



Научная статья

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

А.В. Сацук^{1,2}, Г.Г. Солопова¹, А.А. Плоскирева², В.Г. Акимкин², Г.А. Новичкова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Российская Федерация, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Пациенты онкогематологического профиля являются группой высокого риска заражения нозокомиальными гемоконтактными инфекциями (гепатит В, С и ВИЧ) по причине их иммуносупрессивного состояния и массивного инвазивного воздействия. В связи с этим определены ведущие факторы риска заражения гемоконтактными инфекциями пациентов онкогематологического профиля и выявлены причины неравномерности пораженности гепатитами В и С основных клинических групп пациентов.

Период исследования – с 2021 по 2023 г. Выборка анализируемой группы составила 500 пациентов, по 100 пациентов из каждой клинической группы: пациенты с первичными иммунодефицитами (ПИД), болезнями крови и кроветворных органов, гемобластомами, солидными злокачественными образованиями, доброкачественными новообразованиями.

Инвазивная нагрузка на одного пациента с гемобластомами, злокачественными новообразованиями, болезнями крови, доброкачественными новообразованиями и первичными иммунодефицитами составила соответственно (медианы): 10,9, 6,2, 5,1, 4,1, 2,2 инвазивных вмешательств в день. Инфузионная / инъекционная нагрузка составила соответственно (медианы): 8,3, 4,0, 2,7, 2,7, 0,6 лекарственных препаратов в день. Инвазивная нагрузка при взятии крови на анализ (медианы): 2,0, 1,7, 1,7, 1,3, 1,6 проб крови в день. Трансфузионная нагрузка (медианы): 0,14, 0,07, 0,25, 0,0 переливаемых компонентов крови в день. Хирургическая нагрузка (медианы): 0, 0,15, 0, 0,17, 0,0 оперативных вмешательств в день соответственно. Медианы для остальных манипуляций во всех клинических группах составили 0.

Пациенты с ПИД, являющиеся самой высокопораженной клинической группой пациентов в отношении гепатита В (2,5 %) и гепатита С (2,3 %), имели самый низкий уровень инвазивной нагрузки. Следует предположить, что ведущим фактором риска заражения вирусными гепатитами В и С пациентов онкогематологического профиля является уровень иммунокомпетентности пациентов в сочетании с воздействием инвазивных факторов риска, таких как: гемотрансфузии, использование венозного катетера (внутривенное введение лекарственных препаратов, взятие крови на анализ), выполнение обширных хирургических вмешательств.

Ключевые слова: факторы риска, гемоконтактные инфекции, пораженность ВГВ, пораженность ВГС, серопревалентность ВГВ, серопревалентность ВГС, дети онкогематологического профиля, трансфузионный гепатит, факторы внутрибольничного заражения ВГВ, ВГС.

Пациенты онкогематологического профиля, наряду с пациентами, получающими гемодиализ, являются группой высокого риска заражения нозо- комиальными гемоконтактными инфекциями (гепатит В, С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)) по причине их иммуносупрессивного состояния,

© Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г., Новичкова Г.А., 2024

Сацук Анастасия Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-эпидемиолог (e-mail: vnproemp2@yandex.ru; тел.: 8 (903) 179-43-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-2008>).

Солопова Галина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заместитель главного врача по инфекционному контролю (e-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru; тел.: 8 (903) 593-86-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>).

Плоскирева Антонина Александровна – профессор РАН, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе (e-mail: antoninna@mail.ru; тел.: 8 (925) 748-98-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>).

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: vgakimkin@yandex.ru; тел.: 8 (903) 013-09-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>).

Новичкова Галина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор (e-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru; тел.: 8 (985) 923-51-78; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>).

связанного с основным заболеванием и специфической терапией [1–8]. Наиболее обсуждаемые факторы передачи гемоконтактных инфекций среди пациентов онкогематологического профиля – это гемотрансфузии, небезопасные инъекции и инфузии, хирургические вмешательства и другие инвазивные диагностические и лечебные манипуляции [9–19].

При оценке инфицированности гепатитом С (ВГС) пациентов онкогематологического профиля, поступающих на лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (далее – Центр) из разных регионов страны, выявлена высокая их пораженность, которая в период с 2014 по 2020 г. составила 1,7 %, что превысило среднероссийский показатель среди детей в 50 раз. При оценке уровня пораженности среди нозологических групп онкогематологических пациентов выявлена высокая пораженность пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) – 2,8 %, болезнями крови (БК) – 2,2 %, солидными злокачественными новообразованиями – 1,9 %, гемобластомами (ГБ) – 1,6 % [20].

Цель исследования – определить вероятные причины неравномерности пораженности гепатитами В и С пациентов онкогематологического профиля, а именно высокого уровня пораженности пациентов с первичным иммунодефицитом, и других исследованных клинических групп пациентов. Задачи исследования: провести оценку инвазивной нагрузки и сопоставить с показателями пораженности основных клинических групп пациентов, выдвинуть теории о вероятных причинах и факторах заражения.

Материалы и методы. В ходе исследования оценивалась инвазивная нагрузка, которой подвергались пациенты, проходившие лечение в Центре в период с 2021 по 2023 г. Выборка анализируемой группы составила 500 пациентов: по 100 пациентов из каждой клинической группы (ПИД, БК, ГБ, солидные злокачественные образования (СЗО), доброкачественные новообразования (ДНО)). Для оценки инвазивной нагрузки пациентов была проведена оценка инфузионной нагрузки (количество введенных лекарственных препаратов), частоты диагностического взятия проб крови (количество забираемых пробирок с кровью), гемотрансфузионной нагрузки (количество доз крови и ее компонентов), хирургической нагрузки (количество операций),

частоты проведения костномозговых и люмбальных пункций, диагностических эндоскопических исследований с подсчетом числа инвазивных вмешательств на одного пациента в день.

С целью сопоставления полученных результатов оценки инвазивной нагрузки с уровнем пораженности вирусом гепатита В (ВГВ) и вирусом гепатита С (ВГС) пациентов Центра были использованы данные ретроспективного анализа пораженности пациентов, проходивших лечение в Центре в период с 2014 по 2022 г. (13 500 человек). Анализ включал результаты лабораторных исследований на маркеры: HBsAg, анти-HCV, РНК ВГС, ДНК ВГВ в момент госпитализации пациентов в Центр. Все пациенты когорты инфицированных пациентов были заражены до госпитализации в Центр. Случаев заражения ВГВ и ВГС в Центре в анализируемый период зарегистрировано не было.

