

ISSN 3034-1981 (Print)  
ISSN 3034-199X (Online)

# Эпидемиология и инфекционные болезни

Научно-практический журнал

Том 29 • № 4 • 2024  
октябрь-декабрь

Периодичность 4 номера в год  
Основан в 1996 году

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

**КУЗИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ** доктор мед. наук, проф.  
(Санкт-Петербург, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

**ПОЛИБИН РОМАН ВЛАДИМИРОВИЧ**, кандидат мед. наук, доцент  
(Москва, Россия)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

**ЗАТЕВАЛОВ АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ**, доктор биол. наук  
(Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**И.А. ДЯТЛОВ**, доктор мед. наук, академик РАН, проф. (Москва, Россия)  
**С.Г. МАРДАНЛЫ**, доктор мед. наук, проф. (Электрогорск, Россия)  
**Т.А. СЕМЕНЕНКО**, доктор мед. наук, академик РАЕН, проф. (Москва, Россия)  
**А.В. ТУТЕЛЬЯН**, доктор мед. наук, чл.-кор. РАН, проф. (Москва, Россия)  
**Г.Г. ХАРСЕЕВА**, доктор мед. наук, проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**О. К. АРЕФ**, кандидат биол. наук (Хомс, Сирия)  
**М.Д. АХМЕДОВА**, доктор мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан)  
**В.Б. БЕЛОБОРОДОВ**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)  
**О.А. БОРИСОВА**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)  
**О.А. БУРГАСОВА**, доктор мед. наук, доц. (Москва, Россия)  
**Д.А. ВАЛИШИН**, доктор мед. наук, проф. (Уфа, Россия)  
**В.Н. ГОРОДИН**, доктор мед. наук, проф. (Краснодар, Россия)  
**С.А. КЕРИМОВ**, доктор мед. наук, проф. (Баку, Азербайджан)  
**В. В. МАЛЕЕВ**, доктор мед. наук, академик РАН, проф. (Москва, Россия)  
**В.В. МАЛЫШЕВ**, доктор мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**А.Ю. МИРОНОВ**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)  
**М.А. МОРЕНКО**, доктор мед. наук, проф. (Астана, Казахстан)  
**А.М. МУХАМЕТЗЯНОВ**, доктор мед. наук, доц. (Уфа, Россия)  
**М.В. НАГИБИНА**, доктор мед. наук, доц. (Москва, Россия)  
**С.В. НИКОЛАЕВА**, доктор мед. наук (Москва, Россия)  
**Е.В. РУСАКОВА**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)  
**С.В. РОТАНОВ**, доктор мед. наук, доц. (Москва, Россия)  
**Т.Г. ТАЛЫБОВ**, доктор биол. наук, академик НАНА, проф. (Нахчыван, Азербайджан)  
**М.М. ТУЙГУНОВ**, доктор мед. наук, проф. (Уфа, Россия)  
**М.В. ХРАМОВ**, кандидат биол. наук (Москва, Россия)  
**О.В. ШАМШЕВА**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)  
**В.И. ШАХГИЛЬДЯН**, кандидат мед. наук (Москва, Россия)

**Учредитель:**  
Акционерное общество  
"ЭКОлаб"

**Издатель:**  
Акционерное общество  
"ЭКОлаб"

**Почтовый адрес:**  
142530, Московская область,  
г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1

**E-mail:** [ekolab-sekretar@mail.ru](mailto:ekolab-sekretar@mail.ru)  
**WEB:** <https://ekolab.ru/>

**Журнал индексируется:**  
РИНЦ  
Google Scholar  
Ulrich's International  
Periodicals Directory  
WorldCat

**Ответственность за достоверность  
информации, содержащейся в  
рекламных материалах, несут  
рекламодатели**

Сдано в набор 20.12.2024  
Подписано в печать 28.12.2024  
Формат 60 × 88%.  
Печать офсетная  
Печ. л. 8,00  
Уч.-изд. л. 8,95

Типография:  
Т8 Издательские Технологии  
109316, Москва, Волгоградский  
проспект, 42, кор. 5

**Зав. редакцией:**  
**Л.А. Шанкина**

**Технический редактор:**  
**Ч.А. Сафаров**

**WWW страница:**  
<https://epinfect.ru/>  
**E-mail:** [epinfect@mail.ru](mailto:epinfect@mail.ru)

**Свидетельство о регистрации СМИ:**  
№ 014448 от 08.02.1996

Подписка на печатную версию  
через интернет:  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru), [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

Подписка на электронную версию  
журнала: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
Индекс по каталогу  
"Пресса России": 43184

© АО "ЭКОлаб", 2024  
Все права защищены  
Ни одна часть этого издания не может  
быть занесена в память компьютера  
либо воспроизведена любым способом  
без предварительного письменного  
разрешения издателя  
ISSN 1560-9529

Эпидемиология и  
инфекционные болезни.  
2024; 29; 3: 188-278

**Founder:**  
Joint Stock Company "EKOLab"  
**Publisher:**  
Joint Stock Company "EKOLab"

**ADDRESS:**  
142530, Moscow region,  
Elektrogorsk, St. Budyonnogo, d. 1

**WEB:** <https://ekolab.ru/>

**The journal indexing in:**  
Russian Science Citation Index  
Google Scholar  
Ulrich's International  
Periodical Directory  
WorldCat

**The content of the advertisements  
is the advertiser's responsibility**

**Managing Editor:**  
L.A. Shankina

**Technical editor:**  
Ch.A. Safarov

**WWW page:** <https://epinfect.ru/>  
**E-mail:** [epinfect@mail.ru](mailto:epinfect@mail.ru)

**All rights reserved.  
No part of the publication can be  
reproduced without the written  
consent of publisher**

© JSC "EKOLab", 2024

All rights reserved  
No part of the publication can be  
reproduced without the written  
consent of publisher

ISSN 1560-9529.

Epidemiology and Infectious  
Diseases  
2024; 29; 2: 188-278

ISSN 3034-1981 (Print)  
ISSN 3034-199X (Online)

# Epidemiology and Infectious Diseases

Peer-review medical journal

Epidemiologiya  
i Infektsionnye Bolezni

Vol. 29 • Issue 4 • 2024  
October-December

**4 times a year  
Published Since 1996**

**CHIEF EDITOR:**

**ALEXANDER ALEXANDROVICH KUZIN**, Dr. Sci. (Med.), prof.  
(St. Petersburg, Russia)

**DEPUTY CHIEF EDITOR:**

**ROMAN VLADIMIROVICH POLIBIN**, Cand. Sci. (Med.), docent  
(Moscow, Russia)

**SCIENTIFIC EDITOR:**

**ALEXANDER MIKHAILOVICH ZATEVALOV**, Dr. Sci. (Biol.)  
(Moscow, Russia)

**EDITORIAL TEAM:**

**IVAN A. DYATLOV**, Dr. Sci. (Med.), acad. RAS, prof. (Moscow, Russia)  
**SEYFADDIN G. MARDANLY**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Elektrogorsk, Russia)  
**TATYANA A. SEMENENKO**, Dr. Sci. (Med.), acad. RAS, prof. (Moscow, Russia)  
**ALEXEY V. TUTELYAN**, Dr. Sci. (Med.), corr. mem. RAS, prof. (Moscow, Russia)  
**GALINA G. KHARSEEVA**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Rostov-on-Don, Russia)

**EDITORIAL COUNCIL:**

**OSMAN KHALIL AREF**, Cand. Sci. (Biol.) (Homs, Syria)  
**MUBORAKHON D. AKHMEDOVA**, Dr. Sci. (Med.), prof., (Tashkent, Uzbekistan)  
**VLADIMIR B. BELOBORODOV**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)  
**OLGA YU. BORISOVA**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)  
**OL'GA A. BURGASOVA**, Dr. Sci. (Med.), docent (Moscow, Russia)  
**DAMIR A. VALISHIN**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Ufa, Russia)  
**VLADIMIR N. GORODIN**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Krasnodar, Russia)  
**SANAN G. KERIMOV**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Baku, Azerbaijan)  
**VIKTOR V. MALEEVA**, Dr. Sci. (Med.), acad. RAS, prof. (Moscow, Russia)  
**VLADIMIR V. MALYSHEV**, Dr. Sci. (Med.), prof. (St. Petersburg, Russia)  
**ANDREY YU. MIRONOV**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)  
**MARINA A. MORENKO**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Astana, Kazakhstan)  
**AZAT M. MUKHAMETZANOV**, Dr. Sci. (Med.), docent (Ufa, Russia)  
**MARGARITA V. NAGIBINA**, Doctor of Med. Sci., docent (Moscow, Russia)  
**SVETLANA V. NIKOLAEVA**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
**EKATERINA V. RUSAKOVA**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)  
**SERGEY V. ROTANOV**, Dr. Sci. (Med.), docent (Moscow, Russia)  
**TARIEL G. TALYBOV**, Dr. Sci. (Biol.), acad. ANAS, prof. (Nakhchivan, Azerbaijan)  
**MARCEL M. TUIGUNOV**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Ufa, Russia)  
**MIKHAIL V. KHRAMOV**, Cand. Sci. (Biol.) (Moscow, Russia)  
**OL'GA V. SHAMSHEVA**, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)  
**VASILIIY I. SHAKHGIL'DYAN**, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА</b> .....	192
<b>МИКРОБИОЛОГИЯ</b>	
<i>Алиева А.И., Митрохин С.Д., Юсупова М.Т., Акаева Ф.С., Касумова А.М., Алиев И.М., Милатуллаева Э.С., Магомедова Л.С.</i> Изучение биоплёнок, образованных штаммами <i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> при катетер-ассоциированных инфекциях в ОРИТ.....	194
<i>Байракова А.Л., Руженцова Т.А., Лахтин В.М., Гарбузов А.А.</i> Резистентность стрептококков группы <i>viridans</i> при респираторных инфекциях. ....	199
<i>Затевалов А.М., Зубкова Е.С., Лиханская Е.И, Гудова Н.В., Мехтиев Э.Р.О.</i> Особенности формирования лекарственной устойчивости и распространения полирезистентных штаммов индигенной микрофлоры биотопа кишечника на фоне пандемии COVID-19 и в постковидный период (обзор литературы).....	205
<i>Казюлина А.А., Панова А.Е., Винокуров А.С., Байбеков К.С., Байракова А.Л., Самойлова А.Г., Васильева И.А.</i> Видовая идентификация нетуберкулёзных микобактерий с использованием методов MALDI-TOF масс-спектрометрии и полногеномного NGS секвенирования: сравнительный анализ.....	217
<i>Смирнова Е.Э.</i> Антибиотики и экологическая безопасность: проблемы и перспективы.....	222
<i>Федоров Д.С., Митрохин С.Д., Радугина Н.В., Мехтиев Э.Р.О., Затевалов А.М.</i> Эффективность применения пробиотиков у пациентов с раком кишечника на разных стадиях заболевания.....	228
<b>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ</b>	
<i>Бакаев В.В., Марданлы С.Г., Гашенко Т.Ю., Марданлы С.С., Жигалева О.Н.</i> К вопросу о влиянии разных вариантов SARS-CoV-2 на развитие и тяжесть постковидного синдрома (краткий обзор литературы).....	236
<i>Керимов С.Г., Абдуллаева Г.Г., Мирзоев А.Х.</i> Сравнительный анализ эпидемиологии микозов по регионам Азербайджана.....	242
<i>Кумпан Л.В., Блох А.И., Рудаков Н.В.</i> Этапы развития и прогноз заболеваемости Сибирским клещевым тифом в РФ.....	249
<i>Леонова О.Н., Грибова А.В., Черкес Н.Н., Краснова О.Г., Иванов И.Б., Эсауленко Е.В.</i> Клинико-эпидемиологический анализ летальных исходов пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год постановки диагноза. ....	254
<b>ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ</b>	
<i>Латыпов А.Б., Валишин Д.А., Яппаров Р.Г., Валишина А.Д.</i> Вакцинация взрослых людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, как комплексная проблема профилактики социально значимых инфекционных заболеваний (обзор литературы).....	262
<i>Негашева Е.С., Фриго Н.В., Гуцин Е.Е., Китаева Н.В., Дмитриев Г.А., Марданлы С.Г.</i> <i>M. Genitalium</i> -инфекция. Распространение в странах мира и факторы риска (обзор литературы).....	270
<b>ИСТОРИЯ НАУКИ</b>	
<i>Харсеева Г.Г.</i> Екатерина Петровна Москаленко: член Советского правительства, ученый-микробиолог, педагог: к 95-летию со дня рождения.....	275

