. Ge L, Tian X, Sun C, et al. Pathogenesis of HIV-Associated Metabolic Syndrome and Clinical Management Recommendations. *Int J Gen Med.* 2025;18:5213–5232. doi: 10.2147/IJGM.S528870
8. Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Interleukin 6 Is a Stronger Predictor of Clinical Events Than High-Sensitivity C-Reactive Protein or D-Dimer during HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases.* 2016;3(214):408–416. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw173>
9. Torres RM, Cyster J. Lipid mediators in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2023;317:4–7. doi: 10.1111/imr.13228
10. Garrido-Rodríguez V, Bulnes-Ramos Á, Olivas-Martínez I, et al. The persistence of low CD4/CD8 ratio in chronic HIV-infection, despite ART suppression and normal CD4 levels, is associated with pre-therapy values of inflammation and thymic function. *J Microbiology Immunol Infection.* 2024;57(6):854–67. doi: 10.1016/j.jmii.2024.08.007
11. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, et al. Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1297–1303. doi: 10.1093/cid/ciw076
12. Metelskaya VA, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein Profile in Populations from Regions of the Russian Federation: ESSE-RF Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):931. doi: 10.3390/ijerph19020931
13. Markakisa K, Abadi LF, Kombe AK, et al. HDL dysfunction: a role in the pathogenesis of cardiometabolic syndrome in chronic HIV infection? *Metabolism.* 2026:156432. doi: 10.1016/j.metabol.2025.156432
14. Gojak R, Hadžiosmanović V, Baljić R, et al. CD4/CD8 Ratio as a Predictor for the Occurrence of Metabolic Syndrome in HIV / AIDS Patients During 6 Months of cART Therapy. *J Med Biochem.* 2019;38(4):489–495. doi: 10.2478/jomb-2018-0049
15. Waritu NC, Usure RE, Adema BG, et al. Atherogenic Index of Plasma and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels Among People Living With HIV on Dolutegravir and Ritonavir-Boosted Atazanavir-Based Antiretroviral Therapy and Their Correlations to CD4 Cell Counts. *AIDS Res Treat.* 2025:1468678. doi: 10.1155/arat/1468678
16. Kurt B, Reugels M, Schneider KM et al. C-reactive protein and cardiovascular risk in the general population. *Eur Heart J.* 2025:ehaf937. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf937
17. Ghandakly E, Moudgil R, Holman K. Cardiovascular disease in people living with HIV: Risk assessment and management. *Cleve Clin J Med.* 2025;92(3):159–167. doi: 10.3949/ccjm.92a.24055
18. Liu X, Sun Y, Zhan Y, et al. Prevalence and risk of subclinical carotid atherosclerosis in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2021;32(5):411–420. doi: 10.1177/0956462420972854
19. Soto JF, Romero-Jiménez MJ, Alarcón García JC, et al. Predictors of subclinical atherosclerosis in HIV. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):17. doi: 10.1186/s12879-022-07976-1
20. Lara-Aguilar V, Llamas-Adán M, Brochado-Kith Ó, et al. Low-level HIV-1 viremia affects T-cell activation and senescence in long-term treated adults in the INSTI era. *J Biomed Sci.* 2024;31(1):80. doi: 10.1186/s12929-024-01064-z



Коновалова С.Е.¹, Романова О.Н.², Коломиец Н.Д.³, Ткаченко А.К.², Кастюкевич Л.И.² ✉

¹ 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Влияние уровня вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных матерей на состояние новорожденных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала, написание текста – Коновалова С.Е.; концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста – Романова О.Н., Коломиец Н.Д., Ткаченко А.К.; обработка материала и редактирование текста – Кастюкевич Л.И.

Подана: 02.03.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: lkmat@tut.by

Резюме

Цель. Оценить влияние уровня вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных беременных на антропометрические показатели, состояние по шкале Апгар, сроки гестации и особенности перинатального ведения новорожденных.

Материалы и методы. В исследование включено 35 новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Проведен анализ данных новорожденных, разделенных на группы в зависимости от уровня вирусной нагрузки матерей (высокий и низкий). Оценивались масса тела, окружность головы и груди, оценка по шкале Апгар, сроки гестации, частота кесарева сечения и применение комбинированной антиретровирусной терапии.

Результаты. У новорожденных матерей с высокой вирусной нагрузкой выявлено статистически значимое снижение массы тела, окружности головы и груди, а также пониженные оценки по шкале Апгар. Отмечена тенденция к более частым преждевременным родам, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в сроках гестации. Частота кесарева сечения и применение комбинированной антиретровирусной терапии были выше в группе с высокой вирусной нагрузкой.

Закключение. Высокий уровень вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных беременных негативно влияет на состояние новорожденных и ассоциируется с ухудшением перинатальных исходов. Контроль и снижение вирусной нагрузки являются важными мерами для улучшения здоровья матери и ребенка, а также для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ, вирусная нагрузка, беременность, новорожденные, перинатальные исходы, антиретровирусная терапия

Konovalova S.¹, Romanova O.², Kolomiets N.³, Tkachenko A.², Kastsiukevich L.² 

¹ 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumov, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Influence of Viral Load Level in HIV-Infected Mothers on the Condition of Newborns

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and processing of materials, writing – Konovalova S.; concept and design of the study, writing and editing – Romanova O., Kolomiets N., Tkachenko A.; processing of materials and editing – Kastsiukevich L.

Submitted: 12.03.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: lkmat@tut.by

Abstract

Purpose. To evaluate the effect of the viral load level in HIV-infected pregnant women on anthropometric indicators, Apgar score, gestation period and features of perinatal management of newborns.

Materials and methods. The study included 35 newborns from HIV-infected mothers. The data of newborns were analyzed, divided into groups depending on the level of maternal viral load (high and low). Body weight, head and chest circumference, Apgar score, gestation period, cesarean section frequency, and use of combined antiretroviral therapy were evaluated.

Results. Newborn mothers with high viral load showed a statistically significant decrease in body weight, head and chest circumference, as well as lowered Apgar scores. There is a tendency towards more frequent premature births, despite the absence of statistically significant differences in gestation periods. The frequency of cesarean section and the use of combined antiretroviral therapy were higher in the group with a high viral load.

Conclusions. A high level of viral load in HIV-infected pregnant women negatively affects the condition of newborns and is associated with a deterioration in perinatal outcomes. Viral load control and reduction are important measures to improve maternal and child health, as well as to reduce the risk of vertical HIV transmission.

Keywords: HIV, viral load, pregnancy, newborns, perinatal outcomes, antiretroviral therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция у детей остается одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения, обусловленной преимущественно вертикальным путем передачи вируса – от матери к ребенку во время беременности, родов или грудного вскармливания [1, 2]. Клиническая картина ВИЧ-инфекции у детей характеризуется прогрессирующей неврологической дисфункцией и развитием оппортунистических инфекций [3]. Кожные проявления включают разнообразные грибковые, бактериальные и вирусные поражения, которые зачастую отличаются повышенной

резистентностью к стандартным методам лечения по сравнению с аналогичными состояниями у здоровых детей. Тяжелый себорейный дерматит, васкулит и лекарственные высыпания являются важными диагностическими признаками, указывающими на ВИЧ-инфекцию [4, 5].

Современная эпидемиологическая ситуация демонстрирует изменение профиля распространения ВИЧ: в прошлом основными группами риска были наркопотребители и мужчины, практикующие гомосексуальные контакты, однако в настоящее время наблюдается рост числа инфицированных женщин репродуктивного возраста, составляющих около 53% всех выявленных случаев [6, 7]. Данное обстоятельство приводит к увеличению числа беременностей среди ВИЧ-положительных женщин и, соответственно, к повышению риска вертикальной передачи вируса, которая может происходить внутриутробно, во время родов или в период грудного вскармливания [8]. Эта тенденция требует особого внимания со стороны медицинского сообщества и органов здравоохранения.

Расширение доступа к антиретровирусной терапии (АРТ) и комплексной медицинской помощи беременным женщинам позволило значительно снизить частоту вертикальной передачи ВИЧ даже в ресурсно ограниченных условиях [9, 10]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, профилактические программы, реализованные с 2000 года, предотвратили заражение ВИЧ у миллионов детей в возрасте до 14 лет [11].

Современные клинические рекомендации подчеркивают, что выявление ВИЧ-инфекции у беременной женщины не является показанием к прерыванию беременности. Врачи должны обеспечить своевременное начало и непрерывное проведение антиретровирусной терапии, что позволяет снизить риск передачи вируса ребенку с 20–40% до 1–2% [12, 13]. В странах с развитой системой здравоохранения, таких как США и государства Европы, благодаря широкому применению АРТ риск вертикальной передачи ВИЧ достиг минимальных значений [14].

Таким образом, эффективное выявление и лечение ВИЧ-инфекции у беременных женщин, а также профилактические меры, направленные на предотвращение передачи вируса ребенку, остаются ключевыми задачами в борьбе с эпидемией ВИЧ среди детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить антропометрические и клинические показатели ВИЧ-экспонированных новорожденных в зависимости от уровня вирусной нагрузки их матерей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе родильного дома учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» в период с января 2017 года по декабрь 2019 года. В группу клинического наблюдения были включены 35 ВИЧ-экспонированных новорожденных. Дети были разделены на две группы в зависимости от уровня вирусной нагрузки (ВН) у их ВИЧ-инфицированных матерей. В первую группу (группа 1) вошли 20 детей (57,1%; 95% ДИ 40,9–72,0) с вирусной нагрузкой ≤ 500 копий/мл, во вторую (группа 2) – 15 детей (42,9%; 95% ДИ 28,0–59,1) с вирусной нагрузкой ≥ 501 копий/мл. Статистический анализ не выявил значимой разницы между группами ($p=0,23$).



Для оценки состояния новорожденных изучались основные антропометрические показатели: масса тела, длина, окружность головы и груди, а также срок гестации на момент рождения.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Для сравнения групп применялись критерий χ^2 для категориальных переменных и тест Манна – Уитни для количественных данных с ненормальным распределением [15, 16]. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Подсчет 95%-го доверительного интервала для частот и долей выполнялся с помощью онлайн-калькулятора [17].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании изучалось влияние уровня ВН у ВИЧ-инфицированных матерей на антропометрические показатели новорожденных, клинические параметры, особенности антиретровирусной терапии (АРТ), а также состояние новорожденных по шкале Апгар.

Средняя масса тела в общей выборке составила $2934 \pm 107,7$ г. При разделении по группам, основанном на уровне ВН, выявлены статистически значимые различия: в группе 1 (ВН ≤ 500 копий/мл) средняя масса тела была существенно выше – $3160,5 \pm 103,96$ г, тогда как в группе 2 (ВН ≥ 501 копий/мл) – $2632,0 \pm 186,46$ г ($p = 0,0128$). Это указывает на значительное влияние высокой вирусной нагрузки матери на снижение массы тела новорожденных. Распределение детей по категориям массы тела показало, что доля новорожденных с массой ≤ 2000 г была выше во второй группе (13,3% против 5%), что может свидетельствовать о повышенном риске низкой массы тела при высокой ВН. Тем не менее при анализе распределения по всем категориям массы тела статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$), что может быть обусловлено ограниченным объемом выборки и вариабельностью данных. Эти данные представлены в табл. 1.

Рост новорожденных также существенно различался между группами. В группе 1 лишь 20% детей имели рост ≤ 50 см, тогда как в группе 2 таких детей было 73,3% ($p < 0,001$). Средний рост по всей выборке составил $49 \pm 0,87$ см, при этом средние значения в группах были $50,45 \pm 1,08$ см и $47,53 \pm 1,34$ см соответственно ($p = 0,0962$). Несмотря на отсутствие статистической значимости по средним показателям роста,

Таблица 1
Антропометрические показатели у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей
Table 1
Anthropometric parameters in newborns from HIV-infected mothers

Показатели	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=15)		Р-значение
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ	
Масса тела (г)					
≤2000	1	5; 0,9–23,6	2	13,3; 3,7–37,9	0,38
2001–3000	8	40; 21,9–61,3	9	60; 35,7–80,2	0,24
3001–4000	11	55; 34,2–74,2	4	26,7; 10,9–52	0,77
Рост – длина тела (см)					
≤50	4	20; 8,1–41,6	11	73,3; 48–89,1	<0,001
≥51	16	80; 58,4–91,9	4	26,7; 10,9–52	<0,001

распределение по категориям свидетельствует о выраженном отставании в росте у детей из группы с высокой вирусной нагрузкой.

Особое внимание уделялось окружности головы и груди как важным индикаторам внутриутробного развития и состояния центральной нервной системы. В группе 1 средняя окружность головы составила $34,4 \pm 0,275$ см, что значительно превышало показатель группы 2 – $32,53 \pm 0,57$ см ($p=0,003$). Аналогичная тенденция наблюдалась для окружности груди: $32,85 \pm 0,40$ см в группе 1 против $30,60 \pm 1,01$ см в группе 2 ($p=0,0294$).

В табл. 2 представлены резюмирующие данные антропометрических показателей новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

Данные свидетельствуют о статистически значимом отставании в развитии новорожденных матерей с высокой ВН по рассматриваемым параметрам. Таким образом, высокая ВН матери выступает как фактор риска формирования у новорожденных низкой массы тела, меньшего роста, а также уменьшенной окружности головы и груди.

Средний срок гестации в группе 1 с низкой ВН составил $271,65 \pm 1,86$ дня (примерно 39 недель), тогда как в группе 2 с высокой ВН – $261,93 \pm 5,28$ дня (около 37 недель и 4 дней). Статистический анализ не выявил значимой разницы между группами ($p=1,00$). Тем не менее в группе 2 отмечается тенденция к более ранним родам, что может указывать на повышенный риск преждевременных родов при высокой ВН. Это позволяет предположить, что несмотря на отсутствие статистически значимых различий в сроке гестации между группами, наблюдаемая тенденция к его снижению при высокой ВН требует дополнительного внимания и подтверждения в более масштабных исследованиях.