К особенностям анализируемой выборки относились: предшествующая госпитализации пациентов по месту жительства, потребность в проведении сложных и высокотехнологичных этапов диагностики и лечения в Центре, не доступных в других регионах страны, тяжелое состояние пациентов на момент поступления в Центр.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов компьютерных программ Microsoft Excel. Для расчета достоверности различий качественных показателей использовали таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 (доверительные интервалы (ДИ) – 95 %). Статистическое сравнение медиан проводилось с использованием теста Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что наибольшему инвазивному воздействию были подвержены пациенты с ГБ, медиана ежедневной инвазивной нагрузки пациентов с ГБ в 2 раза больше, по сравнению с соответствующими данными всех пациентов Центра (10,9 против 5,4 соответственно, $p < 0,001$). Медиана инвазивной нагрузки пациентов с ПИД являлась самой низкой и составила 2,2 инвазивных вмешательства в день на одного пациента, что в 5 раз меньше, чем у пациентов с ГБ ($p < 0,001$), и в 2,5 раза меньше, чем средняя инвазивная нагрузка в Центре на одного пациента в день ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Среднее количество (медианы) инвазивных вмешательств на одного пациента в день (2022 г.)

Клинич. диагноз	Инвазивные манипуляции						Общая нагрузка
	инъекции, инфузии (препараты)	взятие крови на анализ (пробирки)	гемотрансфузии (дозы)	хирургические вмешательства	пункции люмбальные / костномозговые	эндоскопия диагностическая	
ГБ	8,3	2,0	0,1	0	0	0	10,9
СЗО	4,0	1,7	0,1	0,15	0	0	6,2
БК	2,7	1,7	0,3	0	0	0	5,1
ДНО	2,7	1,3	0	0,17	0	0	4,1
ПИД	0,6	1,6	0	0	0	0	2,2
Все клинич. группы	3,3	1,6	0	0	0	0	5,4



Рис. 1. Среднее количество (медианы) инвазивных вмешательств на одного пациента в день в зависимости от вида манипуляции и клинической группы пациентов

Проведена подробная оценка каждого вида инвазивного вмешательства у всех клинических групп пациентов. Парентеральное введение лекарственных препаратов являлось наиболее частой инвазивной манипуляцией у пациентов с онкогематологической патологией. Оценка инъекционной и инфузионной нагрузки включала подсчет количества лекарственных препаратов при следующих способах парентерального введения: внутривенная (в/в) короткая инфузия (струйное или капельное введение), в/в длительная (суточная) инфузия, подкожное (п/к), внутримышечное (в/м), интратекальное (и/т), интравентрикулярное (и/в) введение препаратов.

Медиана количества препаратов у всех пациентов Центра составила 3,3 лекарственных препарата в день на одного пациента, при этом у пациентов с гемобластозами – 8,3, у пациентов с солидными злокачественными образованиями – 4,0, с болезнями крови и доброкачественными новообразованиями – по 2,7, первичными иммунодефицитами – 0,6. Наибольшее количество инъекций и инфузий в ходе лечения получали пациенты с ГБ, что в 2,5 раза больше, чем у всех пациентов Центра, и достоверно больше, чем у пациентов других клинических групп ($p < 0,05$). Пациенты с ПИД получали наименьшее количество парентеральных препаратов, что в 14 раз меньше, по сравнению с пациентами, у которых диагностирован ГБ ($p = 0,00028$), и в 6 раз меньше, чем у всех пациентов Центра (см. табл. 1, рис. 1).

В Центре основным венозным доступом введения лекарственных препаратов являлся центральный венозный катетер (ЦВК) для назначения коротких и длительных инфузий препаратов.

Пациенты с гемобластозами путем коротких инфузий получали по 5,1 лекарственного препарата в день, пациенты с СЗО – 3,3, ДНО – 2,6, БК – 2,2,

ПИД – 0,2. Пациентам с ГБ путем коротких инфузий вводилось самое большое число лекарственных препаратов, что превысило среднее количество препаратов, вводимых данным способом в Центре (2,6), в 2 раза. Пациенты с ПИД внутривенно путем коротких инфузий получали наименьшее количество лекарственных препаратов, что в 16 раз меньше, чем среднее число препаратов, вводимых данным способом в Центре, и в 31 раз меньше, чем пациентам с ГБ ($p = 0,00028$). Путем внутривенного длительного введения препаратов пациентам с ГБ вводилось по 2,8 препарата в день, пациентам с БК – по 0,5, СЗО – 0,2, ДНО – 0, ПИД – 0 (рис. 2). Наибольшее количество препаратов, вводимых путем длительных инфузий, отмечалось у пациентов с ГБ.

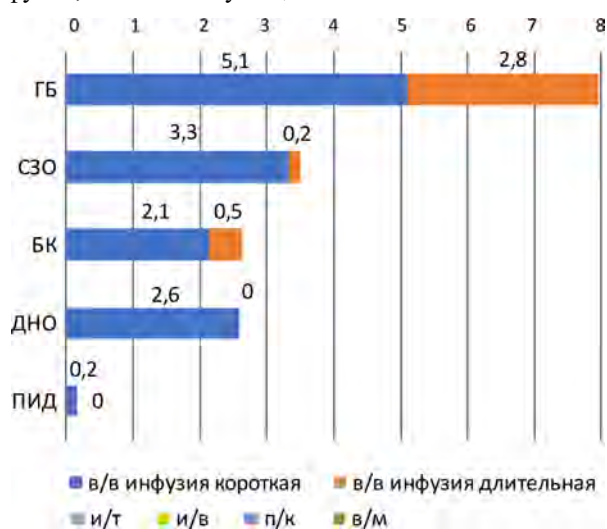


Рис. 2. Среднее количество (медианы) вводимых лекарственных препаратов на одного пациента в день в зависимости от клинической формы заболевания и способа введения

Медианы количества препаратов, вводимых подкожно, интратекально, внутримышечно, интравентрикулярно, – 0 (рис. 2). Интратекальное и интравентрикулярное введение препаратов, как правило, проводилось у пациентов с ГБ.

Наибольшей инвазивной нагрузке при парентеральном введении лекарственных препаратов были подвержены пациенты с ГБ, как в отношении количества вводимых препаратов, так и способа их введения. При этом пациенты с ПИД имели наименьшую инъекционную и инфузионную нагрузки.

Взятие крови на анализ являлось второй по частоте выполнения инвазивной манипуляцией после парентерального введения лекарственных препаратов. С целью снижения инвазивной и психологической нагрузки взятие крови у пациентов Центра проводилось из ЦВК с использованием данного доступа в 89–99 % случаев.