## CONTENTS

<b>EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN</b> .....	192
<b>MICROBIOLOGY</b>	
<i>Alieva A.I., Mitrokhin S. D., Yusupova M.T., Akayeva F.S., Kasumova A.M., Aliyev I.M., Milatullayeva E.S., Magomedova L.S.</i> Study of biofilms formed by strains of <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> in catheter-associated infections in the ICU.....	194
<i>Bayrakova A.L., Ruzhentsova T.A., Lakhtin V.M., Garbuzov A.A.</i> Resistance of viridans group streptococci in respiratory infections.....	199
<i>Zatevalov A.M., Zubkova Ye.S., Likhanskaya Ye.I., Gudova N.V., Mekhtiyev E.R.O., Zhilenkova O.G., Rubal'skiy Ye.O.</i> Features of the formation of drug resistance and the spread of multidrug strains of the indigenous microflora of the intestinal biotope against the background of the COVID-19 pandemic and in the post-covid period (Literature Review).....	205
<i>Kazyulina A.A., Panova A.E., Vinokurov A.S., Baybekov K.S., Bayrakova A.L., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A.</i> Species identification of nontuberculous mycobacteria using maldi-tof mass spectrometry and full-genome NGS sequencing: a comparative analysis.....	217
<i>Smirnova E.E.</i> Antibiotics and environmental safety: problems and prospects.....	222
<i>Fedorov D.S., Mitrokhin S.D., Radugina N.V., Mekhtiev E.R.O., Zatevalov A.M.</i> Efficiency of probiotics in patients with colorectal cancer at different stages of the disease.....	228
<b>EPIDEMIOLOGY</b>	
<i>Bakayev V.V., Mardanly S.G., Gashenko T.Yu., Mardanly S.S., Zhigaleva O.N.</i> On the issue of the influence of different variants of sars-cov-2 on the development and severity of post-covid syndrome (a brief literature review).....	236
<i>Kerimov S.G., Abdullaeva G.G., Mirzoev A.Kh.</i> Comparative analysis of epidemiology of mycoses in the regions of Azerbaijan.....	242
<i>Kumpan L.V., Blokh A.I., Rudakov N.V.</i> Stages of development and forecast of anthrax tick-borne typhus morbidity in Russia.....	249
<i>Leonova O.N., Gribova A.V., Cherkes N.N., Krasnova O.G., Ivanov I.B., Esaulenko E.V.</i> Clinical and epidemiologic analysis of mortality in patients with HIV infection who died in the reporting year of diagnosis.....	254
<b>INFECTIOUS DISEASES</b>	
<i>Latypov A.B., Valishin D.A., Yapparov R.G., Valishina A.D.</i> Vaccination of adults living with HIV infection as a complex problem of prevention of socially significant infectious diseases (literature review).....	262
<i>Negasheva E.S., Frigo N.V., Guschin A.E., Kitaeva N.V., Dmitriev G.A., Mardanli S.G.</i> Vaccination of adults living with hiv infection as a complex problem of prevention of socially significant infectious diseases (literature review). ....	270
<b>HISTORY OF SCIENCE</b>	
<i>Kharseeva G.G.</i> Ekaterina Petrovna Moskalenko: member of the Soviet government, microbiologist, teacher. on the 95th anniversary of her birth.....	275

## КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ – ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА

Прошло полтора года с даты официального окончания пандемии COVID-19, унесшей жизни почти 20 миллионов человек, но борьба с последствиями пандемии актуальна до сих пор. Одним из аспектов последствия пандемии является растущая антимикробная резистентность микроорганизмов, связанная с массовым использованием антибиотиков для лечения пневмонии. Внимание исследователей концентрируется на этой проблеме, что отражается на количестве публикаций в периодической научной печати.

Сегодняшний 4 номер 29 тома журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни» публикует 3 статьи, посвященные антимикробной резистентности. В статье авторского коллектива Затевалов А.М. и соавт. «Особенности формирования лекарственной устойчивости и распространения полирезистентных штаммов индигенной микрофлоры биотопа кишечника на фоне пандемии COVID-19 и в постковидный период (Обзор литературы)» авторы объединили результаты исследований о множественной антимикробной резистентности микроорганизмов микробиома человека для выявления наиболее информативных критериев мониторинга распространения множественной лекарственной устойчивости. Авторы приходят к выводу, что наиболее актуальным является мониторинг множественной лекарственной устойчивости микробиоты кишечника, которая является естественным резервуаром генов множественной лекарственной устойчивости. В качестве индикатора мониторинга антибиотикорезистентности микробиоты кишечника можно использовать оценку антибиотикорезистентности комменсальных штаммов *E.coli*.

В обзорной статье автора Смирновой Е.Э. «Антибиотики и экологическая безопасность: проблемы и перспективы» проводится всесторонний анализ последствий применения антибиотиков, оценка их влияния на микробиом человека и окружающую среду основанный на изучении последних публикаций на основании поиска в базах данных Semantic Scholar, PubMed и др. по ключевым темам: антибиотикорезистентность, воздействие на микробиом, последствия для экологии, разработка новых классов антибиотиков. Автор приходит к выводу, что нерациональное использование антибиотиков, как в медицине, так и в сельском хозяйстве, способствует распространению устойчивых штаммов бактерий и усугубляет экологическую ситуацию. Синтетические антимикробные препараты провоцируют неожиданные последствия, так как их взаимодействие с организмом не всегда предсказуемо. Актуальным направлением является применение альтернативных подходов – развитие фаготерапии, использование антимикробных пептидов, растительных экстрактов и других природных антибактериальных средств (лизозим, лактопероксидаза, бактериоцины и т.д.); внедрение экологически безопасных технологий и методов очистки сточных вод от антибиотиков, улучшение практики утилизации отходов, содержащих антибиотики. Также актуально создание «умных» антибиотиков с разработкой препаратов, целенаправленно действующих на определенные мишени в бактериальной клетке, что снизит риск развития резистентности.

Исследованию лекарственной чувствительности стрептококков группы *viridans*, выделяемых от пациентов с ментальными нарушениями на фоне клинической картины респираторной инфекции посвящена статья Байраковой с соавт. «Резистентность стрептококков группы *viridans* при респираторных инфекциях». Изучение микробного пейзажа при респираторных инфекциях у пациентов с ментальными нарушениями показало, что в 118 из 126 случаев наблюдался рост комменсалов – стрептококков группы *viridans*. Установлено, что штаммы различных видов демонстрируют переменную лекарственную чувствительность к большинству применяемых антибиотиков, что еще раз подчеркивает необходимость лабораторного определения антибиотикорезистентности при лечении респираторных заболеваний для предотвращения нецелесообразного применения противомикробных препаратов и формирования множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Один из важных факторов антимикробной резистентности как биопленкообразование изучается в исследованиях Алиевой А.И. с соавт. «Изучение биопленок, образованных штаммами *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока в ОРИТ». В исследовании использованы клинические изоляты *Klebsiella pneumoniae*, выделенные в монокультуре и в ассоциациях со *Staphylococcus aureus* от 15 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии РКБ г. Махачкалы. Определение факта и степени биопленкообразования, исследуемых, штаммов определяли по измерению оптической плотности выделенного из биопленки красителя. По результатам исследования установлено, что культура *Klebsiella pneumoniae* обладает большей способностью к биопленкообразованию, чем культура *S. aureus* при культивировании в течение 24 часов.

Использование пробиотиков для усиления антиинфекционной резистентности организма позволяет снизить потребность проведения антимикробной терапии у пациентов с колоректальным раком. В статье Федорова Д.С., с соавт. «Эффективность применения пробиотиков у пациентов с колоректальным раком на разных стадиях заболевания» исследуется эффективность применения синбиотика «Комплинекс», содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG*, у пациентов с колоректальным раком по анализу липидома. В исследовании авторы приходят к выводу, что использование пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG* эффективно на I, II, III стадиях колоректального рака и неэффективно на IV стадии.

Формирование множественной лекарственной устойчивости лишь один аспект «наследия» пандемии COVID-19. Постковидный синдром, характеризующийся хронической усталостью, одышкой, кашлем, головными болями, когнитивными и психическими расстройствами, исследуется в статье Бакаева В.В. с соавт. «К вопросу о влиянии разных вариантов SARS-COV-2 на развитие и тяжесть постковидного синдрома (Краткий обзор литературы)».

Тема ВИЧ-инфицированных пациентов и их вакцинации поднимается в двух статьях номера. Исследование распространения сибирского клещевого тифа, *M.genitalium*, а также микозов и многие другие темы также поднимаются в публикациях этого номера журнала.

Завершает номер статья Галины Григорьевны Харсеевой о незаурядной, многогранной личности, сочетавшей в себе видного общественного и политического деятеля, члена Советского правительства и ученого, педагога и организатора - Москаленко Екатерины Петровны. 7 декабря 2024 г. исполняется 95 лет со дня рождения Екатерины Петровны. В этом номере мы вспоминаем основные этапы жизненного пути этого великого ученого.

*Главный редактор – доктор медицинских наук, профессор А.А. Кузин*



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Алиева А.И.<sup>1</sup>, Митрохин С.Д.<sup>2,3</sup>, Юсупова М.Т.<sup>1</sup>, Акаева Ф.С.<sup>1</sup>, Касумова А.М.<sup>1</sup>, Алиев И.М.<sup>1</sup>,  
Милатуллаева Э.С.<sup>1</sup>, Магомедова Л.С.<sup>1</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ БИОПЛЕНОК, ОБРАЗОВАННЫХ ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* И *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ПРИ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЯХ КРОВотоКА В ОРИТ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367012, Махачкала, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, 123423, Москва, Россия

**Цель** – изучение биопленок, образованных при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока (КАИК) в ОРИТ.

**Материалы и методы.** В исследовании использованы клинические изоляты *Klebsiella pneumoniae*, выделенные в монокультуре ( $n=15$ ) и в ассоциациях со *Staphylococcus aureus* ( $n=28$ ) от 15 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РКБ г. Махачкала. Культивирование и идентификацию исследуемых штаммов проводили общепринятыми методами. Определение факта и степени биопленкообразования исследуемых штаммов в работе использовали метод, основанный на измерении оптической плотности выделенного из биопленки красителя. Для выделения изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* использованы плексигласовые 96-луночные планшеты.

**Результаты.** После культивирования в течение 24 часов рост исследуемых культур отмечали во всех лунках. При этом в контрольных лунках наблюдали, что среда осталась прозрачной. По методу, указанного выше, измеряли оптическую плотность экстрагированного красителя в опытных и контрольных лунках.

**Обсуждение.** Показатель оптической плотности в лунках с *Klebsiella pneumoniae* достоверно превышало значение оптической плотности в лунках с контролем. Значение оптической плотности в лунках со *S. aureus* также статистически значимо был выше, чем в контрольном. Более высокие показатели оптической плотности в исследуемых лунках свидетельствуют об образовании биопленок.

**Заключение.** По результатам исследования установлено, что культура *Klebsiella pneumoniae* обладает большей способностью к биопленкообразованию, чем культура *S. aureus* при культивировании в течение 24 часов.

**Ключевые слова:** бактериальные биопленки; *Klebsiella pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; культивирование; катетер-ассоциированные инфекции кровотока; отделение реанимации и интенсивной терапии

**Для цитирования:** Алиева А.И., Митрохин С.Д., Юсупова М.Т., Акаева Ф.С., Касумова А.М., Алиев И.М., Милатуллаева Э.С., Магомедова Л.С. Изучение биопленок, образованных штаммами *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* при катетер-ассоциированных инфекциях в ОРИТ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 194-198.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-194-198>

EDN: VIEKI

**Для корреспонденции:** Алиева Аминат Исагаевна, д-р мед.наук, доцент, проф. кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e.mail: aminamag@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 27.10.2024

Принята к печати 10.12.2024

*Alieva A.I.<sup>1</sup>, Mitrokhin S. D.<sup>2,3</sup>, Yusupova M.T.<sup>1</sup>, Akayeva F.S.<sup>1</sup>, Kasumova A.M.<sup>1</sup>, Aliyev I.M.<sup>1</sup>, Milatullayeva E.S.<sup>1</sup>, Magomedova L.S.<sup>1</sup>*

## THE STUDY OF BIOFILMS FORMED BY STRAINS OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN CATHETER-ASSOCIATED INFECTIONS IN THE ICU

<sup>1</sup>Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 367012, Russia, Makhachkala;

<sup>2</sup>G. N. Gabrichevskogo Moscow research institute for epidemiology& microbiology, 125212, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>GBUZ «City clinical hospital № 67», 123423, Moscow, Russia

**Purpose.** The aim is to study biofilms formed during catheter-associated bloodstream infections (CAIC) in the ICU.

**Material and methods.** The study used isolated clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated in monoculture ( $n=15$ ) and in association with *Staphylococcus aureus* ( $n=28$ ) from 15 patients of the ICU of the Makhachkala RCB. Cultivation and identification of

the studied strains were carried out using generally accepted methods. Determination of the fact and degree of biofilm formation of the studied strains in the work used a method based on measuring the optical density of the dye isolated from the biofilm. Plexiglass plates for enzyme immunoassay were used to isolate isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*.