Родоразрешение естественным путем наблюдали у 8 (40%; 95% ДИ 21,9–61,3) в группе 1 и только у 1 (6,7%; 95% ДИ 1,2–29,8) женщины группы 2, что указывает на статистически значимое различие между группами по частоте естественных родов ($p=0,03$).

Оперативное родоразрешение (кесарево сечение) в группе 1 было применено у 12 (60%; 95% ДИ 38,7–78,1) женщин и в группе 2 – у 14 (93,3%; 95% ДИ 70,2–98,8) женщин ($p=0,03$). Более частое применение кесарева сечения в группе 2 соответствует международным рекомендациям, направленным на снижение риска передачи ВИЧ от матери к ребенку при высоком уровне ВН.

Мы также провели анализ влияния порядка беременности и уровня вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных матерей (табл. 3).

Таблица 2
Общие сведения об антропометрических показателях новорожденных
Table 2
General information about anthropometric indicators of newborns

Показатель	Группа 1 ВН ≤ 500 копий/мл	Группа 2 ВН ≥ 501 копий/мл	P-значение
Масса тела, г	$3160,5 \pm 103,96$	$2632,0 \pm 186,46$	0,0128
Рост, см	$50,45 \pm 1,08$	$47,53 \pm 1,34$	0,0962
Окружность головы, см	$34,4 \pm 0,275$	$32,53 \pm 0,57$	0,003
Окружность груди, см	$32,85 \pm 0,40$	$30,60 \pm 1,01$	0,0294



Таблица 3
Распределение беременностей по порядку у ВИЧ-инфицированных матерей в двух группах
Table 3
Distribution of pregnancies by order in HIV-infected mothers in two groups

Порядок беременности	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=15)		Р-значение
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ	
1-я беременность	3	15; 5,2–36	6	40; 19,8–64,3	0,09
2-я беременность	7	35; 18,1–56,7	2	13,3; 3,7–37,9	0,15
3-я беременность	7	35; 18,1–56,7	4	26,7; 10,9–52	0,60
4-я беременность	1	5; 0,9–23,6	3	20; 7–45,2	0,17
5-я и 6-я беременности	1 (каждая)	5; 0,9–23,6	0	0	–

В группе 2 наблюдается тенденция к большему числу женщин, имеющих первую беременность (40%). Доля женщин со второй беременностью в группе 1 выше (35% против 13,3% в группе 2). Доля третьей и четвертой беременностей между группами более сбалансирована. Пятая и шестая беременности представлены только в группе 1 (по 1 случаю каждая), что может отражать небольшое количество многоплодных беременностей или более высокую рождаемость в данной группе. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наблюдаются тенденции, которые могут указывать на различия в репродуктивном поведении или планировании беременности между группами. Более высокая доля первородящих в группе 2 может коррелировать с особенностями ведения беременных с высоким риском (например, впервые выявленные ВИЧ-инфицированные). В группе 1 больший процент женщин с повторными беременностями может отражать более стабильное течение заболевания или другие социально-демографические факторы.

Все ВИЧ-инфицированные женщины во время беременности принимали антиретровирусную терапию (АРТ). Всего было использовано 3 различные схемы, что представлено в табл. 4.

АРТ по схеме 1 (алувия, тенофовир) принимали 45% женщин в группе 1 и в группе 2 – 46,6%. Разница в долях оказалась крайне мала (практически равна), что

Таблица 4
Схемы АРТ у ВИЧ-инфицированных беременных
Table 4
ART regimens for HIV-infected pregnant women

Схемы АРТ	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=15)		Р-значение
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ	
1 – алувия, тенофовир	9	45; 25,8–65,8	7	46,6; 24,8–69,9	0,92
2 – алувия, зидолам	8	40; 21,9–61,3	8	53,3; 30,1–75,2	0,43
3 – абакавир, алувия, ламивудин	3	15; 5,2–36	0	0	0,12

подтверждается высоким p -значением (0,92), указывающим на отсутствие статистической значимости различий.

АРТ по схеме 2 (алувия, зидолам) получали 40% женщин в группе 1 и 53,3% в группе 2. Несмотря на некоторую разницу (около 13%), p -значение (0,43) свидетельствует о том, что она не является статистически значимой. Широкие доверительные интервалы (95%; ДИ 21,9–61,3 и 30,1–75,2%) указывают на значительную вариабельность данных и ограниченную статистическую мощность из-за небольшого размера выборок.

АРТ по схеме 3 (абакавир, алувия, ламивудин) принимали только 15% женщин в группе 1, и p -значение (0,12) не достигает порога статистической значимости из-за малочисленности выборки.

Таким образом, ни одна из схем АРТ не показала статистически значимых различий в частоте применения между двумя группами.

Все новорожденные получили АРТ по одной из двух схем:

- 1 – зидолам (монотерапия);
- 2 – зидолам, ламивудин, невиropин (комбинированная терапия), применялась только у детей матерей с высокой ВН (табл. 5).

В группе 1 все новорожденные (100%) получили монотерапию зидоламом, в группе 2 эта схема применялась у 73,3% детей, что значительно ниже, чем в группе 1. Значение $p=0,01$ указывает на статистически значимое различие между группами в применении этой схемы.

Комбинированная схема (зидолам, ламивудин, невиropин) была использована только у 26,7% новорожденных от матерей с высокой вирусной нагрузкой, что соответствует современным рекомендациям по более интенсивной профилактике при высоком риске передачи ВИЧ. Статистическая значимость различий ($p=0,01$) подтверждает, что распределение схем АРТ между группами существенно различается. Различия в применении схем АРТ у новорожденных, вероятно, обусловлены клиническими показаниями, такими как уровень вирусной нагрузки у матерей, а также различиями в протоколах ведения пациентов в исследуемых группах.

Состояние всех новорожденных детей было оценено по шкале Апгар (табл. 6).

В группе 1 большинство новорожденных получили высокую оценку Апгар 8/9 – 70%, что значительно превышает показатель группы 2 (26,7%, $p=0,01$), что свидетельствует о более благоприятном состоянии новорожденных при рождении в группе 1.

Оценка Апгар 8/8 встречалась чаще в группе 2 (60%) по сравнению с группой 1 (30%), однако различие не достигло статистической значимости ($p=0,08$). Тяжелое

Таблица 5
Схемы АРТ у новорожденных от ВИЧ-инфицированных беременных
Table 5
ART regimens for newborns from HIV-infected pregnant women

Схемы АРТ	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=15)		Р-значение
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ	
1 – зидолам	20	100; 83,9–100	11	73,3; 48–89,1	0,01
2 – зидолам, ламивудин, не- виropин	0	0	4	26,7; 10,9–52	0,01



Таблица 6
Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар
Table 6
Assessment of the condition of newborns using the Apgar scale

Оценка Апгар/состояния	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=15)		Р-значение
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ	
Апгар 8/9	14	70%; 48,1–85,5%	4	26,7%; 10,9–52%	0,01
Апгар 8/8	6	30%; 14,5–51,9%	9	60%; 35,7–80,2%	0,08
Тяжелое состояние (Апгар <5 / ИВЛ)	0	0%	2	13,3%	–
Состояние при рождении: удовлетвори- тельное	14	70%; 48,1–85,5%	4	26,7%; 10,9–52%	0,01
Средней тяжести	6	30%; 14,5–51,9%	9	60%; 35,7–80,2%	0,08

состояние (Апгар <5 или необходимость искусственной вентиляции легких) зарегистрировано только в группе 2 (13,3%), что указывает на более высокий риск осложнений у новорожденных этой группы.

Аналогично доля новорожденных с удовлетворительным состоянием при рождении выше в группе 1 (70% против 26,7%, $p=0,01$), тогда как состояние средней тяжести чаще встречается в группе 2 (60% против 30%, $p=0,08$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень ВН у ВИЧ-инфицированных матерей оказывает отрицательное влияние на физическое развитие новорожденных, проявляясь снижением массы тела, роста, а также окружности головы и груди при рождении. Новорожденные из этой группы чаще имеют низкие оценки по шкале Апгар, что свидетельствует о более тяжелом состоянии в первые минуты жизни и повышенном риске перинатальных осложнений. Частое применение кесарева сечения у женщин с высокой ВН соответствует международным рекомендациям по снижению риска вертикальной передачи ВИЧ. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в сроках гестации, отмечается тенденция к более частым преждевременным родам при высокой ВН. Использование комбинированной АРТ у новорожденных матерей с высокой ВН отражает необходимость усиленной профилактики передачи вируса. Таким образом, контроль и снижение ВН у беременных с ВИЧ являются ключевыми мерами для улучшения перинатальных исходов и снижения риска вертикальной передачи ВИЧ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. HIV/AIDS. Fact sheet. 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed 01.06.2024).
2. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2023 fact sheet. 2023. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (accessed 01.06.2024).
3. Gona P, Van Dyke R.B., Williams P.L., et al. Clinical manifestations and disease progression among children with perinatally acquired HIV infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):394–403. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cix822>
4. Levin M.J., Weinberg A. Dermatologic manifestations of HIV infection in children. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):1–10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.08.002>
5. Kline M.W., Patel K., Williams P.L., et al. Skin disorders in HIV-infected children: clinical features and response to therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):772–778. Available at: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001618>
6. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2022. 2023;34. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html> (accessed 01.06.2024).
7. Russian Federal AIDS Center. Epidemiological report on HIV infection in Russia, 2023. Moscow; 2024.

8. Mofenson L.M. Prevention of mother-to-child HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(Suppl 1):2–7. Available at: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002112>
9. Stringer J.S., Stringer E.M. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV: improving outcomes for mothers and infants. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(4):225–231. Available at: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000621>
10. Palombi L., Marazzi M.C., Voetberg A., et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings: effectiveness of antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):891–897. Available at: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001926>
11. World Health Organization. *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2023*. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065000> (accessed 01.06.2024).
12. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*. 2023. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines> (accessed 01.06.2024).
13. European AIDS Clinical Society. *EACS Guidelines Version 12.0*. 2023. Available at: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (accessed 01.06.2024).
14. Townsend C.L., Byrne L., Cortina-Borja M., et al. Earlier initiation of ART and improved pregnancy outcomes in HIV-infected women: results from the UK and Ireland. *AIDS*. 2021;35(3):457–464. Available at: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002749>
15. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0*. Armonk, NY: IBM Corp.; 2017. Available at: <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>
16. Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. 5th ed. London: Sage Publications; 2018.
17. Online 95% Confidence Interval Calculator. Available at: <https://www.example.com> (accessed 01.06.2024).

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.040>
УДК [616.36-002.17-037:616.36-002-036.12]:[616.34:579.61]-071/-074



Цейко З.А. ✉, Стома И.О.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Комбинированный индекс риска фиброза печени при хроническом гепатите С на основе данных кишечной микробиоты и клинико-лабораторных показателей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 28.01.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: tzeiko.zinaida@yandex.by

Резюме

Цель. Разработать новый комбинированный индекс, интегрирующий маркеры кишечной микробиоты и клинико-лабораторные показатели, для неинвазивной диагностики и стратификации риска выраженного фиброза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Материалы и методы. В исследование включены 124 пациента с хронической HCV-инфекцией. В рамках исследования определен состав микробиоты кишечника методом метагеномного секвенирования 16S рРНК. Для разработки индекса использовали клинико-лабораторные показатели и данные секвенирования. Методом ROC-анализа отобраны прогностически значимые показатели. На обучающей выборке ($n=94$) с помощью множественной логистической регрессии создан комбинированный индекс. Диагностическая эффективность с использованием ROC-анализа независимо оценена на тестовой выборке ($n=30$).

Результаты. Разработан комбинированный индекс риска фиброза печени, включающий клинические параметры (пол, билирубин, СОЭ) и бинарные маркеры кишечной микробиоты (*Streptococcus* >1,359%, *Intestinimonas* >0,0408%). Индекс риска фиброза печени = (пол $\times$ 1,1286) + (*Streptococcus* _bin $\times$ 0,90339) + (*Intestinimonas* _bin $\times$ 1,79422) + (билирубин $\times$ 0,041599) + (СОЭ $\times$ 0,62214). Индекс продемонстрировал высокую и воспроизводимую диагностическую точность. На тестовой выборке AUC составила 0,810, чувствительность и специфичность – 80,0% при пороге >7,129. Также разработана трехуровневая стратификация по риску (низкий $\leq 5,65$; промежуточный 5,66–11,67; высокий >11,67). Добавление микробиомных маркеров к клиническим параметрам повысило AUC модели с 0,750 до 0,810 на тестовой выборке. Диагностическая точность индекса риска фиброза была сопоставима с индексом FIB-4 (AUC=0,825, $p=0,881$).

Заключение. Разработан комбинированный индекс, интегрирующий маркеры кишечной микробиоты (*Streptococcus*, *Intestinimonas*) с клиническими параметрами, позволяющий оценивать фиброз печени, а также степень риска. Индекс демонстрирует достаточно высокую точность (AUC=0,81) в диагностике фиброза при ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, кишечная микробиота, фиброз печени, индекс, прогностическая модель

Tseiko Z. ✉, Stoma I.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Combined Predictive Model of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Based on Gut Microbiota Data and Clinical and Laboratory Parameters

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors have made equal contributions.

Submitted: 28.01.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: tzeiko.zinaida@yandex.by

Abstract

Purpose. To develop a new predictive model integrating markers of the gut microbiota and clinical and laboratory parameters for noninvasive diagnosis and risk stratification of severe liver fibrosis in patients with chronic HCV infection.

Materials and methods. The study included 124 patients with chronic hepatitis C virus infection. The composition of the gut microbial diversity was determined by 16S rRNA metagenomic sequencing. Clinical and laboratory parameters and sequencing data were used to develop the index. Prognostically significant signs were selected by ROC analysis. A combined index was created using multiple logistic regression on the training sample (n=94). Its diagnostic effectiveness using ROC analysis was independently evaluated in a test sample (n=30).