При оценке инвазивной нагрузки при взятии крови выявлено, что диагностическое исследование образцов крови в большей степени проводилось пациентам с ГБ – медиана составила 2 образца крови

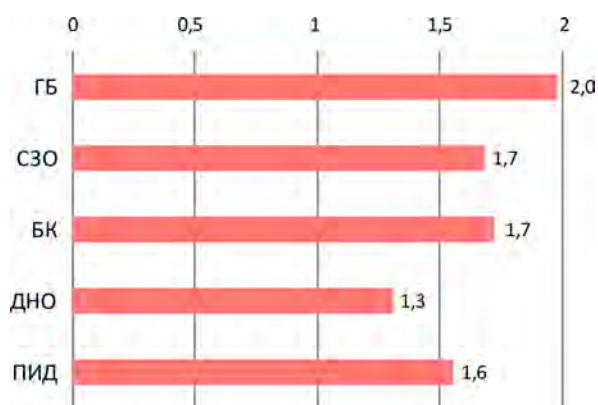


Рис. 3. Среднее количество (медианы) проб крови, забираемой на анализ, на одного пациента в день в зависимости от клинической формы заболевания

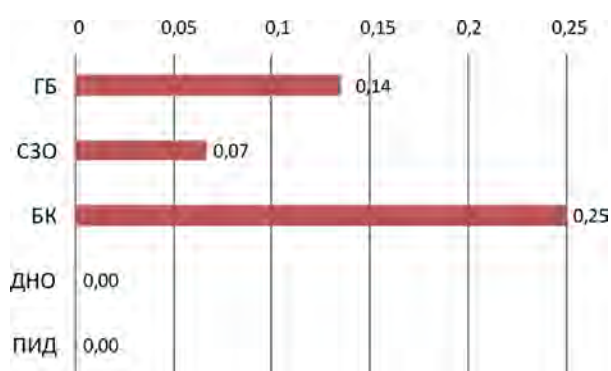


Рис. 4. Среднее количество (медианы) гемотрансфузий (доз крови и ее компонентов) на одного пациента в день в зависимости от клинической группы пациентов

в день на одного пациента, пациентам с ПИД – в 1,3 раза меньше (1,6 против 2 соответственно, $p = 0,017$) (табл. 1, рис. 3). Все клинические группы пациентов были подвержены высокой инвазивной нагрузке, но в большей степени – пациенты с ГБ.

При оценке трансфузионной нагрузки, а именно медиан количества переливаемых компонентов крови, было выявлено, что наибольшее количество гемотрансфузий получали пациенты с БК и ГБ – по 0,25 и 0,14 дозы крови или ее компонентов на одного пациента в день соответственно. Пациенты с СЗО –

по 0,07, ПИД и ДНО – 0. Пациенты с БК получали в 1,8 раза больше гемотрансфузий, чем пациенты с ГБ ($p > 0,05$), и в 3,8 раза больше, чем пациенты с СЗО ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 4).

В связи с тем, что к наиболее эпидемически опасным относятся некарантинизируемые компоненты донорской крови с коротким сроком хранения (концентрат тромбоцитов, эритроцитсодержащие компоненты, гранулоцитный концентрат), было проведено исследование по количеству их трансфузий в сравнении с карантинизируемыми компонентами у пациентов разных клинических групп. Медианы количества вводимых эритроцитсодержащих компонентов у пациентов с ГБ, СЗО и БК были равны и составили по 0,06 дозы. Медианы количества вводимых концентратов тромбоцитов у пациентов с ГБ и БК составили 0,03 и 0,06 дозы на одного пациента в день ($p = 0,89656$) соответственно. Медианы остальных компонентов у пациентов с ГБ, СЗО и БК, а также медианы количества доз у остальных групп (ДНО и ПИД) – 0 (табл. 2, рис. 5). В отношении переливания эпидемически небезопасных компонентов крови

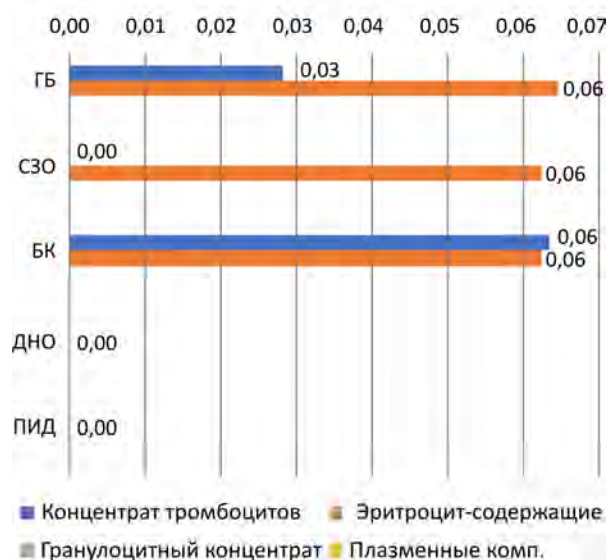


Рис. 5. Среднее количество (медианы) доз крови и ее компонентов, перелитых одному пациенту в день, в зависимости от клинической группы пациентов и видов компонентов крови

Таблица 2

Среднее количество (медианы) доз крови и ее компонентов, перелитых одному пациенту в день, в зависимости от клинической группы пациентов и видов компонентов крови

Клинич. диагноз	Вид компонента крови				Все компоненты крови
	концентрат тромбоцитов	эритроцит-содержащие	гранулоцитный концентрат	плазменные компоненты	
ГБ	0,03	0,06	0	0	0,14
СЗО	0	0,06	0	0	0,07
БК	0,06	0,06	0	0	0,25
ДНО	0	0	0	0	0
ПИД	0	0	0	0	0
Все пациенты	0	0	0	0	0

Среднее количество (медианы) оперативных вмешательств на одного пациента в день в зависимости от клинического диагноза и категории сложности оперативного вмешательства

Клинич. диагноз	Оперативные вмешательства					Всего
	I кат.	II кат.	III кат.	IV кат.	V кат.	
ГБ	0	0	0	0	0	0
СЗО	0	0	0	0	0,08	0,15
БК	0	0	0	0	0	0
ДНО	0	0	0	0	0	0,17
ПИД	0	0	0	0	0	0
Все пациенты	0	0	0	0	0	0

все клинические группы пациентов имели трансфузионный риск, поскольку все пациенты в основном получали компоненты крови с коротким сроком хранения. Удельный вес количества компонентов крови с коротким сроком хранения, перелитых пациентам с ГБ, составил 83 %, СЗО – 79 %, БК – 83 %, ДНО – 74 %, ПИД – 95 %.

Таким образом, наибольшая трансфузионная нагрузка была у пациентов с БК и ГБ в связи с массивной заместительной терапией компонентами крови, небезопасными в отношении передачи гемоконтактных инфекций.

При оценке хирургической нагрузки выявлено, что медиана хирургических вмешательств у пациентов с СЗО составила 0,15, у пациентов с ДНО – 0,17 оперативных вмешательств в день на одного пациента ($p = 0,5485$). В остальных клинических группах пациентов медианы количества проводимых операций равны 0. Медиана количества операций среди всех пациентов Центра также составила 0 (табл. 3).

Учитывая тот факт, что более массивные операции сопряжены с большим риском заражения гемоконтактными инфекциями, была проведена оценка медиан количества операций по степени их тяжести согласно классификации оперативных вмешательств, используемой в Центре:

- I категория. Операции малой степени риска – операции на поверхности тела без вовлечения внутренних структур.