**Outcomes.** After cultivation for 24 hours, the growth of the studied crops was noted in all wells. At the same time, it was observed in the control wells that the medium remained transparent. According to the method indicated above, the optical density of the extracted dye was measured in experimental and control wells.

**Discussion.** The optical density index in the wells with *Klebsiella pneumoniae* significantly exceeded the optical density value in the wells with control. The optical density value in *S. aureus* onions was also statistically significantly higher than in the control. Higher optical density values in the studied wells indicate the formation of biofilms.

**Conclusion.** According to the results of the study, it was found that the *Klebsiella pneumoniae* culture has a greater ability to biofilm formation than the *S. aureus* culture when cultivated for 24 hours.

**Key words:** bacterial biofilms; *Klebsiella pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; culturing; catheter-associated bloodstream infections; intensive care unit

**For citation:** Alieva A.I., Mitrokhin S. D., Yusupova M.T., Akayeva F.S., Kasumova A.M., Aliyev I.M., Milatullayeva E.S., Magomedova L.S. Study of biofilms formed by strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in catheter-associated infections in the ICU. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 194-198 (in Russ.). DOI: https://doi.org/ 10.51620/3034-1981-2024-29-4-194-198  
EDN: VIIKI

**For correspondence:** Aminat I. Alieva, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology of the Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e.mail: aminamag@mail.ru

**Information about authors:**

Alieva A.I., <https://orcid.org/0000-0003-2665-9981>;  
Mitrokhin S. D. <https://orcid.org/0000-0001-5127-1060>;  
Usupova M.T., <https://orcid.org/0000-0002-4635-6796>;  
Akaeva F.S., <https://orcid.org/0000-0002-1356-1013>;  
Kasumova A.M., <https://orcid.org/0000-0002-6468-8743>;  
Aliyev I.M., <https://orcid.org/0009-0009-6794-9396>;  
Milatullayeva E.S., <https://orcid.org/0009-0002-5955-3833>;  
Magomedova L.S., <https://orcid.org/0009-0005-1781-2763>.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study did not have sponsorship.

Received 27.10.2024

Accepted 10.12.2024

**Введение.** Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является одним из основных источников возбудителей ИСМП, при этом риск заражения в 3-10 раз выше, чем в палатах других отделений стационара [1]. Понимание тяжести и характера инфекций, связанных с ОРИТ, остается приоритетом с целью профилактики ИСМП, улучшения лечения и снижения показателей смертности.

Значительная доля зарегистрированных ИСМП имеет бактериальную этиологию [2]. Большинство микроорганизмов образуют многоклеточные скопления, называемые биоплёнками. 99 % бактерий в естественной среде обитания образуют биоплёнки [3-5]. Около 80 % инфекций, поражающих различные органы и системы, - биоплёночные инфекции [6-8]. Способность образовывать биоплёнки защищает микроорганизмы от экстремальных условий окружающей среды [9]. В последние годы бактериальные биоплёнки, продуцируемые патогенами человека, стали особенно актуальны для изучения в связи с их повышенной устойчивости не только к эффекторам иммунной системы организма-хозяина, но и к антимикробным препаратам (АМП) [10].

*Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* связаны с развитием ИСМП, их устойчивость к АМП серьёзно ограничивает возможности лечения инфекций, вызванных этими патогенами [11].

*Klebsiella pneumoniae* - грамотрицательные бакте-

рии, способные колонизировать слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), носоглотки, через которые бактерии могут транслоцироваться в кровоток или другие органы и ткани, а затем вызывать инфекционный процесс [12]. *K. pneumoniae* с фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) стала приоритетным патогеном и основным этиологическим агентом ИСМП в ОРИТ [7]. Важным фактором вирулентности *K. pneumoniae*, является способность образовывать биоплёнку [13, 26]. Выраженная биоплёнка *K. pneumoniae* образуется на катетерах и поверхности вводимых или имплантируемых в организм пациента медицинских устройств [14, 27]. Биоплёнка *K. pneumoniae* может привести к колонизации дыхательных и мочевыводящих путей, ЖКТ, развитию инвазивных инфекций, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [15, 16, 30].

*Staphylococcus aureus* является одним из проблемных патогенов, связанных с биоплёнокообразующей активностью [17]. *S. aureus* является частым этиологическим агентом ИСМП в ОРИТ, имеет высокий уровень устойчивости к АМП [18]. *S. aureus* проблемный патоген, вызывающий широкий спектр инфекций: от локальных кожных инфекций до тяжёлой генерализованной инфекции, сепсиса и септикопиемии [19, 30].

Устойчивые к АМП штаммы *S. aureus* и *K. pneumoniae* продолжают оставаться серьёзной про-



блемой современной медицины, требующей разработки новых терапевтических стратегий. Из-за МЛУ *S. aureus* и *K. pneumoniae* изучение образования биоплёнки представляет интерес для разработки эффективной схемы приёма лекарств, с целью ингибирования или предупреждения образования биоплёнок [20, 27, 28].

Существуют различные методы культивирования микробных биоплёнок, как *in vivo*, так и *in vitro* [21, 29]. Исследование образования бактериальной биоплёнки проводят статическим и динамическим способом. Среди наиболее часто используемых способов скрининга способности к образованию биоплёнки используется статический способ. Моделью *in vitro* культивирования микроорганизмов является анализ на микропланшете [22-24]. Метод с применением 96-луночных пластиковых планшетов в различных модификациях отличается практичностью и высокой эффективностью [24-26]. Культивирование с использованием пластикового планшета позволяет подтвердить наличие биоплёнок и установить их роль в патогенезе инфекционных заболеваний.

**Цель исследования:** изучение биоплёнок, образованных при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока (КАИК) в ОРИТ.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО Дагестанского государственного медицинского университета Минздрава России. Использованы клинические штаммы *K. pneumoniae*, выделенные в монокультуре (n=15) и в ассоциации со *S. aureus* (n=28) от 15 пациентов ОРИТ.

Для культивирования *K. pneumoniae* и *S. aureus* использован сухой питательный бульон, производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России. Суточные бульонные культуры бактерий стерильным раствором NaCl (0,9%) доводили до концентрации  $10^5$  КОЕ/мл. По 100 мл взвеси каждого микроорганизма вносили в 6 лунок стерильного 96-луночного планшета. В качестве контроля взята стерильная питательная среда, которую также вносили в 6 лунок.

Инокулированный планшет инкубировали при температуре 37 °C в течение 24 час. Для подтверждения наличия бактериальных биоплёнок использован метод, позволяющий получить относительные показатели плотности всей биоплёнки на поверхности подложки [24].

Последовательность действий указана ниже:

1. Для получения биоплёнок использованы 96 луноч-

ные планшеты. После культивирования бактерий в течение необходимого срока из лунок планшета осторожно отбирали питательную среду с планктонными клетками. Для удаления оставшихся планктонных клеток лунки с биоплёнками промывали в течение 2-3 мин стерильным буфером PBS в том же объёме, в котором проходило культивирование. Буфер полностью удаляли.

2. В лунку 96-луночного планшета вносили 200 мл отфильтрованного 0,1 % раствора генциан фиолетового. Инкубировали биоплёнки с красителем в течение 10-15 мин при комнатной температуре.

3. Удаляли из лунки краситель. Не связавшийся краситель тщательно смывали водопроводной водой. Метод промывки лунок - статическое перемешивание.

4. Планшеты переворачивали на фильтровальную бумагу и высушивали.

5. В лунки добавляли 95 % раствор этанола в объёме 200 мкл для 96-луночных планшетов.

6. Отбирают растворитель, помещают в чистые плоскодонные планшеты и измеряют оптическую плотность при длине волны 500-600 нм.

7. Результаты интерпретируют согласно оптической плотности окрашенного растворителя.

Наличие биоплёнки анализировали по увеличению показателя оптической плотности экстрагированного красителя в лунках, по отношению к контролю, где находились исследуемые культуры. В качестве контроля использован показатель оптической плотности экстрагированного красителя в лунках, на время инкубирования заполненных стерильной питательной средой. Измерение проводили с помощью автоматического спектрофотометра ПЭ-5400УФ (ПромЭкоЛаб, С-Петербург).

Для каждой исследуемой культуры микроорганизмов и контрольного образца рассчитан средний показатель оптической плотности по 6 измерениям. Для оценки статистической достоверности при сравнении средних показателей оптической плотности каждой культуры с контролем использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** После культивирования в течение 24 час рост исследуемых культур отмечен во всех лунках. При этом в контрольных лунках наблюдали, что среда осталась прозрачной. По методу, указанного выше, измеряли оптическую плотность экстрагированного красителя в опытных и контрольных лунках.

Полученные значения представлены в таблице 2.

Таблица 1

Оценка эффективности биоплёнкообразования по окрашиванию генцианом фиолетовым [Stevanovic et al., 2007]

Оптическая плотность	Производство биоплёнки
$OD_c \leq \sim \leq 2 * OD_c$	Нет/слабая
$2 * OD_c < \sim \leq 4 * OD_c$	Умеренная
$> 4 * OD_c$	Плотная

Где  $OD_c = OD$  негативного контроля + Tsd, где tsd – стандартное отклонение контроля, помноженное на три.

Показатель оптической плотности в лунках содержащих *K. pneumoniae* достоверно превышало значение оптической плотности в контрольных лунках (0,520

против 0,238;  $p=0,004$ ). Значение оптической плотности в лунках содержащих *S. aureus* статистически значимо выше, чем в контроле (0,412 против 0,386;  $p=0,010$ ).

Значение оптической плотности экстрагированного красителя в лунках с исследуемыми изолятами и в контрольных лунках

1	Оптическая плотность			Достоверность
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	Контроль	
2	3	4	5	
Лунка 1	0,520	0,238	0,110	p=0,004
Лунка 2	0,480	0,206	0,109	p=0,006
Лунка 3	0,475	0,214	0,120	
Лунка 4	0,551	0,241	0,138	
Лунка 5	0,429	0,203	0,140	
Лунка 6	0,412	0,386	0,137	p=0,010
Медиана	0,483	0,350	0,127	

Более высокие показатели оптической плотности в исследуемых лунках свидетельствуют об образовании биоплёнок, бактерии из которых не были удалены в процессе промывания. При этом среднее значение оптической плотности красителя в лунках, содержащих *K. pneumoniae* примерно в два раза превышало аналогичное для лунок с *S. aureus* (0,480 против 0,206; p=0,006). Данный факт позволяет утверждать, что способность к биоплёнкообразованию у данного изолята *K. pneumoniae* превышает таковую у исследуемого штамма *S. aureus* при данных условиях культивирования.

**Заключение.** В настоящее время накапливается всё больше данных о развитии бактериальных биоплёнок, в частности при КАИК в ОРИТ. Степень биоплёнкообразования у изолированных штаммов *K. pneumoniae* превышала *S. aureus*.

ЛИТЕРАТУРА (П. П. 1, 4, 5, 8, 11, 13, 19, 20, 24 СМ. REFERENCES)

2. Ярченко Е.С., Мазиева Э.В., Бочарова К.А., Пилюгин С.В. Биопленки как скрытая угроза в распространении внутрибольничных инфекций. *Международный научный журнал «Флагман науки»*. 2023; 11: 11.

3. Петрова Н.В. Биопленки: этапы формирования, свойства и клинические последствия. *Клиническая патофизиология*. 2015; 3: 9-16.

6. Гиндер М.В. Характеристика биопленок. Общество, образование, наука: современные тренды: сборник трудов по материалам II Национальной научно-практической конференции. Керчь, 2022.