Results. A combined liver fibrosis predictive model has been developed, including clinical parameters (sex, bilirubin, ESR) and binary markers of the gut microbiota (*Streptococcus* >1,359%, *Intestinimonas* >0,0408%). The index demonstrated high and reproducible diagnostic accuracy. In the test sample, the AUC was 0,810 with a sensitivity and specificity of 80,0% at a threshold >7,129. A three-level risk stratification has also been developed (low ≤5,65; intermediate 5,66–11,67; high >11,67). The addition of microbiome markers to the clinical parameters increased the AUC of the model from 0,750 to 0,810 in the test sample. The diagnostic accuracy of the fibrosis risk index was comparable to the FIB-4 index (AUC=0,825, p=0,881).

Conclusion. A combined liver fibrosis predictive model has been developed that integrates markers of the gut microbiota (*Streptococcus*, *Intestinimonas*) with clinical parameters, allowing assessing the risk of severe liver fibrosis. The predictive model demonstrates a high accuracy (AUC=0,81) in the diagnosis of fibrosis in HCV.

Keywords: chronic hepatitis C, gut microbiota, liver fibrosis, prognostic model

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. Естественное течение ХГС приводит к развитию фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Степень фиброза печени является одним из наиболее важных клинических факторов, определяющих тактику ведения пациентов [2]. На сегодня биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики фиброза, однако инвазивность и риск осложнений серьезно ограничивают ее применение. В клинической практике широко используется неинвазивный метод – ультразвуковая эластография, а в случае невозможности ее проведения могут применяться сывороточные индексы (FIB-4, APRI), которые достаточно прочно вошли в клиническую практику [3].

В последние годы ось кишечник – печень признана ключевым патогенетическим звеном в прогрессировании хронических заболеваний печени. Кишечный микробиом, модулируя системное воспаление, проницаемость кишечного барьера и метаболизм, напрямую влияет на фиброгенез [4]. Проводимые исследования демонстрируют связь между дисбиозом кишечника и различными стадиями фиброза при неалкогольной жировой болезни печени и алкогольной болезни печени [5]. Однако роль специфических таксонов кишечной микробиоты в качестве диагностических биомаркеров фиброза при ХГС изучена недостаточно, а комбинированные модели, интегрирующие клинические и микробиомные данные, практически не разрабатывались.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать новый комбинированный индекс, интегрирующий маркеры кишечной микробиоты и клиничко-лабораторные показатели, для неинвазивной диагностики и стратификации риска выраженного фиброза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

В основу исследования легли данные 124 пациентов с хронической HCV-инфекцией. Диагноз установлен на основании обнаружения в сыворотке крови РНК HCV (методом ПЦР) и anti-HCV-tot (методом ИФА), инструментальных и клиничко-anamnestических данных. Для всех пациентов выполнены стандартные лабораторные анализы, а также определена степень фиброза печени методом ультразвуковой эластометрии в соответствии с классификацией METAVIR: F0 – нет фиброза; F1 – звездчатое расширение порталных трактов без формирования септ; F2 – увеличение порталных 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. Все пациенты, включенные в исследование, принимали поддерживающую гепатопротекторную терапию: препараты аденометионин, урсодезоксихолевую кислоту, силимарин.

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. Учитывая, что все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению, для последующей обработки данных использовали методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни, критерий « χ^2 Пирсона»). Значимость критериев считалась достоверной при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде Me (Q25; Q75), качественные данные – в виде абсолютного и относительного значения – n (%).

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

Секвенирование проводили с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием 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 проводилась в среде программирования R. Для минимизации потенциального влияния смешивающих факторов в многомерные модели в качестве ковариат включены возраст (непрерывная переменная) и пол (категориальная переменная). Коррекция вероятности ошибки первого рода в многомерной модели осуществлялась методом Бенджамина – Хогберга. С учетом современных статистических эталонов в соответствии с коррекцией ошибки первого рода принят уровень значимости padj ($p\text{-FDR}$) $< 0,15$. Значимость различий оценивали с помощью метода ANCOM-BC [6].

Разработка индекса риска фиброза печени. Статистический анализ выполнен в программе MedCalc. Исследуемые пациенты разделены на две группы в зависимости от степени фиброза печени: пациенты без фиброза печени, пациенты с минимальным или умеренным фиброзом печени, F0-F2 METAVIR (группа 0) – 76 человек (61,3%), и пациенты с выраженным фиброзом и циррозом печени, F3-F4 METAVIR (группа 1) – 48 человек (38,7%). В последующем пациенты случайным образом были разделены на две выборки: обучающую – 94 человека (75,8%) и тестовую – 30 человек (24,2%).

У всех пациентов оценены следующие клинико-лабораторные параметры: пол, возраст, генотип вируса; общий билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП), общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин; эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ); протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО). Диагностическая значимость каждого клинико-лабораторного параметра оценивалась путем построения ROC-кривых и расчета площади под кривой (AUC). Параметры с $AUC > 0,70$ были включены в дальнейший анализ: пол, билирубин, АСТ, ЩФ, ГГТП, тромбоциты, СОЭ, ПТИ, МНО. Во избежание мультиколлинеарности оценивали наличие корреляции между отобранными показателями с использованием коэффициента корреляции Спирмена. При наличии значимой корреляции один из коррелирующих признаков исключался из модели.

Отбор прогностически значимых микробных таксонов также проводили с помощью ROC-анализа, в который были включены только те таксоны, в представленности которых между группами выявлены статистически значимые различия (*Acinetobacter*, *Agathobacter*, *Allobaculum*, *Citrobacter*, *Gemella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Intestinimonas*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Latilactobacillus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Yersinia* и др.). Для каждого значимого таксона был определен оптимальный порог отсечения, максимизирующий индекс Йодена. Относительная представленность таксона у каждого пациента затем преобразовывалась в бинарную переменную (0 – значение ниже порога, 1 – значение выше или равно порогу).

Множественную логистическую регрессию использовали для построения модели, где зависимой переменной являлся фиброз печени, а предикторами – отобранные клинические показатели и преобразованные бинарные микробные признаки. Финальная модель была выбрана на основе статистической значимости предикторов. Коэффициенты регрессии модели были использованы для создания прогностического индекса. Оптимальный диагностический порог для индекса определялся по максимуму индекса Йодена. Модель была построена на обучающей выборке, а ее диагностическая эффективность (AUC, чувствительность, специфичность) независимо оценена на тестовой выборке.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В итоговую комбинированную модель (индекс риска фиброза печени, ИРФП) включены следующие показатели: пол, *Streptococcus*, *Intestinimonas*, билирубин и СОЭ (табл. 2). Для пола значение признака равно 1, если это мужчины, и 0, если женщины. Порог представленности для преобразования в бинарную переменную для *Streptococcus* составил 1,359%, а для *Intestinimonas* – 0,0408%.

Таким образом, $ИРФП = (\text{пол} \times 1,1286) + (\text{Streptococcus_bin} \times 0,90339) + (\text{Intestinimonas_bin} \times 1,79422) + (\text{билирубин} \times 0,041599) + (\text{СОЭ} \times 0,62214)$.

Хотя в финальной модели не все коэффициенты достигли уровня статистической значимости $p < 0,05$, включение каждого из предикторов было направлено на максимизацию прогностической способности. Сравнение ROC-кривых показало, что

Таблица 1
Общая характеристика пациентов
Table 1
General characteristics of patients

Критерий		Показатели		p*
		Группа 0 (n=76)	Группа 1 (n=48)	
Общая характеристика				
Возраст		47,0 (40,0; 55,25)	49,50 (42,75; 53,0)	0,223
Мужчины/женщины		44 (59,1%) / 32 (40,9%)	33 (68,8%) / 15 (31,2%)	0,157
Лабораторные показатели				
Генотип HCV	1	35 (46,1%)	21(43,8%)	
	2	4 (5,2%)	1 (2,0%)	
	3	37 (48,7%)	26 (54,2%)	
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)		6,62 (5,24; 7,81)	6,54 (5,25; 7,81)	0,748
Эритроциты (×10 ¹² /л)		4,85 (4,55; 5,29)	4,78 (4,25; 5,19)	0,097
Гемоглобин (г/л)		150,0 (137,25; 163,75)	150,0 (136,75; 160,0)	0,363
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)		210,0 (168,5; 251,25)	154,5 (90,75; 197,75)	<0,001
СОЭ (мм/ч)		8,0 (5,25; 16,0)	19,5 (9,0; 31,25)	<0,001
Общий белок (г/л)		76,80 (74,15; 78,90)	76,3 (71,45; 79,93)	0,585
Альбумин (г/л)		43,90 (42,25; 45,10)	41,70 (37,93; 43,9)	<0,001
Мочевина (ммоль/л)		4,20 (3,56; 4,95)	4,26 (3,38; 4,93)	0,859
Креатинин (мкмоль/л)		83,20 (71,80; 86,80)	80,7 (64,7; 89,15)	0,544
Общий билирубин (мкмоль/л)		13,50 (9,50; 17,65)	19,15 (12,95; 33,98)	<0,001
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)		71,30 (26,13; 167,1)	86,0 (42,1; 157,3)	0,389
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)		50,60 (34,10; 89,78)	85,6 (60,23; 129,5)	<0,001
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)		69,35 (56,95; 81,55)	91,5 (76,3; 122,3)	<0,001
Гамма-глутамилтрансфераза (МЕ/л)		45,30 (26,10; 87,85)	79,8 (54,58; 237,35)	<0,001
Протромбиновый индекс		1,01 (0,93; 1,09)	0,89 (0,76; 0,96)	<0,001
Международное нормализованное от- ношение		1,06 (1,02; 1,17)	1,24 (1,11; 1,37)	0,027

итоговая комбинированная модель превосходила модели, построенные только на статистически значимых в многофакторном анализе предикторах.

Рассчитанная в соответствии с табл. 2 величина прогноза – это числовая характеристика. В соответствии с ROC-анализом получение итогового значения индекса



Таблица 2
Коэффициенты регрессионной модели риска фиброза печени
Table 2
Coefficients of the regression model of liver fibrosis risk

Признак	B	p-value
Константа	-3,89533	<0,0001
Пол	1,12860	0,0515
Streptococcus	0,90339	0,1277
Intestinimonas	1,79422	0,0034
Билирубин	0,041599	0,0977
СОЭ	0,62214	0,0092

Примечание: величина B имеет значения коэффициентов, на которые надо умножить, чтобы получить прогноз.

больше 7,129 свидетельствует о наличии выраженного фиброза. Также на основе ROC-анализа были определены два дополнительных порога для стратификации риска. Для клинической стратификации были определены два порога. Значение индекса $\leq 5,65$ позволяет с 90% вероятностью исключить выраженный фиброз (F3-F4) и соответствует низкому риску. Значение индекса $> 11,67$ позволяет с 90% вероятностью подтвердить возможность выраженного фиброза и соответствует высокому риску. Значения в интервале от 5,66 до 11,67 составляют промежуточную зону. Оптимальный порог для бинарного решения (фиброз есть/нет) составляет $> 7,129$ (чувствительность и специфичность по 80%).

Разработанный комбинированный индекс продемонстрировал большую диагностическую точность в дифференциации выраженного фиброза печени. На обучающей выборке ($n=94$) площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,845 (95% ДИ 0,754–0,912), $p<0,001$. На независимой тестовой выборке ($n=30$) диагностическая эффективность сохранилась: AUC=0,810 (95% ДИ 0,626–0,929), $p<0,001$. При оптимальном пороговом значении индекса $> 7,129$ чувствительность и специфичность модели на

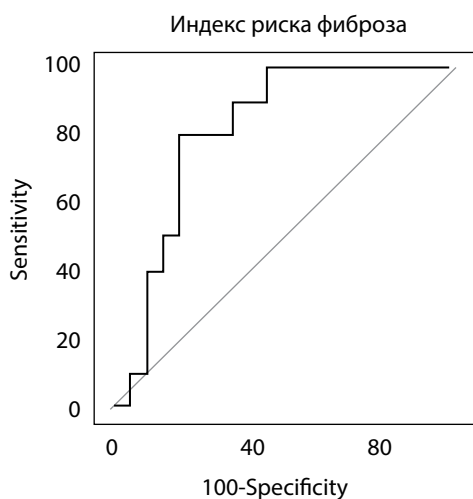


Рис. 1. ROC-кривая индекса риска фиброза печени для тестовой выборки
Fig. 1. ROC curve of the liver fibrosis risk index for the test sample

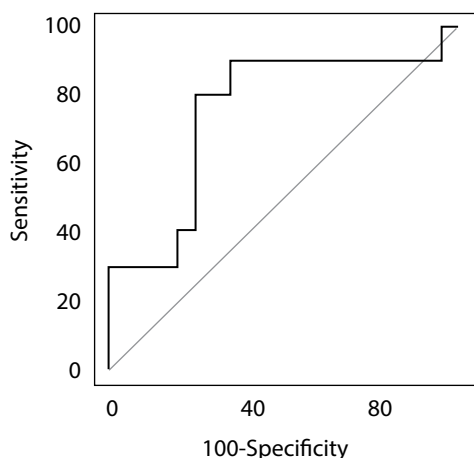


Рис. 2. ROC-кривая ограниченной модели
Fig. 2. ROC curve of a limited model

тестовой выборке составили 80,0% и 80,0% соответственно. ROC-кривая для тестовой выборки представлена на рис. 1.

Для подтверждения вклада микробиомных данных в прогностическую модель была проведена сравнительная оценка. Создана ограниченная модель, включающая только клинико-лабораторные параметры (уровень билирубина, пол и СОЭ). На обучающей выборке данная модель продемонстрировала $AUC=0,783$ (95% ДИ 0,684–0,863, $p<0,001$), а на тестовой выборке – $AUC=0,750$ (95% ДИ 0,559–0,889, $p=0,014$) (рис. 2).