- II категория. Операции умеренной степени риска – операции на поверхности тела с несколькими разрезами, полостные операции без заинтересованности внутренних органов, лапароскопии, операции в полости рта, реконструктивные операции на конечностях.

- III категория. Операции средней степени риска – операции на внутренних органах и кишечнике, открытые операции на суставах, лапароскопии с вовлечением паренхиматозных органов, торакокопии, микрохирургия.

- IV категория. Операции большой степени риска – обширные хирургические вмешательства, затрагивающие несколько органов и систем, операции на ЦНС.

- V категория. Операции чрезвычайной степени риска – хирургические вмешательства на жиз-

ненно важных органах и системах у больных с тяжелыми нарушениями витальных функций.

При анализе количества выполненных операций по уровню их сложности выявлено, что только у пациентов с СЗО медиана операций V категории сложности имеет значение и составила 0,08 операции в день на одного пациента, у остальных клинических групп пациентов медианы количества операций разных категорий сложности равны 0 (см. табл. 3).

Поскольку медианы равны 0, для оценки уровня оперативной нагрузки среди пациентов разных клинических групп было проанализировано соотношение количества проведенных операций разных категорий сложности (рис. 6). Установлено, что все пациенты в той или иной степени испытывали хирургическую нагрузку, однако значимую хирургическую нагрузку испытывали только пациенты с СЗО и ДНО, в том числе согласно значениям медиан. В связи с проведением обширных операций V категории хирургическая нагрузка у пациентов с СЗО выше, чем у пациентов с ДНО. Удельный вес операций V категории сложности, проводимых пациентам с СЗО, составил 50 %, при этом пациенты с ПИД испытывали самую низкую хирургическую инвазивную нагрузку (см. рис. 6).

Медианы количества люмбальных и костномозговых пункций – 0 у всех клинических групп пациентов. Поскольку медиана равна 0, было проведено сравнение соотношения количества пункций у разных клинических групп. При оценке соотношения количества выявлено, что самое большое воздействие испытывали пациенты с ГБ – более 0,1 пункции в день проводилось у 18 % (рис. 7).

Медианы количества эндоскопических диагностических исследований составили 0 у всех клинических групп пациентов. При оценке соотношения количества проведенных эндоскопических исследований выявлено, что самое большое воздействие испытывали пациенты с ПИД – более 0,1 эндоскопического исследования в день было проведено у 24 % (рис. 8).

Таким образом, наибольшей инвазивной нагрузке при проведении эндоскопических диагностических исследований подвержены пациенты с ПИД, остальные клинические группы пациентов испытывали минимальную инвазивную нагрузку.

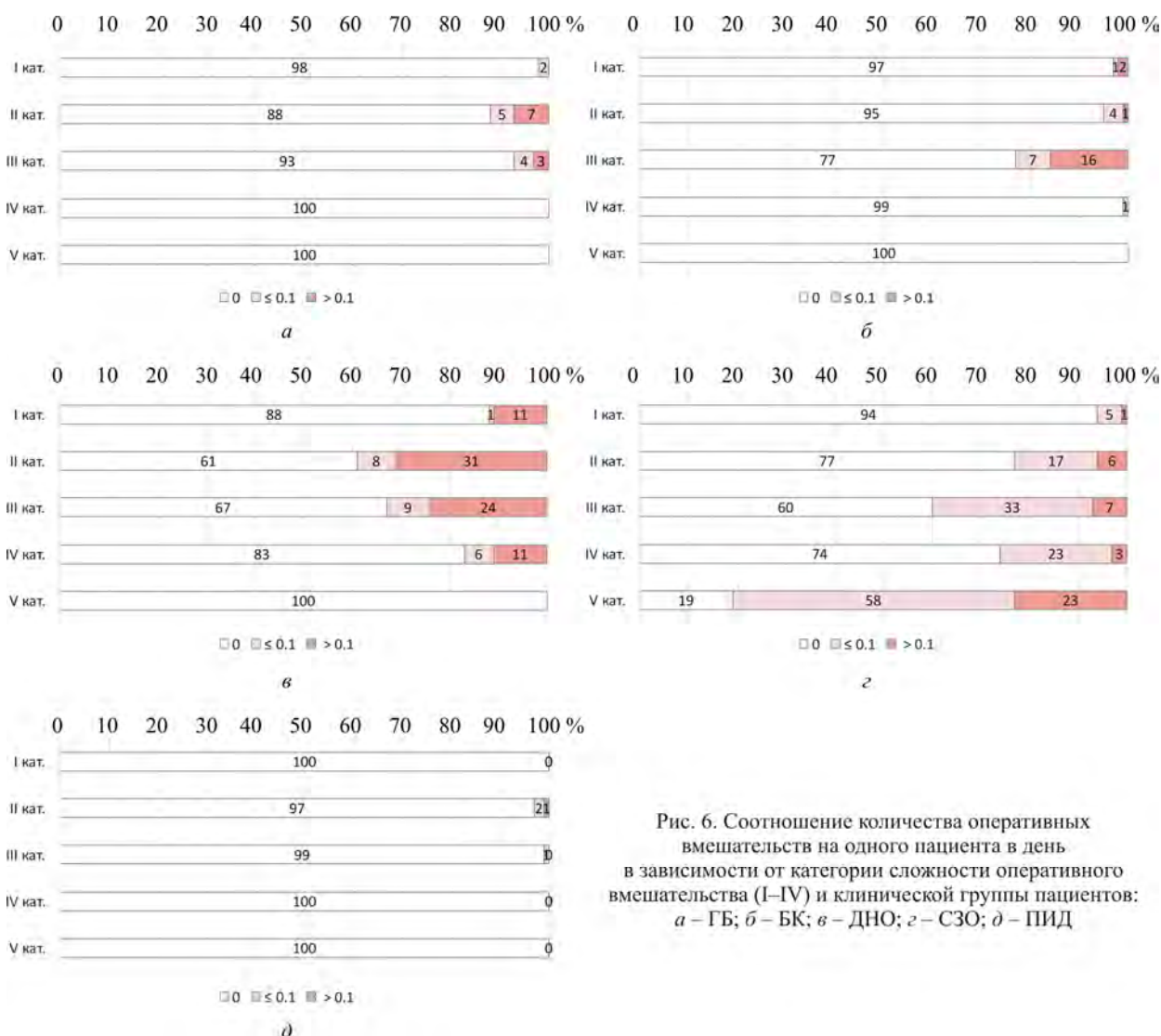


Рис. 6. Соотношение количества оперативных вмешательств на одного пациента в день в зависимости от категории сложности оперативного вмешательства (I–IV) и клинической группы пациентов: а – ГБ; б – БК; в – ДНО; г – СЗО; д – ПИД