7. Новикова И.Е., Садеева З.З., Алябьева Н.М., Лазарева А.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из разных локусов одного пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022; 24 (1): 26-27.

9. Тимонова И.Р., Головин С.Н., Веркина Л.М., Березняк Е.А., Титова С.В. Методы культивирования и изучения бактериальных биопленок. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017; 1 (193):73-79. doi: 10.18522/0321-3005-2017-1-73-79

10. Окулич В.К., Кабанова А.А., Плотников Ф.В. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии. Витебск, 2017.

12. Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23 (3):191-197. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197

14. Шляпников С.А., Насер Н.Р. Профилактика инфекций, связанных с оказанием помощи в хирургическом стационаре. *Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2020; 1: 60-65.

15. Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella*

*pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12 (3): 450-460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825

16. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22 (1): 4-19. doi: 10.36488/стас.2020.1.4-19

17. Воропаева Н.М., Немченко У.М., Ситникова К.О. и др. Частота встречаемости штаммов с множественной антибиотикорезистентностью в структуре условно-патогенных микроорганизмов. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5): 145-153. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.16

18. Бутранова О.И., Зырянов С.К., Горбачева А.А., Пуцман Г.А. Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Качественная клиническая практика*. 2023; 4: 4-14. doi: 10.37489/2588-0519-2023-4-4-14

21. Громовых Т.И., Горшина Е.С., Синева О.Н. Методы выделения и культивирования микроорганизмов. Москва, 2022.

22. Воронкова О.С., Воробей Е.С., Рожнева И.Л., Шевченко Т.Н. Влияние стафилококкового бактериофага на процесс пленкообразования штаммов золотистого стафилококка. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2019; 8 (1): 71-77.

23. Смирнова Т.А., Диденко Л.В., Азизбекян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок. *Микробиология*. 2010; 79 (4): 435-446. doi: 10.1134/S002626171004003X

25. Ивушкина Л. В., Миронов А. Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулезом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 131-41. - doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.

26. Леонов В.В., Миронов А.Ю. Биоплёнкообразование оппортунистических микроорганизмов в плазме крови в зависимости от содержания железа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(1): 52-4.

27. Леонов В.В., Миронов А.Ю., Леонова Л.В., Никитина Л.Ю. Этиологическая структура и биологические свойства возбудителей инфекций кровотока. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 790-93. doi: 10.18821/0869-2084-2016-11-790-793.

28. Фролова Я. Н., Харсеева Г. Г., Миронов А. Ю. Чувствительность к антибиотикам биоплёночных культур токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(6): 51-3.

29. Фролова Я. Н., Рябова А. М., Айдинов Г. Т. [и др.] Чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителя дифтерии в составе биоплёнки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(9): 89-90.

30. Харсеева Г. Г., Фролова Я. Н., Миронов А. Ю. Биоплёнки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(4): 346-54.

REFERENCES

1. Thuy D.B., Campbell J., Thuy C.T. et al. Colonization with

- Staphylococcus aureus and Klebsiella pneumonia causes infections in a Vietnamese aureus care unit. *Microb. Genom.* 2021; 7(2): 000514. doi: 10.1099/mgen.0.000514
2. Yarchenko E.S., Mazieva E.V., Bocharova K.A., Pilyugin S.V. Biofilms as a hidden threat in the spread of nosocomial infections. *Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal «Flagman nauki»*. 2023; 11:11. (in Russian)
  3. Petrova N.V. Biofilms: stages of formation, properties and clinical consequences. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2015; 3:9-16. (in Russian)
  4. Donné J., Dewilde S. The challenging world of biofilm physiology. *Adv. Micro. Physiol.* 2015; 67:235–92. doi: 10.1016/bs.ampbs.2015.09.003
  5. Yin W., Wang Y., Liu L., He J. Biofilms: the microbial «Protective clothing» in extreme environments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(14): 3423. doi: 10.3390/ijms20143423. PMID: 31336824.
  6. Ginder M.V. Characteristics of biofilms. *Society, education, science: modern trends: collection of papers based on the materials of the II National scientific and practical conference*. Kerch', 2022. (in Russian)
  7. Novikova I.E., Sadeeva Z.Z., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V. Molecular genetic characteristics of Klebsiella pneumoniae strains isolated from different loci of one patient in the intensive care unit. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2022; 24 (1): 26-27. (in Russian)
  8. Reddersen K., Güllmar A., Tonndorf-Martini S. et al. Critical parameters in cultivation of experimental biofilms using the example of Pseudomonas fluorescens. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021; 32(9): 96. doi: 10.1007/s10856-021-06568-w
  9. Simonova I.R., Golovin S.N., Verkina L.M., Bereznyak E.A., Titova S.V. Methods of culturing and studying bacterial biofilms. News of higher educational institutions. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki*. 2017; 1 (193): 73-79. doi: 10.18522/0321-3005-2017-1-73-79 (in Russian)
  10. Okulich V.K., Kabanova A.A., Plotnikov F.V. Microbial biofilms in clinical microbiology and antibacterial therapy. Vitebsk, 2017. (in Russian)
  11. Baker S., Thomson N., Weill F.X., Holt K.E. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Science*. 2018; 360(6390): 733-738. doi: 10.1126/science.aar3777
  12. Shamina O.V., Samoilo E.A., Novikova I.E., Lazareva A.V. Klebsiella pneumoniae: microbiological characteristics, antibiotic resistance and virulence. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23 (3): 191-197. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197 (in Russian)
  13. Guerra M.E.S., Destro G., Vieira B. et al. Klebsiella pneumonia biofilms and their role in disease pathogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 877995. doi: 10.3389/fcimb.2022.877995
  14. Shlyapnikov S.A., Naser N.R. Prevention of infections associated with the provision of care in a surgical hospital. *Zhurnal Neotlozhnaya khirurgiya im. I.I. Dzhanelidze*. 2020; 1: 60-65. (in Russian)
  15. Ageyevets V.A., Ageyevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in Klebsiella pneumoniae. *Infektsiya i immunitet*. 2022; 12 (3): 450-460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825 (in Russian)
  16. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. Why Klebsiella pneumoniae is becoming a leading opportunistic pathogen. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2020; 22 (1): 4-19. doi: 10.36488/cmacc.2020.1.4-19 (in Russian)
  17. Voropaeva N.M., Nemchenko U.M., Sitnikova K.O. et al. Frequency of occurrence of strains with multiple antibiotic resistance in the structure of opportunistic microorganisms. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5): 145-153. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.16 (in Russian)
  18. Butranova O.I., Zyryanov S.K., Gorbacheva A.A., Putzman G.A. Analysis of the structure and indicators of antibiotic resistance of infectious agents in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2023; 4: 4-14. doi: 10.37489/2588-0519-2023-4-4-1 (in Russian)
  19. Ahmad-Mansour N., Loubet P., Pouget C., Dunyach-Remy C. et al. Staphylococcus aureus toxins: an update on their pathogenic properties and potential treatments. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(10): 677. doi: 10.3390/toxins13100677
  20. Viksne R., Racenis K., Broks R. et al. In vitro assessment of biofilm production, antibacterial resistance of Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter spp. Obtained from Tonsillar Crypts of Healthy Adults. *Microorganisms*. 202; 11(2): 258. doi: 10.3390/microorganisms11020258.
  21. Gromoviykh T.I., Gorshina E.S., Sineva O.N. Methods of isolation and cultivation of microorganisms. Moskva, 2022. (in Russian)
  22. Voronkova O.S., Vorobey E.S., Rozhneva I.L., Shevchenko T.N. Effect of staphylococcal bacteriophage on the process of film formation of Staphylococcus aureus strains. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*. 2019; 8 (1): 71-77. (in Russian)
  23. Smirnova T.A., Didenko L.V., Azizbekyan R.R., Romanova Yu.M. Structural and functional characteristics of bacterial biofilms. *Mikrobiologiya*. 2010; 79 (4): 435-446. doi: 10.1134/S002626171004003X (in Russian)
  24. O'Toole G.A., Kolter R. Initiation of biofilm formation in Pseudomonas fluorescens WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. *Mol Microbiol.* 1998; 28; 3: 449-461.
  25. Ivushkina L. V., Mironov A. Yu. Microbiological monitoring of Klebsiella pneumoniae and mechanisms of their resistance to antimicrobial drugs in patients with tuberculosis in Moscow. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2024; 69(4): 131-41. doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141 (in Russian)
  26. Leonov V. V., Mironov A. Yu. Biofilm formation of opportunistic microorganisms in blood plasma depending on iron content. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(1): 52-4. (in Russian)
  27. Leonov V. V., Mironov A. Yu., Leonova L. V., Nikitina L. Yu. Etiological structure and biological properties of pathogens of bloodstream infections. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(11): 790-93. doi: 10.18821/0869-2084-2016-11-790-793. (in Russian)
  28. Frolova Ya. N., Kharseeva G. G., Mironov A. Yu. Sensitivity to antibiotics of biofilm cultures of toxigenic strains of Corynebacterium diphtheriae. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(6): 51-53. (in Russian)
  29. Frolova Ya. N., Ryabova A.M., Aidinov G. T. [et al.] Sensitivity to antibacterial drugs of the causative agent of diphtheria in the composition of biofilm. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(9): 89-90. (in Russian)
  30. Kharseeva G. G., Frolova Ya. N., Mironov A. Yu. Biofilms of pathogenic bacteria: biological properties and role in the chronization of the infectious process. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135(4): 346-54. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Байракова А.Л.<sup>1</sup>, Руженцова Т.А.<sup>1,2</sup>, Лахтин В.М.<sup>1</sup>, Гарбузов А.А.<sup>1</sup>

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СТРЕПТОКОККОВ ГРУППЫ *VIRIDANS* ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ



EDN: WIZBRN

<sup>1</sup> ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Частное учреждение высшего образования Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», 107564, Москва, Россия

*Условно-патогенные микроорганизмы продолжают оставаться основными возбудителями многих форм бактериальных инфекций. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о возрастании числа случаев отсутствия этиологически значимых микроорганизмов при выраженной клинической картине респираторной инфекции. При данных обстоятельствах назначение эмпирической антибиотикотерапии может привести к распространению устойчивых к противомикробным препаратам штаммов и увеличению продолжительности лечения. Выходом из сложившейся ситуации является изучение лекарственной чувствительности стрептококков группы viridans – комменсалов орофарингеальной микрофлоры. Изучение минимальной ингибирующей концентрации показало, что высокую активность в отношении Str. salivarius и Str. anginosus проявляет меропенем и цефотаксим – к ним не было обнаружено ни одного резистентного штамма. Большинство штаммов Streptococcus salivarius были резистентны к офлоксацину, азитромицину и левофлоксацину, в то время как изоляты Str. salivarius проявляли переменную чувствительность к этим препаратам. Информация о резистентности является теоретической основой знаний, определяющей выбор оптимальной антибиотикотерапии.*

**Ключевые слова:** Streptococcus salivarius; Streptococcus anginosus; антибиотикорезистентность

**Для цитирования:** Байракова А.Л., Руженцова Т.А., Лахтин В.М., Гарбузов А.А. Резистентность стрептококков группы viridans при респираторных инфекциях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 199-204.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-199-204>

EDN: WIZBRN

**Для корреспонденции:** Байракова Александра Львовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского e-mail: alexandrabl@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 17.10.2024

Принята к печати 19.12.2024

Bayrakova A.L.<sup>1,2</sup>, Ruzhentsova T.A.<sup>1,2</sup>, Lakhtin V.M.<sup>1</sup>, Garbuzov A.A.<sup>1</sup>

## RESISTANCE OF VIRIDANS GROUP STREPTOCOCCI IN RESPIRATORY INFECTIONS

<sup>1</sup>G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, 125212, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Medical University "REAVIZ", 107564, Moscow, Russia

*Opportunistic microorganisms continue to be the main causative agents of many forms of bacterial infections. Epidemiological studies indicate an increase in the number of cases of the absence of etiologically significant microorganisms with a pronounced clinical picture of respiratory infection. Under these circumstances, prescribing empirical antibiotic therapy may lead to the spread of antimicrobial-resistant strains and an increase in the duration of treatment. The way out of this situation is to study the drug sensitivity of streptococci of the viridans group – commensals of the oropharyngeal microflora. The study of the minimum inhibitory concentration showed that meropenem and cefotaxime show high activity against Str. salivarius and Str. anginosus – no resistant strains were found to them. Most strains of Str. anginosus were resistant to ofloxacin, azithromycin and levofloxacin, while isolates of Str. salivarius showed variable sensitivity to these drugs. Information about resistance is the theoretical basis of knowledge that determines the choice of optimal antibiotic therapy.*

**Key words:** Streptococcus salivarius; Streptococcus anginosus; antibiotic resistance

**For citation:** Bayrakova A.L., Ruzhentsova T.A., Lakhtin V.M., Garbuzov A.A. Resistance of viridans group streptococci in respiratory infections. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 199-204 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-199-204>

EDN: WIZBRN

**For correspondence:** Alexandra L. Bayrakova, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of the Moscow State Institute of Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, e-mail: alexandrabl@mail.ru

**Information about authors:**

Bayrakova A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7768>;

Ruzhentsova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-6945-2019>;

Lakhtin V.M., <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>;

Garbuzov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3378-8418>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received 17.10.2024

Accepted 19.12.2024

**Введение.** Несмотря на то, что непосредственную угрозу для жизни представляют проблемные возбудители нозокомиальных инфекций – ESCAPE-патогены [1, 2], настороженность вызывают грамположительные кокковые микроорганизмы, вызывающие дискуссию о клиническом значении. На сегодняшний день наиболее тяжёлым осложнением, ассоциированным с грамположительной микрофлорой, прежде всего, считается сепсис фульминантного течения с молниеносным развитием септического шока. Среди условно-патогенных видов, способных вызвать данное осложнение, споры и противоречия вызывают, прежде всего  $\alpha$ -гемолитические (зеленящие) стрептококки группы *viridans* (VGS) [3].