При включении в модель бинарных маркеров, основанных на представленности родов *Intestinimonas* и *Streptococcus*, прогностическая точность возросла: AUC на обучающей выборке увеличилась с 0,783 до 0,845, а на тестовой выборке – с 0,750 до 0,810. Полученные данные свидетельствуют о том, что информация о составе кишечной микробиоты вносит независимый и существенный вклад в неинвазивную оценку выраженного фиброза печени.

Также для оценки ценности нового индекса мы сравнили его диагностическую эффективность с широко используемым индексом FIB-4. На тестовой выборке AUC для FIB-4 составила 0,825 (95% ДИ 0,643–0,939). Статистическое сравнение ROC-кривых нового индекса и FIB-4 с использованием метода Делонга не выявило достоверных различий ($p=0,881$). Это свидетельствует о том, что разработанный нами индекс обладает сопоставимой диагностической точностью с текущим стандартом скрининга.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами разработан новый уникальный комбинированный индекс для неинвазивной оценки выраженного фиброза печени (F3-F4) у пациентов с ХГС. Главным отличием и новизной представленного метода является интеграция патогенетически значимых маркеров кишечной микробиоты (*Intestinimonas*, *Streptococcus*) с рутинными клинико-лабораторными параметрами (уровень билирубина, СОЭ, пол). Наш индекс продемонстрировал диагностическую точность, сопоставимую с широко используемым индексом FIB-4.



Полученная модель отражает комплексный патогенез прогрессирования фиброза при ХГС. Включение СОЭ и билирубина учитывает системное воспаление и функцию печени, мужской пол подтвержден как независимый фактор риска. Наиболее значимым аспектом является включение бинарных маркеров микробиоты. Увеличение представленности *Streptococcus* ассоциировано с провоспалительным потенциалом микробиоты и может способствовать эндотоксемии и прогрессу фиброза печени. Низкий порог для *Intestinimonas* может указывать на серьезные изменения состава микробиоты и нарушение синтеза короткоцепочечных жирных кислот.

На основе доказанных диагностических характеристик и патогенетической обоснованности разработанный комбинированный индекс может быть применен в нескольких ключевых областях клинической практики и научных исследований: 1) оптимизация диагностического алгоритма; 2) динамическое наблюдение и оценка эффективности терапии; 3) инструмент для развития в области персонализированной медицины. На основе разработанной модели риска пациентам со значением индекса $> 7,129$ может быть рассмотрена гепатопротекторная терапия (препараты аденометионин, урсодезоксихолевая кислота, силимарин и др.), коррекция микробиома (пребиотики, пробиотики, синбиотики), а также динамическое наблюдение с повторной оценкой индекса через 3–6 мес.

Настоящее исследование имеет следующие ограничения: 1) одноцентровой поперечный дизайн и относительно небольшой размер выборки; 2) отсутствие достоверных данных о функциональном потенциале микробного сообщества. Перспективы развития настоящего исследования: 1) валидация в рамках клинического алгоритма, изучение динамики индекса на фоне противовирусной терапии и коррекции микробиома; 2) анализ функциональных путей, ассоциированных с фиброгенезом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый уникальный комбинированный индекс, интегрирующий данные о кишечной микробиоте и клинико-лабораторные параметры: $\text{ИРФП} = (\text{пол} \times 1,1286) + (\text{Streptococcus_bin} \times 0,90339) + (\text{Intestinimonas_bin} \times 1,79422) + (\text{билирубин} \times 0,041599) + (\text{СОЭ} \times 0,62214)$. Индекс имеет хорошую и воспроизводимую диагностическую эффективность (AUC 0,845 на обучающей и 0,810 на тестовой выборках), а также сопоставимую с FIB-4 точность в диагностике выраженного фиброза печени у пациентов с ХГС. Нами определены пороговые значения ($\leq 5,65$; $> 11,67$), позволяющие использовать индекс для стратификации риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sallam M., Khalil R. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 2024;12:1035. doi: 10.3390/microorganisms12061035
2. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875
3. Rungta S., Kumari S., Deep A., et al. APRI and FIB-4 performance to assess liver fibrosis against predefined Fibroscore values in chronic hepatitis C virus infection. *J Family Med Prim Care*. 2021 Nov;10(11):4082–4088. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_666_21 Epub 2021 Nov 29.
4. Stoma I.O. (2024) *Microbiome in medicine: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russ.)
5. Saltzman E.T., Palacios T., Thomsen M., et al. Intestinal Microbiome Shifts, Dysbiosis, Inflammation, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Microbiol*. 2018 Jan 30;9:61. doi: 10.3389/fmicb.2018.00061
6. Stoma I.O., Tseiko Z.A., Voropaev E.V., et al. Changes in the intestinal microbiota during chronic HCV infection depending on the virus genotype. *Problems of Health and Ecology*. 2025;22(2):147–160. doi: 10.51523/2708-6011.2025-22-2-18. EDN BWDPSPM. (in Russ.)



Салехов А.Э., Алиева Ш.Н., Джанахмедова Ш.Н., Гусейнова Ф.И., Фараджов А.А., Бенделизаде Г.С., Векилова С.В., Абсейнова З.З., Алиева Г.О. ✉

Научно-исследовательский институт медицинской профилактики
имени В.Ю. Ахундова, Баку, Азербайджан

Клинико-биохимические особенности висцерального лейшманиоза при сопутствующих паразитозах

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 11.12.2025

Принята: 11.05.2026

Контакты: shahlaaliyeva1969@gmail.com

Резюме

Введение. Висцеральный лейшманиоз остается одной из наиболее тяжелых паразитарных инфекций, сопровождающейся значительными клиническими и лабораторными нарушениями. Наличие сопутствующих паразитарных инвазий может существенно изменить течение заболевания и осложнить лечение, однако влияние таких сочетанных инвазий изучено недостаточно.

Цель. Оценить влияние сопутствующих паразитарных инвазий на клинические проявления, гематологические и биохимические показатели у пациентов с висцеральным лейшманиозом.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование двух групп пациентов: с висцеральным лейшманиозом и сопутствующими паразитарными инвазиями и без таковых. Оценивались эпидемиологические характеристики, клинические проявления, показатели периферической крови и биохимические параметры. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Результаты. У пациентов с сопутствующими паразитарными инвазиями заболевание чаще протекало в среднетяжелой и тяжелой формах. Среди клинических симптомов более частыми оказались вялость, потеря массы тела, анемия, гепатомегалия и боли в правом подреберье. Гематологические показатели свидетельствовали о снижении уровней гемоглобина, эритроцитов и лимфоцитов, а также об увеличении числа лейкоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. В биохимическом профиле чаще отмечалось повышение уровней амилазы, билирубина, ALT, AST, ALP и тимоловой пробы, а также снижение концентрации кальция, железа и фосфора.

Закключение. Сопутствующие паразитарные инвазии оказывают существенное влияние на клиническое течение и лабораторные параметры висцерального лейшманиоза, усугубляя тяжесть заболевания и повышая риск осложнений. Полученные результаты подчеркивают необходимость обязательного выявления и лечения паразитарных инвазий при ведении пациентов с висцеральным лейшманиозом.

Ключевые слова: висцеральный лейшманиоз, *L. infantum*, эпидемиология, диагностика, питательные среды, сопутствующие паразитарные инвазии, гельминтозы

Salekhov A., Aliyeva Sh., Janahmadova Sh., Guseynova F., Faradzhov A., Bendelizade G., Vekilova S., Abseynova Z., Aliyeva G. ✉
Scientific Research Institute of Medical Prevention named after V. Akhundov, Baku, Azerbaijan

Clinical and Biochemical Features of Visceral Leishmaniasis with Concomitant Parasitosis

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 11.12.2025

Accepted: 11.05.2026

Contacts: shahlaaliyeva1969@gmail.com

Abstract

Introduction. Visceral leishmaniasis remains one of the most severe parasitic infections, associated with significant clinical and laboratory abnormalities. The presence of concomitant parasitic infections may substantially modify the course of the disease and complicate treatment; however, the impact of such co-infections has been insufficiently studied.

Purpose. To evaluate the influence of concomitant parasitic infections on clinical manifestations, hematological, and biochemical parameters in patients with visceral leishmaniasis.

Materials and methods. A comparative study was conducted involving two groups of patients: those with visceral leishmaniasis and concomitant parasitic infections, and those without. Epidemiological characteristics, clinical manifestations, peripheral blood parameters, and biochemical indices were assessed. The data were presented as mean and standard deviation.

Results. In patients with concomitant parasitic infections, the disease more frequently presented in moderate and severe forms. Among clinical symptoms, fatigue, weight loss, anemia, hepatomegaly, and pain in the right hypochondrium were significantly more prevalent. Hematological analysis revealed decreased levels of hemoglobin, erythrocytes, and lymphocytes, alongside increased counts of leukocytes, neutrophils, and eosinophils. Biochemical profiling showed more frequent elevations of amylase, bilirubin, ALT, AST, ALP, and thymol turbidity test values, as well as reductions in calcium, iron, and phosphorus concentrations.

Conclusion. Concomitant parasitic infections exert a significant impact on the clinical course and laboratory parameters of visceral leishmaniasis, aggravating disease severity and increasing the risk of complications. These findings emphasize the necessity of timely identification and treatment of parasitic infections in the management of patients with visceral leishmaniasis.

Keywords: visceral leishmaniasis, *L. infantum*, epidemiology, diagnostics, nutrient media, concomitant parasitic infections, helminthiasis

■ ВВЕДЕНИЕ

Лейшманиоз – трансмиссивное паразитарное заболевание, вызываемое облигатными внутриклеточными простейшими рода *Leishmania* [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно кожным лейшманиозом заражаются от 1 млн до 1,5 млн человек, а висцеральным лейшманиозом – около 500 000 человек. В мире лейшманиозом инфицированы около 12 млн человек, и примерно 350 млн находятся в зоне риска. Заболевание является эндемичным для многих тропических и субтропических регионов, а также для стран Средиземноморского бассейна [4, 5].

Висцеральный и кожный лейшманиозы являются эндемичными и для Азербайджана, занимая важное место в структуре инфекционной патологии страны. Субтропические и умеренные климатические пояса, разнообразие фауны и флоры, а также географическое положение создают естественные условия для циркуляции ряда заболеваний, включая паразитарные и трансмиссивные инфекции, и для существования их переносчиков. Лейшманиоз регистрируется на территории Азербайджана более 100 лет [6–8].

Висцеральный лейшманиоз у человека нередко протекает бессимптомно [9, 10]. Клинико-патогенетические особенности течения инфекции и выраженность специфических проявлений определяются множеством факторов, включая вид возбудителя, характер эпидемиологического процесса (спорадический или эпидемический), особенности питания, состояние иммунной системы, наличие сопутствующих заболеваний и другие клинически значимые параметры [11, 12].

Паразитарные инфекции остаются одной из значимых проблем здравоохранения, особенно в эндемичных регионах, где отмечается высокая заболеваемость гельминтозами и протозойными инвазиями [13–16]. Азербайджанская Республика является эндемичной для ряда паразитарных заболеваний, включая различные гельминтозы. На территории Азербайджана наблюдается широкое распространение таких паразитарных заболеваний, как аскаридоз, энтеробиоз, трихоцефалез, стронгилоидоз и лямблиоз, которые оказывают выраженное влияние на состояние здоровья населения. Гельминтные инвазии обладают выраженным иммуносупрессивным свойством, что приводит к снижению общей сопротивляемости организма [17, 18].

Как отмечалось, сопутствующие паразитарные инвазии способны модифицировать иммунный статус организма, вызывая иммуносупрессию и снижая неспецифическую резистентность. В результате происходит выраженное снижение иммунной реактивности организма, что приводит к ухудшению его способности эффективно противостоять бактериальным, вирусным и другим паразитарным патогенам [19, 20].

Несмотря на широкую распространенность паразитарных инвазий, клинико-эпидемиологические особенности их течения и влияние на состояние здоровья пациента остаются недостаточно изученными. Особую актуальность данная проблема приобретает при сопутствующих паразитарных инвазиях. У пациентов с хроническими или множественными паразитарными инвазиями нередко развиваются нарушения метаболических процессов, дисбаланс гематологических и биохимических показателей, а также функциональные изменения внутренних органов, что, в свою очередь, способствует более тяжелому клиническому течению заболевания и снижает эффективность терапевтических вмешательств [21, 22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании мы поставили задачу изучить потенциальное влияние гельминтозов на клиническое течение висцерального лейшманиоза, а также на эффективность проводимой терапии.

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью системного анализа клинических и лабораторных характеристик пациентов с паразитарными инвазиями, включая выявление закономерностей сочетанных инвазий и их влияния на тяжесть клинических проявлений, течение заболевания и реакцию организма на терапевтические вмешательства.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования был проведен анализ 330 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с висцеральным лейшманиозом. Из них 231 пациент был дополнительно обследован на наличие сопутствующих паразитарных инвазий, включая аскаридоз, энтеробиоз, трихоцефалез, стронгилоидоз и лямблиоз. Пациенты распределялись по возрасту, гендерной принадлежности и тяжести клинического течения заболевания, что позволяло выявить корреляции между наличием сопутствующих паразитарных инвазий и клинической картиной висцерального лейшманиоза.

Стандартная диагностика висцерального лейшманиоза основывается на комплексном сочетании клинических и лабораторных исследований. Ключевыми клиническими признаками являются высокая и продолжительная лихорадка, выраженная интоксикация организма, значительное увеличение селезенки, печени и периферических лимфатических узлов, анемия, а также образование абсцессов и язв внутренних органов, слизистой полости рта и кишечника. Часто наблюдается выраженная кахексия, что служит дополнительным диагностическим критерием и отражает тяжесть течения заболевания. Лабораторные исследования включают анализ крови, серологические методы и при необходимости морфологическое подтверждение возбудителя, что позволяет достоверно диагностировать висцеральный лейшманиоз и оценить сопутствующие патологические изменения в организме пациента [23].