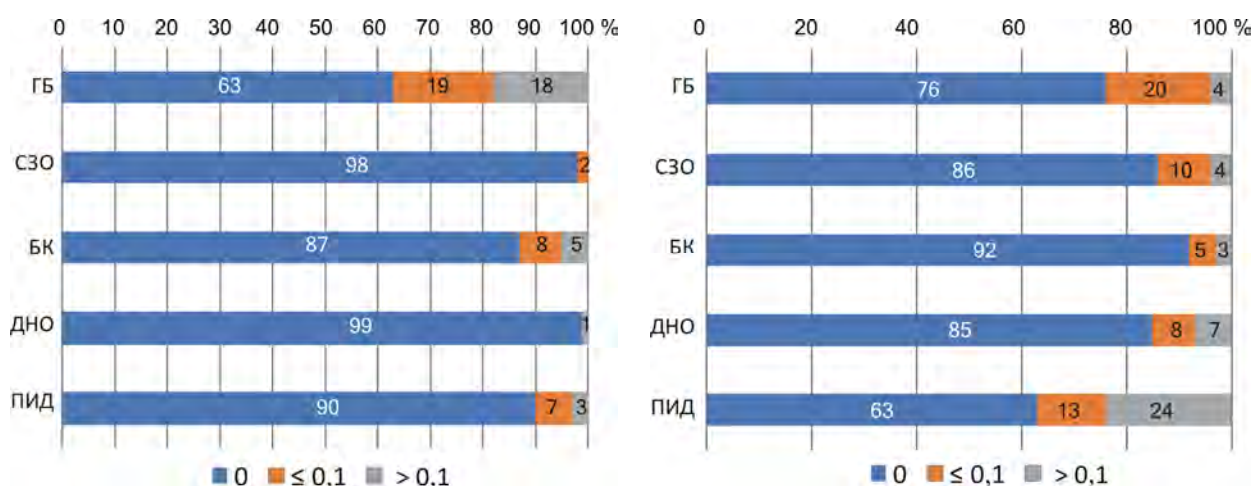


Рис. 7. Соотношение количества пункций (люмбальных и костномозговых) на одного пациента в день в зависимости от клинического диагноза пациента

Рис. 8. Соотношение количества эндоскопических исследований на одного пациента в день в зависимости от клинического диагноза пациента

При анализе пораженности ВГВ и ВГС основных клинических групп пациентов наиболее инфицированной являлась группа пациентов с ПИД (ВГВ – 2,5 %, ВГС – 2,3 %). Пораженность ВГВ и ВГС пациентов с ПИД была достоверно выше, чем у пациентов с ГБ, БК и СЗО ($p < 0,05$). Пациенты с ГБ, БК и СЗО не имели достоверных различий в пораженности ВГС (1,3; 1,3; 1,2 % соответственно, $p > 0,05$). Пораженность ВГВ у пациентов с ГБ и БК не имела достоверных различий (0,9; 0,8 % соответственно, $p > 0,05$), но была выше, чем у пациентов с СЗО (0,2 %) ($p < 0,05$) (рис. 9).

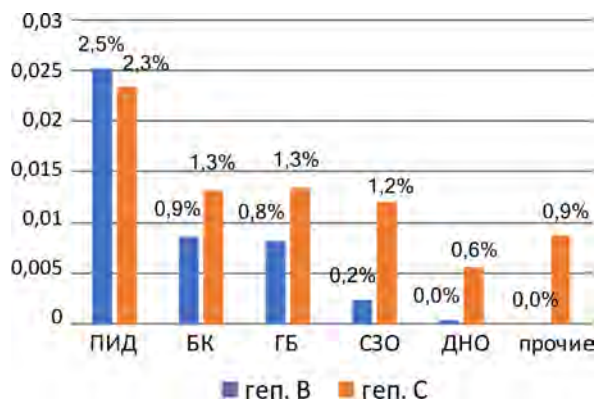


Рис. 9. Инфицированность ВГВ и ВГС пациентов Центра в основных клинических онкогематологических группах (2014–2022 гг.)

Проведенный анализ демонстрирует значение видов инвазивного воздействия на пациентов с онкогематологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями в зависимости от клинической группы согласно особенностям организации работы Центра. Несмотря на возможные отличия в других клиниках, полученные данные могут быть приняты во внимание при расследовании случаев заражения гемоконтактными инфекциями и в организации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий среди иммунокомпрометированных пациентов.

В анализе было продемонстрировано, что наибольшую инвазивную нагрузку среди основных клинических групп с онкогематологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями испытывали пациенты с ГБ, которые подвергались 10,9 инвазивного вмешательства ежедневно, тогда как у пациентов с ПИД отмечалась самая низкая нагрузка – 2,2 вмешательства в день, что в 5 раз меньше, чем у пациентов с ГБ, и в 2,5 раза меньше средней инвазивной нагрузки в Центре (5,4 вмешательства на одного пациента в день).

При оценке отдельных видов инвазивных вмешательств было установлено, что пациенты с ГБ имели самую высокую инфузионную / инъекционную нагрузку по количеству вводимых лекарственных препаратов. Способы введения лекарственных препаратов имеют разную степень инвазивности и,

следовательно, риска передачи гемоконтактных инфекций. Наибольший риск инфицирования отмечается при внутривенном введении лекарств посредством катетера методом коротких инфузий, поскольку сопряжен с множественными манипуляциями как с катетером, так и с дополнительными инфузионными доступами. Так, у пациентов с ГБ самое большое число препаратов вводилось короткими внутривенными инфузиями.

Другим видом инвазивных манипуляций, имеющих многофакторные риски передачи гемоконтактных инфекций, является взятие крови. Все клинические группы пациентов были подвержены высокой инвазивной нагрузке при взятии крови на анализ, но в большей степени – пациенты с ГБ.

Пациенты с БК и ГБ имели самую высокую гемотрансфузионную нагрузку как по количеству переливаемых доз компонентов крови, так и по их эпидемической безопасности – количеству некарантинизируемых концентрата тромбоцитов и эритроцитсодержащих компонентов.

Наиболее высокая хирургическая нагрузка была отмечена у пациентов с СЗО и ДНО, кроме того, пациентам с СЗО больше проводилось обширных операций, чем пациентам других клинических групп. Доля пациентов с СЗО, которым проводились операции V категории сложности, составила 50 %.

Пациентам с ГБ осуществлялось самое большое количество люмбальных и костномозговых пункций.