VGS представляют собой гетерогенную группу микроорганизмов, включающую несколько видов, где наиболее часто встречаемыми являются *Streptococcus (Str.) salivarius*, *Str. mitis*, *Str. milleri* (в том числе *Str. anginosus*, *Str. constellatus* и *Str. intermedius*) и *Str. sanguis*. Исходя из состава репрезентативных клинических образцов, эти изоляты следует считать характерными для респираторного тракта, в котором они входят в состав комменсальной микрофлоры [4]. В то же время среди данной группы выделены микроорганизмы, имеющие потенциальное клиническое значение. Само по себе выявление стрептококков не означает, что именно они являются причиной заболевания, однако нарушение межвидового баланса может указывать на оппортунистическую инфекцию, поддерживающую состояние уже изменённой слизистой оболочки полости рта, а активация сигнальных каскадов воспаления, в свою очередь способна привести к злокачественным изменениям [5, 6]. Данные микроорганизмы вызывают узкий спектр нозологий: чаще стрептококковый инфекционный эндокардит у онкогематологических больных или генерализованную инфекцию у пациентов с нейтропенией [7]. Известно, что распространение возбудителя в этих случаях происходит гематогенным путём. Установлено, что развитие кариеса и прогрессирование плоскоклеточного рака ротовой полости ассоциировано с вирулентными штаммами *Str. mutans*, выделяющими токсины и бактериальные метаболиты, которые стимулируют локальное и системное воспаление [8]. «Стрептококковый шок», менингит, заболевания пародонта и пневмония ассоциированы с *Str. mitis*. К клинически значимым агентам относят *Str. sanguis*, участвующий в развитии кариеса. *Str. milleri* вызывает гнойные инфекции у детей и взрослых. Роль комменсала *Str. viridans* в развитии бактериальных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов остается до конца не изученной. Необходимо отметить, что среди иммунокомпетентных пациентов  $\alpha$ -гемолитические стрептококки способны вызвать бессимптомную или транзиторную бактериемию, чаще всего (вне зависимости от возрастной группы) в течение первых 30 минут после стоматологических манипуляций, в частности – после

удаления зубов [9].

В прошлом VGS были одинаково чувствительны к бета-лактамам, тетрациклинам и макролидам. Однако недавно опубликованные исследования указывают на то, что в настоящее время идёт развитие устойчивости представителей VGS к лекарственным средствам. Среди этой группы, так же, как и у *Str. pneumoniae*, наблюдается возрастание резистентности к фторхинолонам, клиндамицину,  $\beta$ -лактамам, что, по-видимому, является результатом изменений в белках, связывающих пенициллин. Показано в условиях *in vitro*, что цефалоспорины третьего поколения и карбапенемы на сегодняшний день считаются более эффективными, в то время как ванкомицин может быть альтернативным лекарственным средством. Помимо вышесказанного, опасность представляет и то, что данные бактерии способны к обмену генетическим материалом с другими микроорганизмами, при этом наиболее распространённым является передача детерминант резистентности на примере близкородственных видов [10]. Ряд исследований свидетельствуют о наличии корреляционной связи между концентрацией антибиотика в слюне и ростом уровня колонизации резистентными штаммами *Str. mutans* [11]. На сегодняшний день остаются дискуссионными такие вопросы, как выявляемость отдельных видов, подходящих под определение потенциального этиологического агента инфекционного заболевания, а также оценка эпидемиологической значимости лекарственной устойчивости к противомикробным препаратам. Полученные в последние годы данные исследований указывают на высокую значимость отдельных микроорганизмов при развитии повторной инфекционной, различной соматической и психиатрической патологии [12-14]. Учитывая, что для определения этиопатогенетических связей необходимы многоцентровые исследования, в том числе с использованием метагеномных и транскрипторных методов анализа, в данной работе мы ограничились изучением антибиотикоустойчивости популяционной структуры VGS с выявлением эпидемиологически значимых изолятов, отличающихся лекарственной устойчивостью.

**Цель исследования** - изучение популяционной структуры с анализом лекарственной чувствительности стрептококков группы *viridans*, выделяемых от пациентов с ментальными нарушениями на фоне клинической картины респираторной инфекции.

**Материалы и методы.** В течение 2023-2024 годов в микробиологической лаборатории ФБУН МНИИ-ЭМ им. Г.Н. Габричевского было проведено в общей сложности исследование 126 образцов биоматериала (зева, ротовой полости, мокроты, слюны) от пациентов с ментальными нарушениями при выраженной клинической картине респираторных инфекций (РИ) – бронхита, пневмонии, плеврита. Бактериологическое исследование клинического материала проводилось

классическими методами с высевом на кровяной агар для первичного выделения и количественного учёта микроорганизмов. Учитывая, что большинство бактерий находятся в состоянии «жизнеспособности, но являются трудно культивируемыми» и способны расти при более благоприятных условиях, дополнительно использовали шоколадный агар (основа колумбийского агара с 10 % кровью крупного рогатого скота, производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия), обеспечивающий рост и накопление культуры для последующей идентификации стрептококков.

Видовую идентификацию осуществляли согласно стандартной операционной процедуре, описанной для времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS, Microflex, Bruker Daltonik GmbH, Германия) с использованием бактериологического анализатора *VactoScreen* (производства НПФ «Литех», Россия). Для анализа этиологической структуры регистрировали все бактериальные штаммы имеющие скор > 0,8.

Наименьшую концентрацию исследуемого препарата, полностью подавляющую рост микроорганизма, определяли методом микродилуции в бульоне Мюллера-Хинтона (производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия) с добавлением сыворотки крупного рогатого скота (с итоговой концентрацией 5 %).

При определении минимальной ингибирующей концентрации (МИК, *Sensititre*<sup>TM</sup>) использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций (*Sigma*<sup>TM</sup>) с известной активностью к восьми антибактериальным препаратам: ампициллину (AMP), амоксициллину (AMC), цефотаксиму (CTX), офлоксацину (OFL), азитромицину (ATR) и левофлоксацину (LVC), соответственно. Определение чувствительности к меропенему (ME) осуществлялось диско-диффузионным методом с использованием теста пограничных концентраций (E-теста).

Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили физиологическим раствором до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда (McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия). Полученную взвесь с помощью многоканальной пипетки вносили в 96-луночный планшет (НПО «Медполимер, Санкт-Петербург) с соответствующей концентрацией антибиотиков. Далее 96-луночные планшеты инкубировали при температуре от 37 °C в течение 24-48 часов. Интерпретацию результатов и оценку чувствительности осуществляли по критериям CLSI [15] и EUCAST [16].

**Результаты и обсуждение.** Данные последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости РИ и об их негативном влиянии на течение психиатрической патологии, особенно, при отсутствии адекватной своевременной терапии [17]. При выявлении возбудителя и наличии антибиотикограммы лечение РИ не вызывает трудностей, но становится особенно актуальным в отсутствии выявления этиологически значимых инфекционных агентов. В последнем случае антибактериальные препараты назначаются эмпирически – исходя из практического опыта врача с учётом клинической картины и симптомов заболевания, а также теоретических сведений о резистентности циркулирующих возбудителей к основному спектру антибактериальных препара-

тов. Однако встаёт вопрос об адекватности назначаемого лечения, что особенно актуально в эпоху нарастающей антибиотикорезистентности. С другой стороны, в условиях увеличения числа случаев вторичных иммунодефицитных состояний, связанных с нерациональным питанием, проживанием в условиях загрязнённого воздуха, перенесённым COVID-19 и другими факторами, важно своевременно оценивать возможное влияние оппортунистических микроорганизмов. В связи с этим возникает необходимость проводить выбор медикаментозных препаратов с учётом лекарственной чувствительности комменсалов, в частности VGS, что позволяет получить персонализированную комплексную информацию о локальной антибиотикограмме для данного пациента. Немаловажным аспектом является то, что VGS относят к *const*-комменсалам орофарингеальной микрофлоры, выявляемой у всех индивидуумов, а одновременно с этим - к наиболее часто встречаемым резидентам в таком биологическом материале, как слюна, мокрота или трахеобронхиальный аспират. Таким образом, в зависимости от ситуации, например, в случае детекции актуальных бактериальных возбудителей, выделение VGS принято расценивать как сопутствующую колонизацию без необходимости учёта их антибиотикочувствительности, а при отсутствии патогенной или условно-патогенной микрофлоры (УПМ) стрептококковая антибиотикограмма является единственно значимой для выбора и назначения антимикробных препаратов. Всё вышеуказанное особенно актуально для иммунокомпрометированных пациентов, у которых в зависимости от функционала VGS могут рассматриваться как потенциальные патогены [18] или участники колонизационной резистентности [19].

Бактериологический посев показал, что частота выявления представителей VGS составила 95,2 %, а УПМ – 62,9 %. Оценка долевого участия разных видов в структуре микробиоты выявило, что лидирующими этиологическими агентами среди УПМ был *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida species* и значительно реже – стрептококки групп А и В (*Str. pyogenes* и *Str. agalactiae*, соответственно). Необходимо отметить, что из 78 (62,9 % от общего количества исследованного материала) выявление УПМ в 10,5% не достигало количественных значений, подлежащих учёту и/или не соответствовало обязательным требованиям (условиям «золотого стандарта») для установления диагноза хроническая инфекция [20,21]. Таким образом, истинный вклад УПМ с необходимостью исследования лекарственной чувствительности составил около 52,4 % (66 из 126 случаев), а в остальных случаях выявление микроорганизмов свидетельствовало о транзитном бактерионосительстве или контаминации.

Изучение популяционной структуры VGS показало, что из 118 в 86 исследуемых образцах стрептококки были единственными обнаруженными изолятами. В 124 изолятах VGS были идентифицированы *Str. salivarius*, в 81 – *Str. oralis*, 24 стрептококка из группы «*milleri*» – *Str. anginosus*, 18 штаммов *Str. mitis*, 16 – *Str. mutans*, 7 – *Str. parasanguinis*; в 6 образцах - *Str. vestibularis* и по 1 культуре – *Str. peroris* и *Str. cristatus*. При рассмотрении популяционной структуры выявлено, что преимущественно стрептококковая монокультура была иден-

тифицирована в 27,8 % случаев с выделением таких видов как *Str. vestibularis*, *Str. mitis*, *Str. parasanguinis* и *Str. peroris* (перечислены в порядке уменьшения встречаемости), тогда как межвидовые ассоциации наблюдались преимущественно в сочетании с *Str. salivarius* или *Str. oralis*. Следует подчеркнуть, что изолированная оценка выявления того или иного вида не позволяет говорить о главенствующей роли данного микроорганизма, а полученные результаты не могут указывать на мутуалистические или симбиотические отношения между отдельными видами. Выявленные особенности сообществе, которое, хоть и косвенно, но указывает на виды, отличающиеся потенциалом к более успешной колонизации.