Лабораторное подтверждение висцерального лейшманиоза считается достоверным при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

- положительный результат микроскопического исследования костного мозга с выявлением паразита;
- положительный результат иммуноферментного анализа (ИФА);
- положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В рамках нашего исследования для диагностики висцерального лейшманиоза применялись комплексные методы, включая паразитологические, серологические и культуральные. Культуральный метод, как правило, использовался для определения видового состава возбудителей, что позволяло уточнить этиологию инфекции и оценить возможные особенности клинического течения заболевания.

Паразитологические методы

Диагностика лейшманиоза преимущественно основана на микроскопическом обнаружении паразитов в образцах, полученных от пациентов с подозрением на заболевание. При микроскопии мазков, окрашенных по методу Романовского – Гимзы, под увеличением $\times 1000$ амастиготы выявлялись в виде сферических или овальных

тел размером 2–5 мкм, с крупным ядром, густо окрашенным кинетопластом, и выраженной клеточной мембраной. Этот метод позволяет достоверно идентифицировать возбудителя и является основным паразитологическим методом в клинической практике.

Иммунологические методы (диагностический экспресс-тест rK39)

Для проведения теста использовалась капиллярная кровь, которая наносилась на адсорбирующую зону тест-полоски с последующим добавлением буферного раствора. Результат оценивался через 10–20 минут. Появление линий как в контрольной, так и в тестовой зоне свидетельствовало о наличии антител к рекомбинантному антигену rK39 в исследуемом образце, что служит косвенным подтверждением инфицирования *Leishmania* и позволяет проводить быструю и удобную серологическую диагностику на месте [23].

Метод культивирования

Культивирование паразитов рода *Leishmania* как *in vitro*, так и *in vivo* широко применяется для диагностики пациентов с подозрением на лейшманиоз, получения антигенов для иммунодиагностики, разработки новых лекарственных препаратов и вакцин, а также для идентификации видов возбудителей.

При методе *in vitro* образец, полученный от пациента, инокулируется в питательную среду. Диагностика в культуре основывается на обнаружении промастигот под микроскопом. Промастиготная форма развивается в результате трансформации неподвижных амастигот, находящихся в макрофагах, в подвижные жгутиковые формы паразитов рода *Leishmania*.

При висцеральном лейшманиозе материал для культивирования получают из селезенки, печени, костного мозга и крови. Образцы помещаются в пробирку с питательной средой и инкубируются при температуре 22–27 °C, при этом посевы проверяются через день на наличие промастигот.

В рамках данного исследования образцы, полученные из венозной крови и костного мозга, смешивали с питательной средой RPMI-1640 в соотношении 1:3 и центрифугировали 2–3 раза по 10 минут при 1500 об/мин. Надосадочную жидкость (supernatant) удаляли, а к осадку (pellet) добавляли RPMI-1640 в соотношении 1:1 и тщательно перемешивали. Далее 2–3 мл ресуспендированного образца центрифугировали в течение 30 минут при 2000 об/мин, после чего надосадочная жидкость снова удалялась.

Из buffy coat (тонкой лейкоцитарно-тромбоцитарной массы, находящейся на границе плазмы и эритроцитов) готовили 1–2 мл клеточной суспензии с гематокритом 2–3%, отбирали по 100–200 мкл и для ускорения выделения паразитов переносили в микропробирки Eppendorf с питательной средой в соотношении 1:1. Микропробирки инкубировали при температуре 27 °C. В дальнейшем культуру переносили в стерильные культуральные флаконы объемом 25 мл (Suspension Culture Flask). Пассажи проводились в зависимости от состояния культуры. Подсчет промастигот осуществлялся с помощью счетной камеры Thoma, что позволяло количественно оценивать рост и жизнеспособность паразитов [23].

Для получения культуры паразитов применялся классический метод культивирования с использованием питательных сред RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute)

и DMEM-high glucose (Dulbecco's Modified Eagle Medium). Все питательные среды готовились в соответствии с принятыми стандартными протоколами, обеспечивающими оптимальные условия для выживания и размножения промастигот *Leishmania* и позволяющими получать достоверные результаты при последующем паразитологическом и культуральном анализе [24–27].

Приготовление питательных сред

RPMI-1640. Для приготовления среды RPMI-1640 использовали 10,4 г порошка RPMI-1640, обогащенного глутамином, и 5,94 г буфера HEPES ($C_8H_{18}N_2O_4S$) для поддержания стабильного уровня pH. Компоненты растворяли в 1000 мл бидистиллированной воды и фильтровали через мембранный фильтр Millipore с размером пор 0,22 мкм. После фильтрации добавляли 15% инактивированной фетальной бычьей сыворотки (FBS, Sigma®) и 10% антибиотик (пенициллин-стрептомицин, 5 000 000 ME), после чего корректировали pH до значения 7,2.

DMEM-high glucose. Для приготовления полной среды DMEM с высоким содержанием глюкозы к базовой среде добавляли 20% инактивированной фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 10% антибиотик (пенициллин-стрептомицин), после чего фиксировали значение pH на уровне 7,2.

Такая подготовка питательных сред обеспечивает оптимальные условия для культивирования промастигот *Leishmania* и последующего проведения количественного и качественного анализа культур.

Гельминтологическая часть

Для выявления сопутствующих паразитарных инвазий у пациентов с висцеральным лейшманиозом применялись комплексные методы, включающие лабораторные, серологические и микроскопические исследования.

Лабораторные исследования. В рамках клинического обследования оценивались:

- гематологические показатели: гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, а также скорость оседания эритроцитов;
- биохимические показатели: уровни амилазы, билирубина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ALP), тимола, кальция, фосфора и железа.

При необходимости применялись серологические методы для выявления антител к определенным паразитам, что позволяло уточнить этиологию инвазий.

Микроскопическое исследование кала. Для диагностики аскаридоза, энтеробиоза, трихоцефалеза, стронгилоидоза и лямблиоза использовались следующие методы:

- 1) метод Фюллеборна – для выявления яиц гельминтов в твердых фекалиях;
- 2) метод Като – Миура – для количественного определения яиц гельминтов в образцах кала;
- 3) метод флотации – для выявления легких яиц гельминтов;
- 4) обычный мазок (с использованием салицилового или физиологического раствора) – для обнаружения цист и трофозоитов простейших, включая *Giardia* spp.;
- 5) метод Graham (скотч-тест) – для диагностики энтеробиоза у детей.

Все лабораторные исследования проводились с использованием стандартных методик, принятых в клинической практике, что обеспечивало достоверность и воспроизводимость результатов.

Оценка клинического течения

Клиническое течение висцерального лейшманиоза классифицировалось как легкое, среднетяжелое и тяжелое в зависимости от выраженности симптомов, результатов лабораторных исследований и степени вовлечения органов-мишеней [28, 29].

Статистический анализ

Сравнение клинических и лабораторных показателей проводилось между двумя группами пациентов: с сопутствующими паразитарными инвазиями и без них. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Для оценки статистической значимости различий использовались соответствующие параметрические и непараметрические методы в зависимости от распределения данных, а уровень значимости принимался равным $p < 0,05$. Все расчеты выполнялись с использованием современных статистических программных пакетов, обеспечивающих точность и воспроизводимость результатов [30].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты обследований представлены в табл. 1. Среди пациентов с висцеральным лейшманиозом преобладали дети, их доля составила $92,6 \pm 1,7\%$, тогда как взрослые составляли $7,4 \pm 6,3\%$. Наибольшая заболеваемость отмечена в возрастной группе 2–4 лет ($64,0 \pm 3,3\%$), в то время как минимальные показатели зарегистрированы среди подростков 14–17 лет ($7,9 \pm 1,8\%$).

Сопутствующие паразитарные инвазии выявлялись с различной частотой: аскаридоз – $16,5 \pm 2,4\%$, энтеробиоз – $21,2 \pm 2,7\%$, трихоцефалез – $10,0 \pm 2,8\%$, стронгилоидоз – $3,0 \pm 1,1\%$, лямблиоз – $19,5 \pm 2,6\%$.

При сравнении по возрастным группам у детей чаще регистрировались аскаридоз ($16,8 \pm 2,6\%$), энтеробиоз ($22,0 \pm 2,8\%$) и лямблиоз ($20,1 \pm 2,7\%$) по сравнению со взрослыми, у которых показатели для всех трех паразитозов и стронгилоидоза составляли $11,8 \pm 7,8\%$. Напротив, у взрослых чаще наблюдался трихоцефалез ($17,7 \pm 9,3\%$), в то время как у детей показатели трихоцефалеза и стронгилоидоза были $9,4 \pm 2,0\%$ и $2,3 \pm 1,1\%$ соответственно.

С учетом возрастных особенностей аскаридоз, энтеробиоз и лямблиоз у детей чаще выявлялись в возрасте от 2 до 13 лет, в то время как стронгилоидоз преимущественно регистрировался у подростков ($11,8 \pm 7,8\%$).

Эти данные свидетельствуют о том, что распределение паразитарных инвазий среди пациентов с висцеральным лейшманиозом имеет ярко выраженные возрастные особенности, что важно учитывать при планировании профилактических и лечебных мероприятий, а также при оценке риска осложнений и тяжести клинического течения заболевания.

Кроме того, нами проведен анализ клинического течения и спектра симптомов висцерального лейшманиоза у пациентов с сопутствующими паразитарными инвазиями и без них. Соответствующие результаты представлены на рисунке, что позволяет наглядно сравнить выраженность клинических проявлений и тяжесть

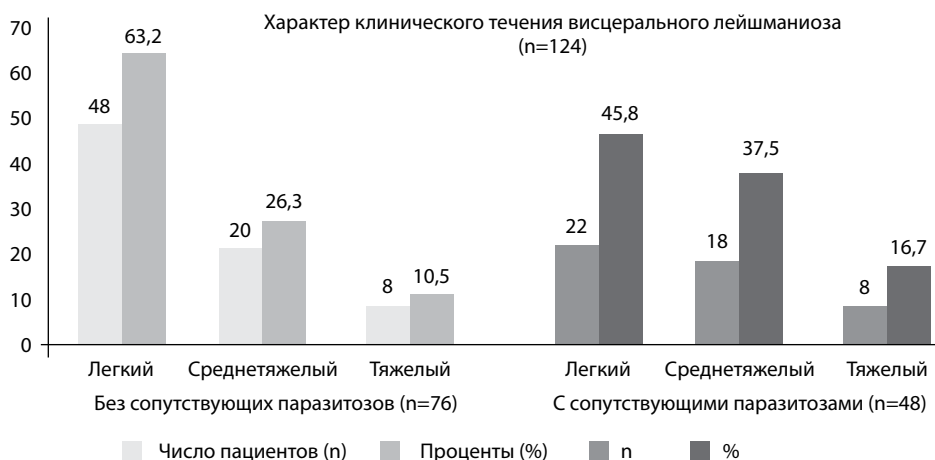
Таблица 1
Висцеральный лейшманиоз с сопутствующими паразитарными заболеваниями
Table 1
Visceral leishmaniasis with associated parasitic diseases

Возраст	Висцеральный лейшманиоз		Аскаридоз		Энтеробиоз		Трихоцефалез		Стронгилоидоз		Лямблиоз	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0–1	31	14,5±2,4	0		1	3,2±3,1	0		0		0	
2–4	137	64,0±3,3	28	20,4±3,4	36	26,3±3,8	14	10,2±2,6	1	0,7±0,7	33	24,1±3,7
5–13	29	13,6±2,3	6	20,7±7,5	7	24,1±7,9	4	13,8±6,4	2	6,9±4,7	7	24,1±7,9
14–17	17	7,9±1,8	2	11,8±7,8	3	17,6±9,3	2	11,8±7,8	2	11,8±7,8	3	17,6±9,3
Дети до 17 лет	214	92,6±1,7	36	16,8±2,6	47	22,0±2,8	20	9,4±2,0	5	2,3±1,1	43	20,1±2,7
Взрослые	17	7,4±6,3	2	11,8±7,8	2	11,8±7,8	3	17,7±9,3	2	11,8±7,8	2	11,8±7,8
Всего	231	100	38	16,5±2,4	49	21,2±2,7	23	10,0±2,8	7	3,0±1,1	45	19,5±2,6

течения заболевания в зависимости от наличия сопутствующих паразитарных инвазий.

У пациентов с висцеральным лейшманиозом без сопутствующих паразитарных инвазий заболевание протекало в легкой форме у 63,2±5,5%, в среднетяжелой – у 26,3±5,1%, и в тяжелой – у 10,5±3,5% пациентов. В то же время у пациентов с висцеральным лейшманиозом и сопутствующими паразитарными инвазиями частота легкого течения была существенно ниже (45,8±7,2%), тогда как среднетяжелое (37,5±7,0%) и тяжелое течение (16,7±5,4%) регистрировалось значительно чаще по сравнению с группой без паразитарных инвазий.

Эти данные указывают на то, что наличие сопутствующих паразитарных инвазий способствует более тяжелому клиническому течению висцерального лейшманиоза и может негативно влиять на прогноз и эффективность терапевтических вмешательств.