Минимальная инфузионная / инъекционная нагрузка отмечалась у пациентов с ПИД и была в 14 раз меньше, чем у пациентов с ГБ, и в 6 раз меньше, чем у всех пациентов Центра. У пациентов с ПИД ежедневно забирали в 1,3 раза меньше проб крови на анализ, чем у пациентов с ГБ. Медианы количества гемотрансфузий, хирургических вмешательств, пункций и эндоскопических исследований у пациентов с ПИД – 0. При анализе соотношения количества оперативных вмешательств и люмбальных / костномозговых пункций можно отметить, что пациенты с ПИД были подвержены минимальному инвазивному воздействию, тогда как при проведении эндоскопических обследований у них отмечалась самая высокая инвазивная нагрузка среди всех клинических групп.

Проведенный ретроспективный анализ пораженности продемонстрировал высокий уровень инфицированности гемоконтактными инфекциями пациентов с онкогематологической патологией и иммунодефицитными состояниями, поступивших в Центр из разных регионов страны. Показатели пораженности пациентов Центра ВГВ и ВГС являлись высокими, наиболее пораженной являлась группа с ПИД.

При сопоставлении полученных результатов оценки инвазивной нагрузки с уровнем пораженности ВГВ и ВГС пациентов Центра было выявлено, что лица с ПИД, подверженные минимальной инвазивной нагрузке, имели самые высокие показатели

пораженности ВГВ и ВГС. Можно предположить, что для инфицирования пациентов с ПИД в связи с иммунодефицитным состоянием требуется более низкая доза инфекционного агента. Кроме того, анализ медицинской документации выявил более затянутый период постановки диагноза на первичных этапах оказания медицинской помощи для пациентов с ПИД, в сравнении с ГБ и СЗО: пациенты с ПИД длительно подвергаются инвазивному воздействию в ходе лечения до установления диагноза в клиниках, не специализирующихся на иммунокомпromетированных пациентах.

В исследованиях, проведенных ранее, ведущими факторами риска заражения гемоконтактными инфекциями пациентов онкогематологического профиля были определены гемотрансфузии и медицинские манипуляции¹. Из полученных данных нашего исследования следует предположение, что ведущим фактором риска заражения ВГВ и ВГС пациентов онкогематологического профиля является уровень иммунокомпетентности пациентов в сочетании с воздействием инвазивных факторов риска.

Следующей категорией по уровню пораженности ВГС явились пациенты с ГБ, БК, СЗО – наиболее вероятно, вследствие высокой инвазивной нагрузки при введении лекарственных препаратов и взятии крови на анализ. На фоне индуцированной иммуносупрессии фактором риска могла быть недостаточная инфекционная безопасность при приготовлении инфузий, взятии крови и работе с венозными катетерами, являющимися основным венозным доступом для введения лекарственных препаратов у данной категории пациентов. Лица с ГБ имели дополнительный инфекционный риск – большое число люмбальных и костномозговых пункций, тогда как пациенты с СЗО – большое число обширных оперативных вмешательств. У пациентов с ДНО, несмотря на отсутствие иммуносупрессивной и / или химиотерапии, уровень пораженности ВГС составил 0,6 %, что превышало пораженность общей популяции детского население.

К ведущим факторам риска данной категории пациентов были отнесены высокие показатели хирургической и инфузионной нагрузки, что подчеркивает небезопасность манипуляций, проводимых в медицинских учреждениях на всех уровнях оказания медицинской помощи. Высокая пораженность ВГВ пациентов с БК и ГБ, получавших массивную гемозаместительную терапию, свидетельствует об остаточном риске заражения трансфузионным ВГВ, имеющим свойства «ускользнуть» от возможностей диагностических тест-систем в связи с наличием мутантных форм вируса. У пациентов с БК, несмотря на отсутствие индуцированной иммуносупрессии, пораженность ВГС находилась на одном уровне с таковой у лиц с ГБ и СЗО, а пораженность ВГВ – на уровне пациентов с ГБ и выше, чем у пациентов с СЗО. Ведущими факторами риска у пациентов с БК были высокая трансфузионная нагрузка небезопасными компонентами крови, а также инфузионная / инъекционная нагрузка и взятие крови на анализ. Пораженность ВГВ и ВГС группы пациентов с БК ярко демонстрирует значение гемотрансфузий в передаче ВГВ, а также подчеркивает небезопасность медицинских манипуляций.

Выводы. Проведение инвазивных манипуляций и гемотрансфузий некарантинизируемых компонентов крови на фоне иммуносупрессии является фактором, определяющим пациентов с онкогематологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями в группу высокого риска по заражению гемоконтактными инфекциями. Особое значение имеют такие инвазивные манипуляции, как внутривенное введение лекарственных препаратов, взятие крови на анализ, выполнение обширных хирургических вмешательств.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Styczyński J., Kruszevska N., Wysocki M. Przegląd systematyczny i meta-analiza epidemiologii, profilaktyki i terapii zakazen wirusami zapalenina watroby typu B i C w Polskich osrodkach onkologii dziecięcej [Systematic review and meta-analysis of epidemiology, prophylaxis and therapy of infections with viral hepatitis B and C in Polish paediatric oncology centres] // Med. Wieku Rozwoj. – 2008. – Vol. 12, № 4, Pt 2. – P. 1056–1061 (in Polish).
2. Epidemiologic aspects and preventive strategy of hepatitis B and C viral infections in children with cancer / J. Styczynski, M. Wysocki, S. Koltan, A. Kurylak // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20, № 11. – P. 1042–1049. DOI: 10.1097/00006454-200111000-00008
3. Decrease of dual hepatitis B and C virus infections in children with cancer: changes in risk factors over 30 years / S. Koltan, J. Styczynski, M. Wysocki, A. Koltan, A. Kurylak, R. Debski // *Haematologica.* – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 251–252.
4. Prevalence of hepatitis B and C and sensibility of a selective screening questionnaire in patients receiving chemotherapy for solid tumors / M. Brasseur, A. Heurgué-Berlot, C. Barbe, C. Brami, J.-B. Rey, J. Vella-Boucaud, F. Dabouze, G. Deslée [et al.] // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 999. DOI: 10.1186/s12885-015-2033-z

¹ Гармаева Т.П. Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 45 с.