Чувствительности к восьми противомикробным препаратам описана на примере межвидового сравнения. В качестве объекта изучения были выбраны *Str. salivarius* (124 штамма), отличающийся высокой частотой встречаемости и являющийся типичным представителем микрофлоры верхних дыхательных путей, а также *Str. anginosus* (24 изолята), рассматриваемый как наиболее часто высеиваемый таксон, определяющий патологическое изменение микробиома [22].

Сравнительные данные МИК в отношении VGS показали, что менее половины изолятов *Str. salivarius* и *Str. anginosus* были признаны чувствительными к АМР и АМС. В 51,6 % и 7,3 % *Str. salivarius* был устойчивым или имел промежуточную чувствительность к АМР и АМС соответственно. В остальных случаях наблюдалась чувствительность к данным препаратам (МИК ≤ 0,5 мг/мл): 51 культуры из 124 - к АМР и 45 культур - к АМС. На основании уровня резистентности в 2 мг/мл было выявлено, что в 54,2 % и 35 % случаях для *Str. anginosus* наблюдалась устойчивость как к АМР, так и АМС, соответственно. Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями, где также была установлена высокая резистентность VGS к β-лактамам антибиотикам [23]. Предполагается, что такая устойчивость связана с увеличением количества перорально назначаемых препаратов [24].

В ходе определения лекарственной чувствительности *Str. salivarius* и *Str. Anginosus* к не β-лактамам препаратам было установлено, что среди обоих видов встречаются изоляты с устойчивостью к OFL и ATR. Для данных препаратов уровень резистентности (*Str. salivarius*) варьировал от 6,53 до 10,5 %, в то время как доля антибиотикостойчивых изолятов по отношению к LVC составила лишь 5,6%. Выявление чувствительных изолятов, полученные при использовании контрольной точки в 0,5, 2 и 2 мг/мл в отношении ATR, OFL и LVC были примерно одинаковыми и соответствовало незначительному увеличению от 8,3 – 12,5 – 16,6 % от общего количества исследованных культур.

Доля чувствительных штаммов среди *Str. anginosus* для OFL составила 8,3 %, для ATR – 12,5 %, для LVC – 16,6%. Процент штаммов с промежуточной чувствительностью варьировал от 0,8 % для OFL до 0 % для ATR и LVC. Количество резистентных штаммов было одинаково (по 87,5 %) для OFL и ATR, а для LVC составило 89,5 %.

Карбенициллины (ME) и фторхинолоны (CTX) – ещё одна группа препаратов, потенциально активных

в отношении стрептококков [25]. Следует отметить, что средства из этих групп могут быть назначены в качестве единственного этиотропного препарата для стартовой антибактериальной терапии или использоваться в комбинации с другими антибиотиками для лечения тяжёлых форм инфекций. Исследование показало, что эти препараты обладают эквивалентной активностью в отношении как *Str. salivarius*, так и *Str. anginosus*. Полученные данные свидетельствуют о 100 % лекарственной чувствительности к обоим антибактериальным средствам.

Так, на примере исследования были выявлены изменения в лекарственной чувствительности – данные антибиотикочувствительности *Str. salivarius* и *Str. anginosus*, выделенных от пациентов с РИ, свидетельствует о циркуляции штаммов, резистентных к различным группам антибиотиков. В данном случае выявление антибиотикорезистентных комменсалов вызывает настороженность и указывает на то, что назначение препаратов должно осуществляться только с учётом лекарственной чувствительности, что снизит риск формирования полирезистентных штаммов. Проведенное исследование подтверждает, что антибиотикограмма играть важную роль в выборе препарата, особенно в условиях обнаружения VGS, как единственно значимого изолята.

**Выводы.** Изучение микробного пейзажа при респираторных инфекциях у пациентов с ментальными нарушениями показало, что в 118 из 126 случаях наблюдался рост комменсалов – стрептококков группы *viridans*. Среди VGS наиболее часто идентифицируемыми видами были *Str. salivarius* и *Str. oralis*, редко встречающимися – *Str. parasanguinis* и *Str. vestibularis*. Установлено, что среди *Str. salivarius* и *Str. anginosus* доля штаммов, чувствительных к АМС была выше, чем чувствительных к АМР. *Str. salivarius* демонстрируют переменную лекарственную чувствительность к ATR, OFL и LVC, в то время как *Str. anginosus* более устойчив. CTX и ME оказались самыми эффективными *in vitro* в отношении обоих видов стрептококков – *Str. salivarius* и *Str. anginosus*, соответственно. Проведенное исследование свидетельствует, что определение лекарственной чувствительности необходимо для выбора антибактериального средства, а также для предотвращения нецелесообразного применения противомикробных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fodor A, Abate BA, Deák P, Fodor L, Gyenge E, Klein MG, Koncz Z, Muveji J, Ötvös L, Székely G, Vozik D, Makrai L. Multidrug Resistance (MDR) and Collateral Sensitivity in Bacteria, with Special Attention to Genetic and Evolutionary Aspects and to the Perspectives of Antimicrobial Peptides-A Review. *Pathogens*. 2020; 29; 9(7): 522. doi: 10.3390/pathogens9070522. PMID: 32610480; PMCID: PMC7399985.
2. Moorthy K, Chang KC, Yang HH, Su WM, Chiang CK, Yuan Z. Recent developments in detection and therapeutic approaches for antibiotic-resistant bacterial infections. *J Food Drug Anal*. 2023; 15; 31(1): 1-19. doi: 10.38212/2224-6614.3433. PMID: 37224551; PMCID: PMC10208662.
3. El Kebbi O, Prather CS, Elmuti L, Khalifeh M, Alali M. High frequency of viridians group streptococci bacteremia in pediatric neuroblastoma high-risk patients during induction chemotherapy. *Sci Rep*. 2023; 6; 13(1): 5627. doi: 10.1038/s41598-023-31805-3. PMID: 37024512; PMCID: PMC10079841.

4. Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 13. PMID: 21413248.
5. Davis EM. Gene Sequence Analyses of the Healthy Oral Microbiome in Humans and Companion Animals. *J Vet Dent*. 2016; ;33(2): 97-107. doi: 10.1177/0898756416657239. Epub 2016 Aug 6. PMID: 28326980.
6. Tomic U, Nikolic N, Carkic J, Mihailovic D, Jelovac D, Milasin J, Pucar A. *Streptococcus mitis* and *Prevotella melaninogenica* Influence Gene Expression Changes in Oral Mucosal Lesions in Periodontitis Patients. *Pathogens*. 2023; 26; 12(10): 1194. doi: 10.3390/pathogens12101194. PMID: 37887710; PMCID: PMC10610332.
7. Epprecht J, Ledergerber B, Frank M, Greutmann M, van Hemelrijck M, Ilcheva L, Padruitt M, Stadlinger B, Özcan M, Carrel T, Hasse B. Increase in Oral Streptococcal Endocarditis Among Moderate-Risk Patients: Impact of Guideline Changes on Endocarditis Prevention. *JACC Adv*. 2024; 6; 3(10): 101266. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101266. PMID: 39290812; PMCID: PMC11406034.
8. Pignatelli P, Romei FM, Bondi D, Giuliani M, Piattelli A, Curia MC. Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 28; 23(15): 8323. doi: 10.3390/ijms23158323. PMID: 35955456; PMCID: PMC9368704.
9. Ахременко Я.А. Микробиология полости рта: Учебное пособие для студентов стоматологических факультетов. Якутск: Изд-во Якутского госуниверситета, 2008.
10. Krzyściak W, Pluskwa KK, Jurczak A, Kościelniak D. The pathogenicity of the Streptococcus genus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32(11): 1361-76. doi: 10.1007/s10096-013-1914-9. Epub 2013 Jul 3. PMID: 24141975; PMCID: PMC3824240.
11. Soriano F, Rodriguez-Cerrato V. Pharmacodynamic and kinetic basis for the selection of pneumococcal resistance in the upper respiratory tract. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50; S2: 51-8. doi: 10.1093/jac/dfk510. PMID: 12556434.
12. Затевалов А.М., Гарбузов А.А., Руженцова Т.А., Байракова А.Л., Орлова В.А., Михайлова И.И., Мешкова Н.А. Роль микробиома кишечника в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2; 1: 170-181. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-170-181. EDN GWGXZP
13. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., Hibberd M. L., Forssberg H., Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 15; 108(7): 3047-52. doi: 10.1073/pnas.1010529108
14. Руженцова, Т. А. Роль пробиотиков в формировании иммунитета. *Лечащий врач*. 2018; 4: 27. EDN YWIPJD.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth Informational Supplement Document M100. CLSI, Wayne, PA, 2017.
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>
17. Михайлова И.И., Орлова В.А., Руженцова Т.А. Опыт применения комплексной противoinфекционной терапии шизофрении (многолетнее клиническое наблюдение). *Психическое здоровье*. 2024; 19; 7: 3-12. doi: 10.25557/2074-014X.2024.07.3-12
18. Miao P, Jiang Y, Jian Y, Shi J, Liu Y, Piewngam P, Zheng Y, Cheung GYC, Liu Q, Otto M, Li M. Exacerbation of allergic rhinitis by the commensal bacterium *Streptococcus salivarius*. *Nat Microbiol*. 2023; 8(2): 218-230. doi: 10.1038/s41564-022-01301-x. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635572; PMCID: PMC10062442.
19. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol Spectr*. 2018; 6(5): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. PMID: 30338752; PMCID: PMC6287261.
20. "МУ 3.1.2/4.2.3973-23. 3.1.2. Инфекции дыхательных путей. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями. Методические указания" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.12.2023)
21. Calderaro A, Buttrini M, Farina B, Montecchini S, De Conto F, Chezzi C. Respiratory Tract Infections and Laboratory Diagnostic Methods: A Review with A Focus on Syndromic Panel-Based Assays. *Microorganisms*. 2022; 16; 10(9): 1856. doi: 10.3390/microorganisms10091856. PMID: 36144458; PMCID: PMC9504108.
22. Kazarina A, Kuzmicka J, Bortkevica S, Zayakin P, Kimsis J, Igumnova V, Sadovska D, Freimane L, Kivrane A, Namina A, Capligna V, Poksane A, Ranka R. Oral microbiome variations related to ageing: possible implications beyond oral health. *Arch Microbiol*. 2023; 15; 205(4): 116. doi: 10.1007/s00203-023-03464-5. PMID: 36920536; PMCID: PMC10016173
23. Chun S, Huh HJ, Lee NY. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci. *Ann Lab Med*. 2015; 35(2): 205-11. doi: 10.3343/alm.2015.35.2.205. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25729722; PMCID: PMC4330170.
24. Jagadeesan N, Karur K, Nandini MP, Manjunath CN, Prapulla Kumari N, Praveen Kumar HD. Antimicrobial susceptibility of Viridians Group of Streptococci isolated from infective endocarditis patients from 2018 to 2023. *Indian J Med Microbiol*. 2024; 49: 100576. doi: 10.1016/j.ijmmb.2024.100576. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38556250.
25. Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А. и др. Клинико-микробиологические характеристики бактериемий, вызванных стрептококками группы " viridans" у детей с онкогематологическими заболеваниями. *Онкогематология*. 2014; 9; 4: 7-14. – EDN ТМОЕСХ.