Клиническое течение висцерального лейшманиоза при наличии и отсутствии сопутствующих паразитарных инвазий
Clinical course of visceral leishmaniasis with and without concomitant parasitic infestations

Таблица 2
Клинические симптомы висцерального лейшманиоза при наличии и отсутствии сопутствующих паразитарных инвазий
Table 2
Clinical symptoms of visceral leishmaniasis with and without concomitant parasitic infestations

Клинические симптомы висцерального лейшманиоза	Висцеральный лейшманиоз без сопутствующих паразитозов, n=76		Висцеральный лейшманиоз с сопутствующими паразитозами, n=48	
	n	%	n	%
Повышение температуры	13	17,1±4,3	9	18,8±5,6
Вялость	29	38,2±5,6	25	52,1±7,2
Потеря массы тела	31	40,8±5,6	29	60,4±7,1
Анемия	22	29,0±5,2	19	39,6±7,1
Сplenомегалия	40	52,6±5,7	24	50,0±7,2
Гепатомегалия	20	26,3±5,1	17	35,4±6,9
Озноб	17	22,4±4,8	9	18,8±5,6
Дискомфорт в правом подреберье	28	36,8±5,5	26	54,2±7,2
Лимфаденопатия	32	42,1±5,7	22	45,8±7,2

Как видно из табл. 2, среди пациентов с висцеральным лейшманиозом и сопутствующими паразитарными инвазиями наиболее часто отмечались следующие клинические проявления: вялость (52,1±7,2%), потеря массы тела (60,4±7,1%), анемия (39,6±7,1%), гепатомегалия (35,4±6,9%) и дискомфорт в правом подреберье (54,2±7,2%). Все эти показатели были выше по сравнению с пациентами без сопутствующих паразитарных инфекций (соответственно 38,2±5,6%, 40,8±5,6%, 29,0±5,2%, 26,3±5,1% и 36,8±5,5%).

По другим клиническим симптомам висцерального лейшманиоза статистически значимых различий между группами с паразитарными инвазиями и без них выявлено не было.

Также были проанализированы некоторые показатели периферической крови, результаты которых представлены в табл. 3.

Таблица 3
Показатели периферической крови у пациентов с висцеральным лейшманиозом при наличии и отсутствии сопутствующих паразитарных инвазий
Table 3
Peripheral blood parameters of patients with visceral leishmaniasis in the presence and absence of concomitant parasitic infestations

Показатели периферической крови у пациентов с висцеральным лейшманиозом	Висцеральный лейшманиоз без сопутствующих паразитозов, n=76	Висцеральный лейшманиоз с сопутствующими паразитозами, n=48
Гемоглобин, г/дл	12,8±0,5	10,2±0,5
Эритроциты, ×10 ⁶ /мкл	4,0±0,2	3,2±0,2
Лейкоциты, ×10 ³ /мкл	9,3±0,4	10,1±0,4
Нейтрофилы, %	58,7±5,6	65,2±6,9
Лимфоциты, %	33,4±5,4	23,7±6,1
Эозинофилы, %	7,6±3,0	10,2±4,4
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	9,56±0,38	12,18±0,49

Анализ показателей периферической крови (табл. 3) у пациентов с висцеральным лейшманиозом выявил выраженные различия между группами с сопутствующими паразитарными инвазиями и без них. У пациентов с паразитарными инвазиями отмечалось значительное снижение уровня гемоглобина ($10,2 \pm 0,5$ г/дл), уменьшение количества эритроцитов ($3,2 \pm 0,2 \times 10^6$ /мкл) и лимфоцитов ($23,7 \pm 6,1\%$) по сравнению с пациентами без паразитарных инвазий (соответственно $12,8 \pm 0,5$ г/дл, $4,0 \pm 0,2 \times 10^6$ /мкл, $33,4 \pm 5,4\%$). В то же время наблюдалось увеличение числа лейкоцитов ($10,1 \pm 0,4 \times 10^3$ /мкл), нейтрофилов ($65,2 \pm 6,9\%$) и эозинофилов ($10,2 \pm 4,4\%$) по сравнению с группой без паразитов (соответственно $9,3 \pm 0,4 \times 10^3$ /мкл, $58,7 \pm 5,6\%$, $7,6 \pm 3,0\%$).

Эти данные свидетельствуют о том, что сопутствующие паразитарные инвазии оказывают существенное влияние на гематологический статус пациентов, усугубляя анемию и стимулируя воспалительные процессы, что может способствовать ухудшению клинического течения висцерального лейшманиоза и повышению риска осложнений, требуя особого внимания при планировании терапии и оценке прогноза заболевания.

Кроме того, были проанализированы некоторые биохимические показатели периферической крови, результаты которых представлены в табл. 4.

Согласно данным табл. 4, у пациентов с висцеральным лейшманиозом, осложненным сопутствующими паразитарными инвазиями, наблюдалось более частое нарушение биохимических показателей по сравнению с группой без паразитозов. В частности, у данной категории пациентов значительно чаще фиксировалось повышение уровней амилазы ($33,3 \pm 6,8\%$), билирубина ($14,6 \pm 5,1\%$), аланинаминотрансферазы ($45,8 \pm 7,2\%$), аспартатаминотрансферазы ($41,7 \pm 7,1\%$), щелочной фосфатазы ($52,1 \pm 7,2\%$) и тимоловой пробы ($12,5 \pm 4,8\%$), что существенно превышало показатели пациентов без сопутствующих паразитарных инвазий (соответственно $17,1 \pm 4,3\%$, $9,2 \pm 3,3\%$, $34,2 \pm 5,4\%$, $31,6 \pm 5,3\%$, $38,2 \pm 5,6\%$, $9,2 \pm 3,3\%$).

Таблица 4
Биохимические и ферментативные показатели периферической крови у пациентов с висцеральным лейшманиозом при наличии и отсутствии сопутствующих паразитарных инвазий
Table 4
Biochemical and enzymatic parameters of peripheral blood of patients with visceral leishmaniasis in the presence and absence of concomitant parasitic infestations

Биохимические и ферментативные показатели крови пациентов с висцеральным лейшманиозом	Вариабельность показателей	Висцеральный лейшманиоз без сопутствующих паразитозов, n=76		Висцеральный лейшманиоз с сопутствующими паразитозами, n=48	
		n	%	n	%
Амилаза, U/L	Увеличение	13	$17,1 \pm 4,3$	16	$33,3 \pm 6,8$
Билирубин, мг/дл	Увеличение	7	$9,2 \pm 3,3$	7	$14,6 \pm 5,1$
Аланинаминотрансфераза (ALT), U/L	Увеличение	26	$34,2 \pm 5,4$	22	$45,8 \pm 7,2$
Аспартатаминотрансфераза (AST), U/L	Увеличение	24	$31,6 \pm 5,3$	20	$41,7 \pm 7,1$
Щелочная фосфатаза (ALP), U/L	Увеличение	29	$38,2 \pm 5,6$	25	$52,1 \pm 7,2$
Тимол, мг/дл	Увеличение	7	$9,2 \pm 3,3$	6	$12,5 \pm 4,8$
Кальций (Ca), мг/дл	Уменьшение	20	$26,3 \pm 5,1$	16	$33,3 \pm 6,8$
Фосфор (P), мг/дл	Уменьшение	8	$10,5 \pm 3,5$	10	$20,8 \pm 5,9$
Железо (Fe), мг/дл	Уменьшение	21	$27,6 \pm 5,1$	23	$47,9 \pm 7,2$

Помимо повышения уровня ферментов и маркеров печеночной дисфункции, у пациентов с сопутствующими паразитарными инвазиями чаще отмечалось снижение уровней кальция ($33,3 \pm 6,8\%$), фосфора ($20,8 \pm 5,9\%$) и железа ($47,9 \pm 7,2\%$) по сравнению с пациентами без паразитозов (соответственно $26,3 \pm 5,1\%$, $10,5 \pm 3,5\%$, $27,6 \pm 5,1\%$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что сопутствующие паразитарные инвазии усугубляют биохимические изменения при висцеральном лейшманиозе, что может быть проявлением усиленного воспалительного ответа, более выраженного поражения печени и нарушений обменных процессов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги обследования пациентов с висцеральным лейшманиозом, можно отметить, что у значительной их части выявляются сопутствующие паразитарные инвазии, включая аскаридоз, энтеробиоз, трихоцефалез, стронгилоидоз и лямблиоз. Наличие сопутствующих паразитарных инвазий оказывает выраженное влияние на клиническое течение висцерального лейшманиоза: у таких пациентов заболевание чаще протекает в более тяжелой форме по сравнению с пациентами без паразитарных инвазий.

Основные клинические проявления висцерального лейшманиоза, такие как слабость, потеря массы тела, анемия и гепатомегалия, значительно чаще наблюдаются у пациентов с сопутствующими паразитарными инвазиями. Кроме того, у этой группы выявляются существенные изменения лабораторных показателей, включая повышение уровней печеночных и панкреатических ферментов, маркеров воспаления, а также снижение концентрации кальция, фосфора и железа, что отражает более глубокие метаболические нарушения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сопутствующие паразитарные инвазии усугубляют течение висцерального лейшманиоза, повышают риск осложнений и могут отрицательно влиять на эффективность лечения. Это подчеркивает необходимость обязательного выявления и коррекции паразитарных инвазий при ведении пациентов с висцеральным лейшманиозом, а также комплексного подхода к диагностике и терапии данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kwang P.C. Leishmania and Leishmaniasis Research: The Past 50 Years and the Future. *Pathogens*. 2023;12(6):776. <https://doi.org/10.3390/pathogens12060776>
2. Agrawal S., Rai M., Sundar S. Management of visceral leishmaniasis: Indian perspective. *J Postgrad Med*. 2005;51 Suppl 1:S53–7.
3. El Aissate M., El Khader S.E., Zinebi A. Visceral leishmaniasis. *Rev Prat*. 2021;71(10):1103.
4. World Health Organization (WHO). *Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the WHO European Region*. 2018;1–13.
5. World Health Organization (WHO). *Leishmaniasis*. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
6. Gadzhibekova E., Aliyeva N., Guseynova F. The epidemiology of leishmaniasis in the Barda region of Azerbaijan. *Scientific works of the Research Medical Preventive Institute*. 2018;11:103–107. (in Azerb.)
7. Salekhov A.E., Shikhalieva Sh.T., Guseynova F.I. Dynamics of morbidity of the population with visceral leishmaniasis in the Republic of Azerbaijan. *Nature and Science*. 2022;6(6):6–10. doi: 10.36719/2707-1146/21/6-10 (in Azerb.)
8. Agayev I., Vahabov E. Epidemiological situation and spatial distribution of visceral leishmaniasis in the Republic of Azerbaijan. *Parasit Dis*. 2020;44(3):639–645. doi: 10.1007/s12639-020-01242-4
9. Marfurt J., Niederwieser I., Makia N.D. Diagnostic genotyping of Old and New World Leishmania species by PCR-RFLP. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;46:115–124. doi: 10.1016/s0732-8893(03)00040-3
10. Safavi M., Eshaghi H., Hajihassani Z. Visceral Leishmaniasis: Kala-azar. *Diagn Cytopathol*. 2021;49(3):446–448. doi: 10.1002/dc.24671
11. Salekhov A.E., Mamedov M.G. The role of parasitic diseases in the pathology of Azerbaijan and their prediction for the near future. *Modern achievements of Azerbaijani medicine*. 2022;3(3):62–66. (in Azerb.)

12. Salekhov A.E., Aliyev M.I., Guseynova F.I. Parasitic diseases encountered among people in Azerbaijan and the current state of their carriers. *Health*. 2019;4:193–197. (in Azerb.)
13. Bethony J., Brooker S., Albonico M. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *The Lancet*. 2006;367(9521):1521–32. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68653-4
14. Pullan R.L., Smith J.L., Jasrasaria R., et al. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasites Vectors*. 2014;7:37. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-37>
15. Truscott J.E., Turner H.C., Anderson R.M. What impact will the achievement of the current World Health Organization targets for anthelmintic treatment coverage in children have on the intensity of soil-transmitted helminth infection? *Parasit Vectors*. 2016;8:551. doi: 10.1186/s13071-015-1135-4
16. de Silva N.R., Brooker S., Hotez P.J., et al. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends in Parasitology*. 2003;19(12):547–51. doi: 10.1016/j.pt.2003.10.002
17. Ibragimova M.V., Salekhov A.E. The spread of ascariasis among children, problems of diagnosis and treatment in Azerbaijan. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2013;4(1):156–158. (in Russ.)
18. Alibekov A.M. Assessment of the epidemiological situation of helminthiasis in Azerbaijan. *Fundamental research*. 2011;9(3):377–381. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28514> (in Russ.)
19. Rajamanickam A., Munisankar S., Babu S. Circulating Angiotensin-like proteins in *Strongyloides Stercoralis* infection and reversal following treatment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025;19(9):e0013559. doi: 10.1371/journal.pntd.0013559
20. Ellwanger J.H., Ziliotto M., Kulmann-Leal B. Iron deficiency and soil-transmitted helminth infection: classic and neglected connections. *Parasitol Res*. 2022;121(12):3381–3392. doi: 10.1007/s00436-022-07697-z
21. Badri M., Olfatfar M., Gharibi Z., et al. A systematic review and meta-analysis on the global prevalence of helminthic parasites among schoolchildren: a public health concern. *BMC Public Health*. 2025;25:2852. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23958-9>
22. Belmer S.V. Common helminthiasis in pediatric practice. *Russian Medical Journal*. 2024;7(3):281–285. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-3-13> (in Russ.)
23. Allahverdiev A.M., Bagirova M.I. (2023) *Epidemiology, diagnosis, treatment and prevention of leishmaniasis*. Baku: Zardabi. (in Azerb.)
24. Castelli G., Galante A., Lo Verde V., et al. Evaluation of two modified culture media for *Leishmania infantum* cultivation versus different culture media. *J Parasitol*. 2014;100(2):228–30. <https://doi.org/10.1645/13-253.1>
25. Fang-Zhou C., Yue-Tao Y., Chun-Hua G., et al. Observation on growth and reproduction of various *Leishmania* isolates in different culture media. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*. 2019;31(3):294–298. doi: 10.16250/j.32.1374.2018180
26. Alieva Sh.N., Guseynova F.I., Abseyanova Z.Z. A Comparative Study of in Vitro Development of *Leishmania* Parasites in Different Nutrient Environments. *Scientific Research International Scientific Journal*. 2025;5(2):113–117. <https://doi.org/10.36719/2789-6919/42/113-117> (in Azerb.)
27. Limoncu M.E., Ozbilgin A., Balcioglu I.C. Evaluation of three new culture media for the cultivation and isolation of *Leishmania* parasites. *J Basic Microbiol*. 2004;44(3):197–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.200310367>
28. Jourdan P.M., Lamberton P.H.L., Fenwick A. Soil-transmitted helminth infections. *The Lancet*. 2018;391(10117):252–265. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31930-X
29. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Helminthiasis: current issues. *Consilium Medicum*. 2013;15(12):52–56. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93943> (in Russ.)
30. Dzhaferov I.A. (2025) *Biostatistics*. Baku: Tabib. (in Azerb.)