5. Characterization of HCV strains in an oncohematological pediatric department reveals little horizontal transmission but multiple introductions by un-screened blood products in the past / A. Stikleryte, J. Griskeviciene, L.O. Magnus, K. Zagminas, H. Norder, A. Ambrozaitis // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78, № 11. – P. 1411–1422. DOI: 10.1002/jmv.20713
6. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia / A. Locasciulli, M. Testa, P. Pontisso, L. Benvegnù, D. Frascini, A. Corbetta, F. Noventa, G. Masera, A. Alberti // *Blood.* – 1997. – Vol. 90, № 11. – P. 4628–4633.
7. Hepatitis C virus infection in a hematology ward: evidence for nosocomial transmission and impact on hematologic disease outcome / E. Silini, A. Locasciulli, L. Santoleri, L. Gargantini, G. Pinzello, M. Montillo, L. Foti, A. Lisa [et al.] // *Haematologica.* – 2002. – Vol. 87, № 11. – P. 1200–1208.
8. Hepatitis C virus in elderly cancer patients / M. Malaguarnera, M.P. Gargante, C. Risino, S. Ranno, M. Berretta, M.A. Cannizzaro, M. Costanzo, T. Fricia [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 325–329. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.02.004
9. Akyol H., Sarialioglu F., Buyukpamuku M. Hepatitis B virus infection in pediatric cancer patients receiving anticancer chemotherapy // *Turk. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 20. – P. 104–108.
10. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey / R. Kebudi, I. Ayan, G. Yılmaz, F. Akıcı, O. Görgün, S. Badur // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2000. – Vol. 34, № 2. – P. 102–105. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(200002)34:2<102::aid-mpo5>3.0.co;2-#
11. Berberoğlu S. The seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in paediatric oncology patients in Turkey // *Postgrad. Med. J.* – 1996. – Vol. 72, № 852. – P. 609–611. DOI: 10.1136/pgmj.72.852.609
12. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer / E. Kocabaş, N. Aksaray, E. Alhan, A. Tanyeli, F. Köksal, F. Yarkin // *Eur. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 13, № 8. – P. 869–873. DOI: 10.1023/A: 1007420725704
13. Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer / B. Sevinir, A. Meral, U. Günay, T. Ozkan, S. Ozuysal, M. Sinirtas // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2003. – Vol. 40, № 2. – P. 104–110. DOI: 10.1002/mpo.10090
14. The rate of hepatitis B and C virus infections and the importance of HBV vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia / B. Tavail, M. Cetin, M. Tuncer, F. Gumruk, A. Yucesu, H. Demir, S. Aytac, B. Kuskonmaz [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2007. – Vol. 37, № 7. – P. 498–502. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00079.x
15. Seroprevalence of hepatitis B and C among oncology patients in Turkey / S. Kose, A. Olmezoglu, A. Gozaydin, G. Ece // *J. Health Popul. Nutr.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 652–655. DOI: 10.3329/jhpn.v29i6.9903
16. Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey: progress within the last 25 years / R. Kebudi, T. Agasoy, H. Kizilcokak, G.N. Ozdemir // *Turk Pediatri Ars.* – 2019. – Vol. 54, № 2. – P. 82–85. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.88261
17. Hepatitis B and C seroprevalence in solid tumors – necessity for screening during chemotherapy / A. Oguz, F. Aykas, D. Unal, S. Karahan, E. Uslu, M. Basak, A. Karaman // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 1411–1414. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1411
18. Seroprevalence Investigation of Hepatitis B and Hepatitis B Core Antigen in Oncology Patients / İ. Akdemir, A. Demirci, G. Çınar, M.K. Çelen // *Viral Hepatitis Journal.* – 2020. – Vol. 26, № 3. – P. 110–113. DOI: 10.4274/vhd.galenos.2020.2020.0036
19. High prevalence of occult hepatitis B in hepatitis C-infected Egyptian children with haematological disorders and malignancies / Z.N. Said, M.H. El-Sayed, I.A. El-Bishbishi, D.F. El-Fouhil, S.E. Abdel-Rheem, M.Z. El-Abedin, I.I. Salama // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 518–524. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01975.x
20. Вирусный гепатит С у иммунокомпромитированных пациентов педиатрического профиля: эпидемиологический анализ центра детской гематологии, онкологии и иммунологии / А.В. Сацук, Г.Г. Солопова, Н.С. Чурилова, Н.В. Власенко, Я.В. Панасюк, А.А. Плоскирева, В.Г. Акимкин // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 340–346. DOI: 10.36488/смач.2021.4.340-346

Значение факторов риска заражения вирусными гепатитами В и С у детей с онкогематологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями / А.В. Сацук, Г.Г. Солопова, А.А. Плоскирева, В.Г. Акимкин, Г.А. Новичкова // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 1. – С. 100–110. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.10

UDC 616-002

DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.10.eng

Read
online

Research article

THE SIGNIFICANCE OF RISK FACTORS FOR ACQUIRING HEPATITIS B AND C VIRUS INFECTIONS IN CHILDREN WITH ONCOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL DISEASES AND IMMUNODEFICIENCIES

A.V. Satsuk^{1,2}, G.G. Solopova¹, A.A. Ploskireva², V.G. Akimkin², G.A. Novichkova¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russian Federation

Patients with oncological and hematological diseases are at high risk of nosocomial bloodborne infections (hepatitis B, hepatitis C, and HIV) due to their immunosuppressed condition and highly invasive treatment. The aim of our study is to identify the key risk factors of acquiring bloodborne infections among patients with hematological and oncological diseases and to determine the causes of uneven prevalence of hepatitis B and C among main clinical groups of patients.

The study was carried out from 2021 to 2023. The study cohort consisted of 500 patients, with 100 patients in each clinical group: primary immunodeficiencies (PID), disorders of the blood and blood-forming organs (BD), hematological malignancies (HM), malignant solid tumors (MST), benign tumors (BT).

The median burden of invasive procedures per patient in the patients with HM, MST, BD, BT, and PID amounted to 10.9, 6.2, 5.1, 4.1, and 2.2 invasive interventions a day, respectively. The median infusion/injection burden was 8.3, 4.0, 2.7, 2.7, and 0.6 drugs a day, respectively. The median blood sampling burden amounted to 2.0, 1.7, 1.7, 1.3, and 1.6 samples a day, respectively. The median transfusion burden was 0.14, 0.07, 0.25, 0, and 0 units of transfused blood components a day, respectively. The median surgery burden was 0, 0.15, 0, 0.17, 0 surgical procedures a day, respectively. The medians for other medical procedures in all clinical groups amounted to 0.

The patients with PID representing a clinical group of patients with the highest prevalence of hepatitis B and C infections (2.5 % and 2.3 %, respectively) have the lowest level of invasive burden. It should be supposed that the major risk factor of acquiring HBV or HCV among patients with oncological and hematological diseases is the level of immunocompetence together with the impact of risk factors associated with invasive procedures such as blood transfusions, the use of venous catheters (for intravenous administration of drugs and blood sampling), and extensive surgeries.

Keywords: risk factors, bloodborne infections, prevalence of HBV, prevalence of HCV, seroprevalence of HBV, seroprevalence of HCV, children with oncological and hematological diseases, transfusion-associated hepatitis, risk factors of acquiring nosocomial HBV and HCV infections.