---

## REFERENCES

1. Fodor A, Abate BA, Deák P, Fodor L, Gyenge E, Klein MG, Koncz Z, Muvevi J, Ötvös L, Székely G, Vozik D, Makrai L. Multidrug Resistance (MDR) and Collateral Sensitivity in Bacteria, with Special Attention to Genetic and Evolutionary Aspects and to the Perspectives of Antimicrobial Peptides-A Review. *Pathogens*. 2020; 29; 9(7): 522. doi: 10.3390/pathogens9070522. PMID: 32610480; PMCID: PMC7399985.
2. Moorthy K, Chang KC, Yang HH, Su WM, Chiang CK, Yuan Z. Recent developments in detection and therapeutic approaches for antibiotic-resistant bacterial infections. *J Food Drug Anal*. 2023; 15; 31(1): 1-19. doi: 10.38212/2224-6614.3433. PMID: 37224551; PMCID: PMC10208662.
3. El Kebbi O, Prather CS, Elmuli L, Khalifeh M, Alali M. High frequency of viridians group streptococci bacteremia in pediatric neuroblastoma high-risk patients during induction chemotherapy. *Sci Rep*. 2023; 6; 13(1): 5627. doi: 10.1038/s41598-023-31805-3. PMID: 37024512; PMCID: PMC10079841.
4. Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 13. PMID: 21413248.
5. Davis EM. Gene Sequence Analyses of the Healthy Oral Microbiome in Humans and Companion Animals. *J Vet Dent*. 2016; ;33(2): 97-107. doi: 10.1177/0898756416657239. Epub 2016 Aug 6. PMID: 28326980.
6. Tomic U, Nikolic N, Carkic J, Mihailovic D, Jelovac D, Milasin J, Pucar A. *Streptococcus mitis* and *Prevotella melaninogenica* Influence Gene Expression Changes in Oral Mucosal Lesions in Periodontitis Patients. *Pathogens*. 2023; 26; 12(10): 1194. doi: 10.3390/pathogens12101194. PMID: 37887710; PMCID: PMC10610332.
7. Epprecht J, Ledergerber B, Frank M, Greutmann M, van Hemelrijck M, Ilcheva L, Padruitt M, Stadlinger B, Özcan M, Carrel T, Hasse B. Increase in Oral Streptococcal Endocarditis Among Moderate-Risk Patients: Impact of Guideline Changes on Endocarditis Prevention. *JACC Adv*. 2024; 6; 3(10): 101266. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101266. PMID: 39290812; PMCID: PMC11406034.
8. Pignatelli P, Romei FM, Bondi D, Giuliani M, Piattelli A, Curia MC. Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 28; 23(15): 8323. doi: 10.3390/ijms23158323. PMID: 35955456; PMCID: PMC9368704.
9. Akhremenko YA.A. Microbiology of the oral cavity: A textbook for students of dental faculties. Yakutsk: Izd-vo Yakutskogo gosuniversiteta, 2008. (in Russian)
10. Krzyściak W, Pluskwa KK, Jurczak A, Kościelniak D. The pathogenicity of the Streptococcus genus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32(11): 1361-76. doi: 10.1007/s10096-013-1914-9. Epub 2013 Jul 3. PMID: 24141975; PMCID: PMC3824240.
11. Soriano F, Rodriguez-Cerrato V. Pharmacodynamic and kinetic basis for the selection of pneumococcal resistance in the upper respiratory tract. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50; S2: 51-8. doi: 10.1093/jac/dfk510. PMID: 12556434.
12. Zatevalov A.M., Garbuzov A.A., Ruzhentsova T.A., Bayrakova A.L.,



- Orlova V.A., Mikhailova I.I., Meshkova N.A. The role of the intestinal microbiome in the pathogenesis of autism spectrum disorders in children. *Archive of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2; 1: 170-181. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-170-181. EDN GWGXZP (in Russian)
13. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., Hibberd M. L., Forssberg H., Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 15; 108(7): 3047–52. doi: 10.1073/pnas.1010529108
  14. Ruzhentsova, T. A. The role of probiotics in the formation of immunity. *Attending physician*. 2018; 4: 27. EDN YWIPJD. (in Russian)
  15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth Informational Supplement Document M100. CLSI, Wayne, PA, 2017.
  16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>
  17. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Ruzhentsova T.A. Experience in the use of complex anti-infectious therapy for schizophrenia (long-term clinical observation). *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2024; 19; 7: 3-12. doi: 10.25557/2074-014X.2024.07.3-12 (in Russian)
  18. Miao P, Jiang Y, Jian Y, Shi J, Liu Y, Piewngam P, Zheng Y, Cheung GYC, Liu Q, Otto M, Li M. Exacerbation of allergic rhinitis by the commensal bacterium *Streptococcus salivarius*. *Nat Microbiol*. 2023; 8(2): 218-230. doi: 10.1038/s41564-022-01301-x. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635572; PMCID: PMC10062442.
  19. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol Spectr*. 2018; 6(5): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. PMID: 30338752; PMCID: PMC6287261.
  20. "MU 3.1.2/4.2.3973-23 3.1.2. Respiratory tract infections. 4.2. Control methods. Biological and microbiological factors. Epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia. Methodical instructions" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 12/28/2023) (in Russian)
  21. Calderaro A, Buttrini M, Farina B, Montecchini S, De Conto F, Chezzi C. Respiratory Tract Infections and Laboratory Diagnostic Methods: A Review with A Focus on Syndromic Panel-Based Assays. *Microorganisms*. 2022; 16; 10(9): 1856. doi: 10.3390/microorganisms10091856. PMID: 36144458; PMCID: PMC9504108.
  22. Kazarina A, Kuzmicka J, Bortkevica S, Zayakin P, Kimsis J, Igumnova V, Sadovska D, Freimane L, Kivrane A, Namina A, Capligina V, Poksane A, Ranka R. Oral microbiome variations related to ageing: possible implications beyond oral health. *Arch Microbiol*. 2023; 15; 205(4): 116. doi: 10.1007/s00203-023-03464-5. PMID: 36920536; PMCID: PMC10016173
  23. Chun S, Huh HJ, Lee NY. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci. *Ann Lab Med*. 2015; 35(2): 205-11. doi: 10.3343/alm.2015.35.2.205. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25729722; PMCID: PMC4330170.
  24. Jagadeesan N, Karur K, Nandini MP, Manjunath CN, Prapulla Kumari N, Praveen Kumar HD. Antimicrobial susceptibility of Viridians Group of Streptococci isolated from infective endocarditis patients from 2018 to 2023. *Indian J Med Microbiol*. 2024; 49: 100576. doi: 10.1016/j.ijmmb.2024.100576. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38556250.
  25. Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A. et al. Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by streptococci of the viridans group in children with oncohematological diseases. *Oncohematology*. 2014; 9; 4: 7-14. EDN TMOECX. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Затевалов А.М., Зубкова Е.С., Лиханская Е.И., Гудова Н.В., Мехтиев Э.Р.О.



EDN: XJUXUM

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ИНДИГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ БИОТОПА КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 И В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского  
Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

*С начала пандемии COVID-19 выросло потребление антибиотиков населением, так как в большинстве случаев контактными лицами первой линии были врачи первичной медико-санитарной помощи, которые в значительной степени полагаются на антибиотики в своей повседневной практике. Наиболее часто используемыми антибиотиками были коамоксиклав, доксициклин, цефалоспорины и особенно макролиды из-за их противовоспалительных свойств. Эмпирическое использование вышеупомянутых антибиотиков в первичной медико-санитарной помощи согласуется с их терапевтическим применением в большинстве больниц и может быть обосновано в качестве меры предосторожности.*

*Различают ненаследуемую и наследуемую антибиотикорезистентность. Последняя связана с применением антимикробных средств, являющимися химическими мутагенами, такими как фторхинолоны. Опасность наследуемой антибиотикорезистентности в том, что мутации имеют стационарную хромосомную локализацию, поэтому способствуют накоплению уровня мультрезистентности и инфекционной компетентности микроорганизмов. «Инфекционная компетентность» определяется как способность микроорганизмов постоянно адаптироваться и развиваться, используя механизмы факторов вирулентности и УПП, что приводит к увеличению выживаемости, инвазии или роста. Присоединение вторичных и коинфекций способствует проявлениям «инфекционной компетентности», а именно склонности к вирулентности и повышенной устойчивости к антибиотикам микробиома кишечника за счет появления факторов вирулентности у индигенной и комменсальной микрофлоры.*

*Генетическая гибкость и адаптивность E. coli к постоянно меняющимся условиям окружающей среды позволяют приобрести большое количество механизмов устойчивости к противомикробным препаратам. Биоинформационный анализ генов резистентности к АМП общих для нескольких видов микроорганизмов предполагает, что 48 видов порядка Enterobacteriaceae могут быть потенциальными носителями 97 таких генов. Escherichia coli содержит максимальное количество мобильных генетических элементов, 60% которых несут гены резистентности. Таким образом, комменсальные штаммы E. coli рассматриваются как индикаторы микробной нагрузки на своих хозяев.*

*Таким образом, актуальной задачей является мониторинг множественной лекарственной устойчивости микробиоты кишечника, которая является естественным резервуаром генов множественной лекарственной устойчивости. Появление большого количества штаммов с экстремальной лекарственной устойчивостью и панрезистентных штаммов повышает вероятность формирования ESKAPE-патогенов индигенного происхождения с фенотипом МЛУ, что в случае последующей госпитализации может служить дополнительным фактором развития ИСМП. Использование антибиотикорезистентности комменсальных штаммов E.coli в качестве индикатора антибиотикорезистентности микробиоты кишечника является удобным инструментом мониторинга.*

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность; ESKAPE-патогены; COVID-19; эпидемиологические исследования; множественная лекарственная устойчивость

**Для цитирования:** Затевалов А.М., Зубкова Е.С., Лиханская Е.И., Гудова Н.В., Мехтиев Э.Р.О. Особенности формирования лекарственной устойчивости и распространения полирезистентных штаммов индигенной микрофлоры биотопа кишечника на фоне пандемии COVID-19 и в постковидный период (обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 205-216.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-205-216>

EDN: XJUXUM

**Для корреспонденции:** Затевалов Александр Михайлович, доктор биол. наук, главный научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва., ул. Адмирала Макарова д. 10; e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru);

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Роспотребнадзора.

Поступила 17.10.2024

Принята к печати 09.12.2024

Zatevalov A.M., Zubkova Ye.S., Likhanskaya Ye.I., Gudova N.V., Mekhtiyev E.R.O.

## FEATURES OF THE FORMATION OF DRUG RESISTANCE AND THE SPREAD OF MULTIDRUG RESISTANT STRAINS OF THE INDIGENOUS MICROFLORA OF THE INTESTINAL BIOTOPE AGAINST THE BACKGROUND OF THE COVID-19 PANDEMIC AND IN THE POST-COVID PERIOD (LITERATURE REVIEW)

G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, 125212, Moscow, Russia

*Since the beginning of the COVID-19 pandemic, antibiotic consumption by the population has increased, as in most cases the first-line contacts were primary care physicians who rely heavily on antibiotics in their daily practice. The most commonly used antibiotics were co-amoxiclav, doxycycline, cephalosporins and especially macrolides due to their anti-inflammatory properties. The empirical use of the above-mentioned antibiotics in primary care is consistent with their therapeutic use in most hospitals and can be justified*

as a precautionary measure.

A distinction is made between non-hereditary and hereditary antibiotic resistance. The latter is associated with the use of antimicrobials that are chemical mutagens, such as fluoroquinolones. The danger of hereditary antibiotic resistance is that mutations have a stationary chromosomal localization, therefore they contribute to the accumulation of a level of multi-resistance and infectious competence of microorganisms. "Infectious competence" is defined as the ability of microorganisms to continuously adapt and evolve using virulence and AMR mechanisms, resulting in increased survival, invasion, or growth. The addition of secondary and coinfections contributes to the manifestation of "infectious competence", namely, a tendency toward virulence and increased antibiotic resistance in the gut microbiome due to the emergence of virulence factors in indigenous and commensal microflora.

The genetic flexibility and adaptability of *E. coli* to constantly changing environmental conditions allow it to acquire a large number of antimicrobial resistance mechanisms. Bioinformatic analysis of AMP resistance genes common to several microbial species suggests that 48 species of the order Enterobacteriaceae may be potential carriers of 97 such genes. *Escherichia coli* contains the maximum number of mobile genetic elements, 60% of which carry resistance genes. Thus, commensal *E. coli* strains are considered as indicators of the microbial load on their hosts. Thus, an urgent task is to monitor the multidrug resistance of the intestinal microbiota, which is a natural reservoir of multidrug resistance genes. The emergence of a large number of strains with extreme drug resistance and pan-resistant strains increases the likelihood of the formation of ESKAPE pathogens of indigenous origin with the MDR phenotype, which in the case of subsequent hospitalization can serve as an additional risk factor for the development of HA. The use of antibiotic resistance of commensal *E. coli* strains as an indicator of antibiotic resistance of the intestinal microbiota is a convenient monitoring tool.