Кременецкий Е.И.¹ ✉, Грубинов М.И.¹, Белега С.П.¹, Абдин К.А.¹, Ермолкевич Р.Ф.¹, Курмель С.В.², Барцевич И.Г.³, Ходосовский М.Н.³

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

² Сморгонская центральная районная больница, Сморгонь, Беларусь

³ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Течение генерализованной формы менингококковой инфекции у военнослужащих призывного возраста (клинические наблюдения)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Кременецкий Е.И., Грубинов М.И., Абдин К.А., Ермолкевич Р.Ф.; Курмель С.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Белега С.П., Барцевич И.Г., Ходосовский М.Н.

Подана: 03.02.2026

Принята: 11.05.2026

Контакты: Kremenetskii1993@mail.ru

Резюме

Менингококковая инфекция является опасным и достаточно распространенным инфекционным заболеванием, вызываемым бактерией *Neisseria meningitidis*. В настоящее время в мире регистрируется порядка 5 миллионов случаев менингококковой инфекции в год, из них около 300 тыс. смертельных исходов. У 10–20% пациентов, перенесших менингококковый менингит, формируются необратимые нарушения зрения, слуха, ментального развития, эпилептический синдром и другие расстройства нервной системы, приводящие к стойкому снижению качества их жизни. Так, за 2025 г. в 432-м ГВКМЦ на лечении с менингококковой инфекцией находилось 15 военнослужащих, из них у 10 – менингококковый назофарингит, у 3 – менингококковый менингит, у 2 – менингококцемия, молниеносное течение (один случай с летальным исходом, второй – со стойкой утратой трудоспособности (инвалидизацией)).

В статье дано описание двух клинических случаев молниеносного течения генерализованной формы менингококковой инфекции у военнослужащих, проходящих лечение в 432-м ГВКМЦ.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококцемия, *Neisseria meningitidis*, липополисахарид

Kremenetsky E.¹✉, Grubinov M.¹, Belega S.¹, Ermolkevich R.¹, Abdin K.¹, Kurlmel S.², Bartsevich I.³, Khodosovsky M.³

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

² Smorgon Central District Hospital Healthcare Institution, Smorgon, Belarus

³ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The Course of Generalized Meningococcal Infection in Military Personnel of Military Age (Clinical Observations)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, data collection, processing, and writing – Kremenetsky E., Grubinov M., Abdin K., Ermolkevich R., Kurlmel S.; study concept and design, editing, and writing – Belega S., Bartsevich I., Khodosovsky M.

Submitted: 03.02.2026

Accepted: 11.05.2026

Contacts: Kremenezkii1993@mail.ru

Abstract

Meningococcal infection is a dangerous and fairly common infectious disease caused by the bacterium *Neisseria meningitidis*. Currently, there are about 5 million cases of meningococcal infection per year in the world, of which about 300 thousand deaths. 10–20% of patients who have had meningococcal meningitis develop irreversible visual, hearing, mental development disorders, epileptic syndrome and other disorders of the nervous system, leading to a persistent decrease in their quality of life. So, in 2025, 15 military personnel were treated at State Institution "432 Orders of the Red Star Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus" with meningococcal infection, 10 of them had meningococcal nasopharyngitis, 3 had meningococcal meningitis, 2 had meningococemia, and a lightning course (one of which was fatal, the second with permanent disability).

The article describes two clinical cases of a lightning – fast course of a generalized form of meningococcal infection in military personnel undergoing treatment at State Institution "432 Orders of the Red Star Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus".

Keywords: meningococcal infection, meningococemia, *neisseria meningitidis*, lipopolysaccharide

■ ВВЕДЕНИЕ

Менингококковая инфекция является опасным и достаточно распространенным инфекционным заболеванием, вызываемым бактерией *Neisseria meningitidis*. В настоящее время в мире регистрируется порядка 5 миллионов случаев менингококковой инфекции в год, из них около 300 тыс. смертельных исходов [1–3]. У 10–20% пациентов, перенесших менингококковый менингит, формируются необратимые нарушения зрения, слуха, ментального развития, эпилептический синдром и другие

расстройства нервной системы, приводящие к стойкому снижению качества их жизни [1, 11, 15]. Заболевание характеризуется высокой контагиозностью, у части зараженных размножение бактерий в носоглотке приводит к местным воспалительным реакциям (назофарингит), у других – наблюдаются генерализованные формы менингококковой инфекции, которые могут протекать в виде менингита и менингококцемии. Течение инфекционного процесса зависит от патогенных свойств возбудителя, условий заражения и иммуногенетических факторов человека [1, 9, 10]. Так, за 2025 г. в 432-м ГВКМЦ на лечении с менингококковой инфекцией находилось 15 военнослужащих, из них у 10 – менингококковый назофарингит, у 3 – менингококковый менингит, у 2 – менингококцемия с молниеносным течением (из них один случай с летальным исходом, второй – со стойкой утратой трудоспособности (инвалидизацией)).

Менингококк (*Neisseria meningitidis*) – это грамотрицательный диплококк, защищенный от воздействий окружающей среды несколькими слоями: цитоплазматической мембраной, пептидогликановым слоем, наружной мембраной, которая включает в себя белки наружной мембраны и липополисахариды. Многие менингококки дополнительно покрыты полисахаридной капсулой, что обуславливает их различия между серогруппами (A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W-135, 29E) [4, 8, 9, 13, 14]. Серогруппы A, B, C ответственны за более чем 90% всех генерализованных форм менингококковой инфекции. Штаммы серогруппы A вызывают, как правило, эпидемические вспышки, а серогруппы B, C и Y – спорадические случаи заболевания. Высокая вирулентность менингококка серогруппы A связана с его высокой инвазивной активностью [4, 5, 7, 8]. Менингококковая инфекция, вызванная серогруппой W, может проявляться выраженными желудочно-кишечными симптомами, включая боль в животе и диарею, сопровождаемые быстрым клиническим ухудшением состояния и смертью в течение 24 часов после появления первых симптомов [12].

Основной фактор патогенности менингококка – капсула наружной мембраны, которая защищает клетку возбудителя от фагоцитоза; пили – главный фактор адгезии к слизистой оболочке носоглотки и тканям мозговой оболочки, основным структурным элементом которых являются липополисахариды; белки наружной мембраны, гиалуронидаза и нейроминидаза. Менингококки выделяют IgA-протеазы, расщепляющие молекулы IgA в шарнирной области, что защищает бактерии от действия специфического иммуноглобулина [4, 5, 8].

Липополисахарид является основной причиной симптомов сепсиса. Он может активировать тромбоциты, модулирует их функцию, генерирует высвобождение супероксидных радикалов, провоспалительных медиаторов, изменяет соотношение вазоконстрикторов и вазодилататоров (что может нарушать трофику жизненно важных органов) [15, 16]. Липополисахариды менингококков проявляют высокую токсигенность, оказывают сенсibiliзирующее действие и индуцируют феномен Шварцмана (иммунная реакция, характеризующаяся активацией свертывания крови, развитием ДВС-синдрома, образованием микротромбов, массивным некрозом) и развитие синдрома Уотерхауса – Фридериксена (кровоизлияние в надпочечники, что приводит к надпочечниковой недостаточности (нарушается выработка глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов, что приводит к электролитным нарушениям)) [4, 6, 8, 9].

Все случаи молниеносного течения менингококковой инфекции протекают с явлениями инфекционно-токсического шока, подавляющее большинство из них

заканчивается летально [11, 12]. Включение экстракорпоральных методов, таких как продленные полуселективные методики (гемофильтрация и гемодиализация), в схему лечения менингококкового сепсиса может повысить выживаемость пациентов, в то время как неселективные методы гемокоррекции (плазмаферез) оказались малоэффективными. Данные методы позволяют удалить из крови вещества, накопившиеся в результате нарушения функции внутренних органов, цитокины и другие биологически активные молекулы, участвующие в системном воспалительном ответе. Однако, учитывая основную роль липополисахарида в патогенезе развития менингококкового сепсиса, наиболее эффективным признан метод селективной сорбции липополисахарида [12].

Клинический случай 1

Пациент Я., 20 лет, клинический диагноз: менингококковая инфекция, генерализованная форма (менингококцемия (менингококковый сепсис), менингит), молниеносное течение. Осложнения: септический шок, ДВС-синдром, стадия гипокоагуляции, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (тяжелое течение), отек легких, ДНЗ, миокардит.

Анамнез заболевания: пациент заболел остро, 10.10.2025 около 12 часов дня, находясь дома, появились головная боль, слабость, тошнота, повысилась температура тела до 40 °С, принимал парацетамол. Около 2:00 11.10.2025 на теле появилась геморрагическая сыпь, которую заметила мать пациента, после чего была вызвана бригада скорой медицинской помощи и пациент доставлен в 432-й ГВКМЦ в 03.43. Госпитализирован в отделение интенсивной терапии, минуя приемное. Состояние оценивалось как крайне тяжелое: пациент был в сознании, в пространстве и времени ориентирован верно; менингеальные знаки: с-м Кернига положительный, ригидность затылочных мышц 2 см, стенки зева ярко гиперемированы; кожные покровы бледные, сухие, выраженный акроцианоз, геморрагические высыпания по всему телу (туловище, нижние и верхние конечности, лицо) сливного характера (рис. 1). Частота дыхания (ЧД) – 28 в мин., сатурация 93% при дыхании атмосферным воздухом, при подаче увлажненного кислорода со скоростью 5 л/мин – 99%. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 111 в мин., АД 100/54 мм рт. ст.; анурия (был установлен мочевого катетер).

Выполнена люмбальная пункция, получены результаты: белок 0,7 г/л, лактат 7,0 ммоль/л, цитоз 60×10^6 (60% лимфоциты), глюкоза 3,2 ммоль/л, эритроциты $1,7 \times 10^{12}$.

Установлен первичный диагноз: генерализованная менингококковая инфекция, менингококцемия, серозный менингит, тяжелое течение. Инфекционно-токсический шок, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, ДН 1–2.

Начато лечение: цефтриаксон, дексаметазон, гидрокортизон, ацикловир (учитывая серозный характер ликвора). Продолжен диагностический поиск. В 5:00 при повторной люмбальной пункции в ликворе обнаружены единичные грамвариабельные кокки.

11.10.2025 в 6:30 головная боль продолжала нарастать, появилась боль в животе; нестабильная гемодинамика (80/40 мм рт. ст.; PS 120 в мин., с тенденцией к снижению (инотропная поддержка норадреналином 0,5 мкг/кг/мин), уровень тромбоцитов



Рис. 1. На фото пациент Я. на момент осмотра врача-инфекциониста
Fig. 1. Pictured is Patient Y., at the time of examination by an infectious disease specialist

$13 \times 10^9/\text{л}$, АЧТВ более 168 сек., ПТИ не определяется. Осуществлено переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) в объеме 500 мл.

В 7:20 начала нарастать дыхательная недостаточность (SpO_2 90% при инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 12 л/мин), стал снижаться уровень сознания (ШКГ 13 б.) – пациент переведен на ИВЛ.

11.10.2025 в 9:30 проведен консилиум с учетом полученных данных обследования.

ЭхоКГ: регургитация на митральном клапане 1-й степени, регургитация на трикуспидальном клапане 2-й степени, регургитация на клапане легочной аорты 1-й степени, полости сердца не расширены, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), аномально расположенная хорда в полости ЛЖ, диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, систолическая функция ЛЖ снижена, фракция выброса ЛЖ по Симпсону 48%, фракция изменения площади правого желудочка 30%, жидкость в перикарде в небольшом количестве, жидкость в плевральных полостях.

УЗИ ОБП: диффузные изменения в печени, вторичные изменения в желчном пузыре на фоне основного заболевания, выраженные диффузные изменения в поджелудочной железе (по типу острого панкреатита), двусторонняя нефропатия, выпот в брюшинное пространство, малый гидроперитонеум, нарушение эвакуаторной функции желудка, двусторонний гидроторакс.

Рентгенография легких: рентген-данные более характерны для отека легких (при этом нельзя исключить двухстороннюю полисегментарную пневмонию); прокальцитонин более 100 нг/мл; коагулограмма (АЧТВ 168 сек., фибриноген менее 0,5 г/л, ПТИ – не определяется, Д-димеры 22,0 мкг/мл).

Выставлен диагноз: менингококковая инфекция, генерализованная форма (менингококцемия (менингококковый сепсис), менингит), молниеносное течение. Осложнения: септический шок. ДВС-синдром, стадия гипокоагуляции, СПОН (сердечно-сосудистая, почечная, дыхательная, церебральная), внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, отек легких, ДНЗ, миокардит.

Произведена смена антибактериальной терапии на меропенем, продленной инфузией, левофлоксацин; отмена ацикловира, коррекция гипокоагуляции одногруппной свежезамороженной плазмой, концентратом протромбинового комплекса, криопреципитат 8 доз, концентрат тромбоцитов; проведение сеанса плазмозаместительной терапии в режиме CVVHDF (полуселективная методика, сочетающая в себе диффузию и конвекцию (высокопоточный диализ и фильтрация) для одновременного удаления малых и средних молекул токсинов и жидкости).