References

1. Styczyński J., Kruszevska N., Wysocki M. Przegląd systematyczny i meta-analiza epidemiologii, profilaktyki i terapii zakazen wirusami zapalenina watroby typu B i C w Polskich osrodkach onkologii dziecięcej [Systematic review and meta-analysis of epidemiology, prophylaxis and therapy of infections with viral hepatitis B and C in Polish paediatric oncology centres]. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2008, vol. 12, no. 4, pt 2, pp. 1056–1061 (in Polish).
2. Styczyński J., Wysocki M., Koltan S., Kurylak A. Epidemiologic aspects and preventive strategy of hepatitis B and C viral infections in children with cancer. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001, vol. 20, no. 11, pp. 1042–1049. DOI: 10.1097/00006454-200111000-00008
3. Koltan S., Styczyński J., Wysocki M., Koltan A., Kurylak A., Debski R. Decrease of dual hepatitis B and C virus infections in children with cancer: changes in risk factors over 30 years. *Haematologica*, 2004, vol. 89, no. 2, pp. 251–252.

© Satsuk A.V., Solopova G.G., Ploskireva A.A., Akimkin V.G., Novichkova G.A., 2024

Anastasiia V. Satsuk – Candidate of Medical Sciences, epidemiologist (e-mail: vnpoemp2@yandex.ru; tel.: +7 (903) 179-43-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-2008>).**Galina G. Solopova** – Candidate of Medical Sciences, hematologist, Deputy Chief Physician for Infection Control (e-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru; tel.: +7 (903) 593-86-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>).**Antonina A. Ploskireva** – Professor of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical Work (e-mail: antoninna@mail.ru; tel.: +7 (925) 748-98-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>).**Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: vgakimkin@yandex.ru; tel.: +7 (903) 013-09-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>).**Galina A. Novichkova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru; tel.: +7 (985) 923-51-78; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>).

4. Brasseur M., Heurgué-Berlot A., Barbe C., Brami C., Rey J.-B., Vella-Boucaud J., Dabouz F., Deslée G. [et al.]. Prevalence of hepatitis B and C and sensibility of a selective screening questionnaire in patients receiving chemotherapy for solid tumors. *BMC Cancer*, 2015, vol. 15, pp. 999. DOI: 10.1186/s12885-015-2033-z
5. Stikleryte A., Griskeviciene J., Magnius L.O., Zagminas K., Norder H., Ambrozaitis A. Characterization of HCV strains in an oncohematological pediatric department reveals little horizontal transmission but multiple introductions by un-screened blood products in the past. *J. Med. Virol.*, 2006, vol. 78, no. 11, pp. 1411–1422. DOI: 10.1002/jmv.20713
6. Locasciulli A., Testa M., Pontisso P., Benvegnù L., Frascini D., Corbetta A., Noventa F., Masera G., Alberti A. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood*, 1997, vol. 90, no. 11, pp. 4628–4633.
7. Silini E., Locasciulli A., Santoleri L., Gargantini L., Pinzello G., Montillo M., Foti L., Lisa A. [et al.]. Hepatitis C virus infection in a hematology ward: evidence for nosocomial transmission and impact on hematologic disease outcome. *Haematologica*, 2002, vol. 87, no. 11, pp. 1200–1208.
8. Malaguamera M., Gargante M.P., Risino C., Ranno S., Berretta M., Cannizzaro M.A., Costanzo M., Fricia T. [et al.]. Hepatitis C virus in elderly cancer patients. *Eur. J. Intern. Med.*, 2006, vol. 17, no. 5, pp. 325–329. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.02.004
9. Akyol H., Sarialioglu F., Buyukpamuku M. Hepatitis B virus infection in pediatric cancer patients receiving anticancer chemotherapy. *Turk. J. Cancer*, 1990, vol. 20, pp. 104–108.
10. Kebudi R., Ayan I., Yılmaz G., Akıcı F., Görgün O., Badur S. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2000, vol. 34, no. 2, pp. 102–105. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(200002)34:2<102::aid-mpo5>3.0.co;2-#
11. Berberoğlu S. The seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in paediatric oncology patients in Turkey. *Postgrad. Med. J.*, 1996, vol. 72, no. 852, pp. 609–611. DOI: 10.1136/pgmj.72.852.609
12. Kocabaş E., Aksaray N., Alhan E., Tanyeli A., Köksal F., Yarkin F. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. *Eur. J. Epidemiol.*, 1997, vol. 13, no. 8, pp. 869–873. DOI: 10.1023/A:1007420725704
13. Sevinir B., Meral A., Günay U., Ozkan T., Ozuysal S., Sinirtas M. Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2003, vol. 40, no. 2, pp. 104–110. DOI: 10.1002/mpo.10090
14. Tavail B., Cetin M., Tuncer M., Gumruk F., Yuce A., Demir H., Aytac S., Kuskonmaz B. [et al.]. The rate of hepatitis B and C virus infections and the importance of HBV vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hepatol. Res.*, 2007, vol. 37, no. 7, pp. 498–502. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00079.x
15. Kose S., Olmezoglu A., Gozaydin A., Ece G. Seroprevalence of hepatitis B and C among oncology patients in Turkey. *J. Health Popul. Nutr.*, 2011, vol. 29, no. 6, pp. 652–655. DOI: 10.3329/jhpn.v29i6.9903
16. Kebudi R., Agasoy T., Kizilocak H., Ozdemir G.N. Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey: progress within the last 25 years. *Turk Pediatri Ars.*, 2019, vol. 54, no. 2, pp. 82–85. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.88261
17. Oguz A., Aykas F., Unal D., Karahan S., Uslu E., Basak M., Karaman A. Hepatitis B and C seroprevalence in solid tumors – necessity for screening during chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 1411–1414. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1411
18. Akdemir İ., Demirci A., Çınar G., Çelen M.K. Seroprevalence Investigation of Hepatitis B and Hepatitis B Core Antigen in Oncology Patients. *Viral Hepatitis Journal*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 110–113. DOI: 10.4274/vhd.galenos.2020.2020.0036
19. Said Z.N., El-Sayed M.H., El-Bishbishi I.A., El-Fouhil D.F., Abdel-Rheem S.E., El-Abedin M.Z., Salama I.I. High prevalence of occult hepatitis B in hepatitis C-infected Egyptian children with haematological disorders and malignancies. *Liver Int.*, 2009, vol. 29, no. 4, pp. 518–524. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01975.x
20. Satsuk A.V., Solopova G.G., Churilova N.S., Vlasenko N.V., Panasiuk Ya.V., Ploskireva A.A., Akimkin V.G. Hepatitis C in immunocompromised pediatric patients: an epidemiological analysis of data from a center of pediatric hematology, oncology and immunology. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2021, vol. 23, no. 4, pp. 340–346. DOI: 10.36488/cmec.2021.4.340-346 (in Russian).

Satsuk A.V., Solopova G.G., Ploskireva A.A., Akimkin V.G., Novichkova G.A. The significance of risk factors for acquiring hepatitis B and C virus infections in children with oncological and hematological diseases and immunodeficiencies. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 1, pp. 100–110. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.10.eng

Получена: 27.02.2024

Одобрена: 13.03.2024

Принята к публикации: 20.03.2024