Несмотря на проводимое лечение состояние пациента прогрессивно ухудшалось, 11.10.2025 в 20:46 зафиксирована терминальная брадикардия с исходом в асистолию, зрачки широкие, D=S, фотореакция отсутствует. Тоны сердца не выслушиваются, пульс на магистральных артериях отсутствует. Констатирована остановка кровообращения. Немедленно начаты реанимационные мероприятия на фоне продолжающейся ИВЛ. В 21:16 реанимационные мероприятия прекращены, констатирована биологическая смерть.

13.10.2025 были получены результаты ПЦР-исследования: в крови, ликворе и моче выявлена ДНК *N. meningitidis*.

14.10.2025 получен рост *N. meningitidis* в крови, реакцией гемагглютинации (РГА) определена серогруппа: Y/W-135.

Клинический случай 2

Пациент М., 22 года, клинический диагноз: менингококковая инфекция, генерализованная форма, тяжелое течение, осложненная острой двусторонней нейросенсорной тугоухостью, гиповентиляционным отеком барабанной полости и клеток сосцевидного отростка. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, осложненная септическим шоком, СПОН. ДВС-синдром. Двусторонний гидроторакс. Рабдомиолиз, острое повреждение почек 3-й стадии.

Анамнез заболевания: заболел вечером 19.11.25, после занятий по физической подготовке, появился дискомфорт в животе. 20.11.25 утром появилась боль в животе, геморрагическая сыпь на верхней половине туловища, выраженная общая слабость, повысилась температура тела до 39,9 °С, несколько раз была рвота с прожилками крови. Госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации УЗ «Сморгонская ЦРБ». Состояние при поступлении оценивалось как тяжелое, пациент был в сознании, в пространстве и времени ориентирован верно, менингеальных знаков нет. Кожные покровы бледные, на туловище, конечностях – сливная геморрагическая сыпь, на голове единичные высыпания. Частота дыхания – 23 в мин., сатурация 98% при дыхании атмосферным воздухом. Частота сердечных сокращений 103 в мин., АД 80/40 мм рт. ст.; коагулограмма: АЧТВ – сгусток не образуется, ПВ – 19,2 сек., МНО 1,81; фибриноген 2,2 г/л; биохимический анализ крови: креатинин 279 мкмоль/л, билирубин общий 79,4 мкмоль/л, билирубин прямой 12,7 мкмоль/л, АсАТ 452 Ед/л; АлАТ 225 Ед/л, ЛДГ 901 Ед/л, креатинкиназа 1056 Ед/л; прокальцитонин >100 нг/мл, люмбальная пункция не выполнялась из-за гипокоагуляции.

Выставлен предварительный диагноз: криптогенный сепсис, менингококцемия (?), внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, СПОН, вторичная коагулопатия, тромбоцитопения ($PLT\ 47 \times 10^9/\text{л}$), инфекционно-токсическая, ишемическая нефропатия, ОПП 3-й стадии, острый панкреатит (?), острая язва желудка с прободением (?).

Начато лечение: меропенем продленной инфузией, гидрокортизон, инотропная поддержка (норадреналин $0,5\ \text{мкг/кг/мин}$); плазмозаместительная терапия.

21.11.2025 для исключения острой хирургической патологии выполнена диагностическая лапароскопия (хирургической патологии не выявлено).

22.11.2025 пациент переведен в ГУ «432 ГВКМЦ» с диагнозом: криптогенный сепсис, менингококцемия (?), внегоспитальная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение, ДН1, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, СПОН, острая сердечно-сосудистая недостаточность, вторичная коагулопатия, тромбоцитопения, инфекционно-токсическая, ишемическая нефропатия, ОПП 3-й стадии, эрозивная геморрагическая гастропатия, гепатомегалия, нефроптоз справа.

22.11.2025 в 13:52 в отделении интенсивной терапии 432-го ГВКМЦ пациент предъявлял жалобы на общую слабость, тошноту, дискомфорт в области послеоперационной раны. Общее состояние оценивалось как тяжелое, обусловленное общеинфекционной интоксикацией, инфекционно-токсическим шоком, ДВС-синдромом, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, острым повреждением почек, признаками печеночной недостаточности. Сознание ясное. Доступен продуктивному контакту. На вопросы отвечает адекватно. Зрачки $D=S$, фотореакция сохранена. С учетом тромбоцитопении 34×10^9 , субконъюнктивального кровоизлияния с обеих сторон (рис. 2), высокого риска кровотечения, гипокоагуляции выполнено переливание тромбоцитарной массы, одногруппной СЗП 520 мл. Антибиотикотерапия и почечно-заместительная терапия (ПЗТ) в режиме CVVHDF продолжена в прежнем объеме.

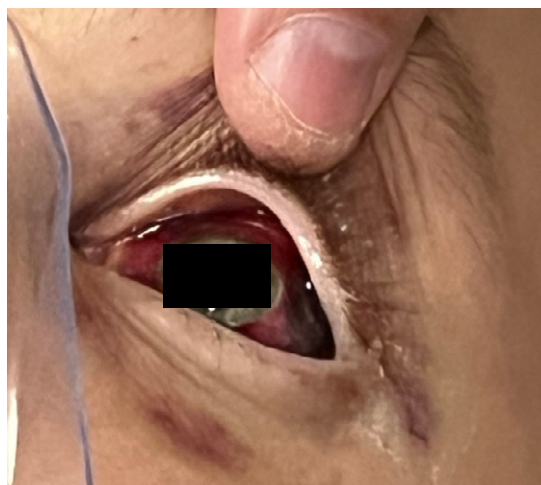


Рис. 2. На фото пациент М. на момент осмотра врача-инфекциониста
Fig. 2. Pictured is Patient M., at the time of examination by an infectious disease specialist

22.11.2025 в 22:00 появились жалобы на чувство нехватки воздуха. ЧД 32 в мин. с резким снижением SpO_2 – 78–82% с инсуффляцией O_2 15 л/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 126 уд/мин. АД 144/90 мм рт. ст. с вазопрессорной поддержкой норадреналином 4,5 мл/ч. Учитывая психоневрологический статус (возбуждение), нарастание дыхательной недостаточности, кислородозависимости, явлений гипоксии, тахипноэ до 32 в мин., пациент переведен на ИВЛ в режиме P-SIMV с параметрами FiO_2 – 95%, PEEP 7, P-пик – 19. ДО 530 в 1 мин. МОД 10,5 л/мин.

23.11.2025 общее состояние тяжелое. Медикаментозно седирован. RASS – 1 6. Локальный статус прежний. Дыхание с кислородной поддержкой через назоларингеальную маску 8 л/мин. ЧСС 78 уд/мин. АД 125/70 мм рт. ст. с вазопрессорной поддержкой норадреналином 0,7 мл/ч. Анурия. Продолжает лечение в прежнем объеме.

24.11.2025 получен положительный результат исследования крови (от 21.11.25) методом ПЦР на *N. meningitidis*. В остальном данные прежние. Продолжает лечение в прежнем объеме.

25.11.2025 состояние остается тяжелым: дыхание с помощью аппарата ИВЛ, в режиме PSIMV+PS, с параметрами: V_t 540 мл, f 16, MV 8,6 л/мин, P_{insp} – 18, PEEP – 5, FiO_2 – 45%. SpO_2 – 97%. ЧСС 112 уд/мин. АД 118/60 мм рт. ст. с вазопрессорной поддержкой норадреналином 0,03 мкг/кг/мин. Анурия. Продолжается сеанс ПЗТ в режиме CVVHDF. К прежней схеме антибактериальной терапии добавлен колистат (в/в загрузочная доза 12 млн МЕ + ингаляционно).

28.11.2025 продолжается медикаментозная седация (RASS – 3 балла). Продолжается ИВЛ в режиме PSIMV+PS с параметрами P_{ins} 14, P_{sup} 12, PEEP 5, FiO_2 40%, f 15 до ДО 500–550 мл МО 7–8 л. SpO_2 98–100%. ЧСС 83 уд/мин. АД 118/70 мм рт. ст. без вазопрессорной поддержки. Анурия.

04.12.2025 в 10:00 общее состояние тяжелое. Пациент в сознании. Жалоб не предъявляет. Общение через письмо (читает), отвечает словами и жестами. Отмечает, что совсем ничего не слышит (разговаривает с приспущенной манжетой трахеостомы). Читает написанный текст, отвечает по существу. Кожные покровы очистились от высыпаний, сохраняется субконъюнктивальное кровоизлияние с обеих сторон. Дыхание самостоятельное через трахеостомическую трубку, эффективное. Сохраняется анурия, 140 мл мочи за прошедшие сутки.

05.12.2025 диурез 400 мл за прошедшие сутки.

Последующие сутки: стойкая положительная динамика с восстановлением диуреза.

17.12.2025 пациент переведен в общесоматическое отделение.

Учитывая стойкое нарушение здоровья (безвозвратная утрата слуха на оба уха (глухота)), пациент представлен на военно-врачебную комиссию, признан негодным к службе, с исключением с воинского учета.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингококковая инфекция остается опасным, достаточно распространенным и непредсказуемым по молниеносности течения инфекционным заболеванием. Все случаи молниеносного течения менингококковой инфекции протекают с явлениями инфекционно-токсического шока. Несмотря на настороженность медицинского персонала и принимаемые меры, в том числе на первичных этапах оказания медицинской помощи, подавляющее большинство случаев молниеносного течения

менингококцемии заканчиваются летально или со стойкой утратой здоровья (инвалидизацией). Включение экстракорпоральных методов, таких как продленные полу-селективные методики (гемофильтрация и гемодиафильтрация), метод селективной сорбции липополисахарида, в схему лечения менингококкового сепсиса может повысить выживаемость пациентов.

Необходимо отметить, что в структуре инфекционной заболеваемости менингококковая инфекция является одной из самых опасных для жизни, ее можно предотвратить путем внедрения рутинной вакцинации против менингококковой инфекции на сборном пункте.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Richkova O., Nechepurenko L., Sheshegova M., Kuzmicheva K., Gorokhova N., Sharukho G., Khanipova L., Bekina D. Epidemiology and Regional Programs on Meningococcal Disease Prevention in Tyumen Region and Yamalo-Nenets Autonomous District. *Current Pediatrics*. 2020;19(2):162–167. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2110>
2. Kuzmichev D., Skrebov R., Viltsev I., Misnikov P. On the problem of meningococcal infection. *Zdravooxranenie Yugry: opyt i innovatsii*. 2021;1:53–56. (in Russian)
3. Musralieva Z., Abdullaeva Ya., Khochubarova L. Meningococcal infection: etiology, pathogenesis and clinical manifestations. *Biology and integrative medicine*. 2025;73:802–818.
4. Abramtseva M., Tarasov A., Nemirovskaya T. Meningococcal infection. *Sovremennye predstavleniya o vzbuditeley, epidemiology, pathogenesis i diagnostike. Biopreparaty*. 2014;3:4–10. (in Russian)
5. Ergalieva A., Seydulaeva L., Baikhojaeva R., Umeshova L. Meningococcal meningitis. *National priority Rossii*. 2013;3:154–156.
6. Lobzin Yu., Skripchenko N., Ivanova G., Serednyakov K., Baindurashvili A. Application of selective adsorption of lipopolysaccharide and complex therapy of meningococcal sepsis in children (clinical observation). *Medical emergency situations*. 2015;3(53):50–57.
7. Solovey N. et al. Diagnostics, therapy and prevention of outpatient bacterial meningitis: obzor prakticheskikh rekomendatsiy Evropeyskogo obshchestva po klinicheskoy mikrobiologii i infeksionnym boleznyam i spetsializirovannykh nauchnykh obshchestv Velikobritanii. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(2):102–115.
8. Kraeva L. Microbiological diagnosis of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis. *Infection and immunity*. 2011;1(1):51–58.
9. Mazankova L., Koroleva I., Moiseyenko D., Gusev G. *Meningococcal infection in children: etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, emergency care, treatment and prevention*. Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow. 2015:7–17.
10. Sharabkhanov V., Zhdanov K., Zakharenko S., Lvov N., Kozlov K., Koudelka E., Lyashenko Yu., Ivanov K., Bulankov Yu., Kovalenko A., Yaremenko M., Cheprakova V., Kuvshinova N. The course of an invasive meningococcal disease in a patient of military age from specific prophylaxis (clinical case). *Journal Infectology*. 2020;12(2):161–168. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-161-168>
11. Skripchenko N., Karev V., Markova K., Vilnits A., Pulman N. Clinical cases of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):114–122. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-114-122>
12. Zinserling V., Sukhanova Yu., Gusev D. Unusual course of meningococcal infection with lethal outcome (brief communication). *Journal Infectology*. 2023;15(2):165–166. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-165-166>
13. Martynova G., Kutishcheva I., Bogvilene Ya., Kuznetsova N., Karasev A., Bojtsova E. Clinical-epidemiological features of meningococcal infection in children during sporadic morbidity. *Journal Infectology*. 2015;7(2):59–64. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-59-64>
14. Davydenko M., Churilova N., Koroleva I. Epidemiological Manifestations of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):33–41. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41>
15. Jiménez-Romero C., Mayer A.M.S., Rodríguez A.D. Dactyloditerpenol acetate, a new prenylbisabolane-type diterpene from *Aplysia dactylomela* with significant in vitro anti-neuroinflammatory activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(1):344–8.
16. Vayssettes-Courchay C., Ragonnet C., Camenen G., Féletou M., Cordi A.A., Lavielle G., Verbeuren T.J. Role of thromboxane TP and angiotensin AT1 receptors in lipopolysaccharide-induced arterial dysfunction in the rabbit: an in vivo study. *Eur J Pharmacol*. 2010;634(1–3):113–20.