**Key words:** antibiotic resistance; ESKAPE pathogens; COVID-19; epidemiological studies; multidrug resistance

**For citation:** Zatevalov A.M., Zubkova Ye.S., Likhanskaya Ye.I., Gudova N.V., Mekhtiyev E.R.O., Zhilenkova O.G., Rubal'skiy Ye.O. Features of the formation of drug resistance and the spread of multidrug strains of the indigenous microflora of the intestinal biotope against the background of the COVID-19 pandemic and in the post-covid period (Literature Review). *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 205-216 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-205-216>

EDN: XJUXUM

**For correspondence:** Zatevalov Alexander Mikhailovich, Doctor of Biological Sciences. Chief Researcher at MNIEM named after G.N. Gabrichevsky, e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

**Information about authors:**

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>;

Zubkova Ye.S., <https://orcid.org/0009-0007-1843-4754>;

Likhanskaya Ye.I., <https://orcid.org/0000-0001-5149-4782>;

Gudova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>;

Mekhtiyev E.R.O., <https://orcid.org/0000-0002-9942-2662>.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests

**Funding.** The study was carried out within the framework of the state assignment of Rosпотребнадзор.

Received 17.10.2024

Accepted 09.12.2024

**Введение.** По оценкам ученых, в кишечнике обитают до 50 триллионов микроорганизмов, и более 90 % относятся к некультивируемым в лабораторных условиях [1]. Масса всех микроорганизмов ЖКТ составляет не более 3 кг. Микробиота кишечника состоит из резидентных и транзиторных микроорганизмов и представлена 17 семействами, 45 родами и более 5000 видов бактерий, а также микроскопических грибов и квадриллионом вирусов. Общий геном бактерий желудочно-кишечного тракта насчитывает около 3 млн генов, что в 150 раз превышает размер генома человека [2]. В экосистеме, составляющей кишечный микробно-тканевый комплекс, отмечаются различные типы взаимодействий между бактериями, а именно симбиоз, комменсализм, мутуализм, паразитизм [3].

В настоящее время определены 4 основные филы (отдела), охватывающие более 90% общей популяции бактерий, присутствующих в ЖКТ, а именно: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, и многие дополнительные незначительные филы, включая *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*. Филя *Firmicutes* состоит в основном из грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Ее ключевыми представителями

являются бактерии рода *Clostridium*, в числе которых присутствуют как полезные (например, *C. scindens*), так и потенциально патогенные (например, *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. ramosum*) виды. Потенциально патогенные стрептококки, энтерококки и стафилококки также относятся к филе *Firmicutes*. *Bacteroidetes* — это грамотрицательные бактерии, очень хорошо адаптированные к кишечной среде, ферментирующие неусваиваемые углеводы, синтезирующие короткоцепочечные жирные кислоты — молекулы, которые участвуют во множестве важных физиологических процессов. Филя *Actinobacteria* представлена главным образом грамположительными бактериями — микроорганизмами, которые традиционно считаются полезными, такими как род *Bifidobacterium*. В состав филы *Proteobacteria* входят грамотрицательные бактерии, в первую очередь семейство *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. В норме их не очень много, но при дисбактериозе их количество увеличивается [4]. Представители рода *Enterobacter*, а также *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, составляют группу ESKAPE-

патогенов. ESKAPE-патогены относятся к числу возбудителей с высоким эпидемическим потенциалом формирования госпитальных штаммов в организациях здравоохранения и практически устойчивы к действию многих известных антибиотиков. Известно, что большинство (62 %) тяжелых инфекций в мире, в т.ч. инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызываются грамотрицательными микроорганизмами, а группа ESKAPE-патогенов выделена в качестве наиболее опасных [5].

#### **Формирование антибиотикорезистентности в постковидный период**

Заболевание COVID-19 (U10.9), вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, было объявлено ВОЗ в 2020 году пандемией. COVID-19 может развиваться как асимптоматически, так и характеризоваться тяжелым течением с высоким уровнем смертности, особенно у пожилых пациентов или при определенных сопутствующих заболеваниях [6, 7]. К концу пандемии в октябре 2022 года было зарегистрировано 621 миллион случаев заражения и 6,5 миллиона смертей от COVID-19 [7]. COVID-19 проявляется как мультисистемный воспалительный синдром и сопровождается лихорадкой, миалгией, утомляемостью, кашлем и одышкой. Некоторые варианты течения заболевания затрагивают желудочно-кишечный тракт, что подтверждается появлением кишечных синдромов (потерей аппетита, тошнотой рвотой и диареей) [8]. Исследования показали, что коронавирус может реплицироваться в энтероцитах [9], а вирусная РНК определяется в фекалиях после исчезновения респираторных синдромов [9-11].

Исследования течения COVID-19 показало, что инвазия коронавируса SARS-CoV-2 в кишечник способствует иммунной дисрегуляции и дисбиозу кишечника через вторичные и коинфекции вирусами (риновирус/энтеровирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа), бактериями (*Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*) и грибами (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) [13-17].

В начале пандемии, неопределенность и страх заражения привели к сокращению общего числа амбулаторных пациентов, что привело к сокращению общего количества назначаемых антибиотиков. С апреля по июль 2020 г. аптеки Великобритании фиксировали увеличение потребления большинства антибиотиков, включая клиндамицин, доксициклин, нитрофурантоин и цефалексин, а для других, например, азитромицина, продажи вернулись к допандемическому уровню [16-18]. В большинстве случаев контактными лицами первой линии были врачи первичной медико-санитарной помощи. Поскольку они в значительной степени полагаются на антибиотики в своей повседневной практике (более 81% всех случаев использования антибиотиков в Великобритании), пандемия не стала исключением [20, 21].

Вирусная М-протеаза может быть мишенью фторхинолонов и блокировать размножение вируса, что оправдывает их роль в качестве дополнительной терапии при заболеваниях средней и тяжелой степени [20]. Фторхинолоны могут оказаться полезными в ограниченной окислительной реакции легких путем модуляции пути NO, уменьшения повреждения легких и увеличения выживаемости [16]. Комбинированного противо-

вирусного и модулирующего действия фторхинолонов достаточно, чтобы они вписывались в руководства и рекомендации по лечению COVID-19 [20].

Некоторые исследования показывают, что в течение первых 14 дней после заражения COVID-19 наиболее часто используемыми антибиотиками были коамоксиклав и доксициклин [19, 21]. Другие исследования показывают, что макролиды и цефалоспорины (цефтриаксон) были среди наиболее часто назначаемых антимикробных препаратов при легкой и умеренной инфекции COVID-19, особенно макролиды из-за их противовоспалительных свойств [16, 22]. Увеличение потребления одних и тех же или подобных противомикробных препаратов отмечено во всем мире, как показали многочисленные исследования, проведенные в географически удаленных друг от друга регионах [17, 23]. Одно только это привело к удвоению потребления азитромицина во всем мире [17]. Повышенное потребление азитромицина, цефтриаксона и левофлоксацина было отмечено в отделениях интенсивной терапии еще в апреле 2020 г. [23].

Эмпирическое использование вышеупомянутых антибиотиков в первичной медико-санитарной помощи согласуется с их терапевтическим применением в большинстве больниц и может быть обосновано в качестве меры предосторожности [24]; однако ВОЗ рекомендует использовать антибиотики только в случае подозрения на бактериальную коинфекцию в легких и среднетяжелых случаях COVID [25].

Бактериальная суперинфекция, связанная с COVID, является частой причиной внутрибольничной пневмонии. Рекомендации предлагают лечение антибиотиками широкого спектра действия; а именно цефалоспорины третьего поколения (цефтазидим и цефепим), хинолоны и карбапенемы или по результатам антибиотикограммы культивируемого микроорганизма [26].

#### **Формирование наследуемой антимикробной резистентности**

Присутствие антибиотиков в среде обитания микроорганизмов способствует отбору и размножению устойчивых клонов, но для диссеминации последних в кишечнике необходимо постоянное воздействие высоких доз препаратов, нехарактерных для пищи. Для приобретения устойчивости путём спонтанных мутаций и её закрепления в хромосомном аппарате микроорганизмов также нужны жёсткие триггеры (например, рентген-излучение, химические мутагены). Поэтому развитие устойчивости по адаптивному типу и через аберрации хромосом у «пищевых» микроорганизмов редкое явление, а основным её механизмом признают мутации, обусловленные горизонтальным переносом (трансфером, трансмиссией) генов (ГПГ). При ГПГ микробы обмениваются фрагментами ДНК и приобретают мутации без длительной вертикальной эволюции за счёт внедрения в их геномы мигрирующих генных элементов (плазмид, транспозонов, интегронов, фагов, IS-элементов), в том числе включающих каскадные гены, острова патогенности и гены множественной резистентности (ГМР) [27].

Если рассматривать мутагенные антибактериальные препараты, не имеющие аналогов в живой природе, примером которых являются фторхинолоны, то генетической информации, кодирующей природную резистентность против этих препаратов, не существует

в природе. Источник антибактериальной устойчивости — мутации в генах-мишенях. Из возможных механизмов развития устойчивости для фторхинолонов наиболее актуальны модификация мишеней действия и активное выведение препарата из бактериальной клетки [28]. Важно отметить, что эти механизмы очень редко мобилизуются на плазмиды и другие переносчики генетической информации между бактериями. Как правило, они имеют стационарную хромосомную локализацию, поэтому быстрого распространения устойчивости между различными бактериальными клетками не происходит. Мишенями действия фторхинолоновых препаратов являются два фермента класса топоизомераз в бактериальной клетке — ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV. Эти ферменты выполняют строго определенные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации: ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели. Каждый из этих ферментов состоит из четырех субъединиц; ДНК-гираза — из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены — *gyrA* и *gyrB*); топоизомераза IV — из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены — *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме [32, 33].

Для действия хинолонов необходимо образование тройного комплекса ДНК — фермент — хинолон. Участок полипептидной цепи ДНК-гиразы или топоизомеразы IV, в котором происходит связывание хинолона и фермента, получил название хинолонового кармана.

В механизме действия хинолонов в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов имеются некоторые особенности. Основной мишенью действия хинолонов у грамотрицательных микроорганизмов является ДНК-гираза (топоизомераза IV имеет меньшее значение), у грамположительных — наоборот. Большинство нефторированных и фторированных хинолонов обладают большим сродством к ДНК-гиразе, с чем и связана их преимущественная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Причем, степень аффинности (сродство) к ДНК-гиразе, а значит, и антибактериальная активность против грамотрицательных бактерий у всех препаратов этой группы примерно одинаковая. Однако ряд «новых» фторхинолонов обладают высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, что, вероятно, объясняется их повышенным сродством к топоизомеразе IV. Точного механизма действия выяснить не удастся, так как полученные данные противоречивы. По результатам одних исследований, моксифлоксацин, гемифлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин обладают активностью по отношению к ДНК-гиразе, по результатам других, — к топоизомеразе IV, есть также предположения, что активность их, особенно моксифлоксацина и гемифлоксацина, распространяется на оба фермента [30].

Основой формирования резистентности к хинолонам являются аминокислотные замены на участке между 67 и 106 аминокислотными остатками (особен-

но — в 83 положении) в области хинолонового кармана чувствительных ферментов, приводящие к снижению их аффинности к хинолонам. Возникновение аминокислотных замен связано с мутациями в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE*, а соответствующие области генов *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* называют областями, определяющими устойчивость к хинолонам. Высокий уровень резистентности возникает вследствие сочетания нескольких мутаций в одной клетке. В зависимости от того, в какой точке хинолонового кармана произошла аминокислотная замена, наблюдают выраженное в той или иной степени повышение минимальной подавляющей концентрации (МПК). При некоторых из описанных мутаций МПК повышается в 2-4 раза, при других — более чем в 100 раз. Обычно единичные мутации приводят к незначительному (в 2-4 раза) повышению МПК. Высокий уровень устойчивости обычно связан с двумя и более мутациями в одном или нескольких генах. Основное практическое значение имеют мутации в генах *gyrA* и *parC* [30, 31].

Широко известен феномен индуцирования профагов при воздействии антибиотиков, прежде всего хинолонового ряда. При этом наблюдаемая в ряде случаев стимуляция переноса генов после воздействия фторхинолонов должна рассматриваться как неблагоприятный эффект, а клинические решения, касающиеся выбора антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний, должны учитывать этот потенциальный риск [32, 33].

Кроме того, ряд препаратов, не относящихся к противомикробным, но используемых в схемах лечения COVID-19, также способны индуцировать профаги. Так показано индуцирующее действие парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов в отношении профагов *Bacteroides caccae* и *B. eggerthii* [34].

Профаги, индуцируясь из генома бактерии-хозяина, опосредуют горизонтальный перенос генов с помощью трех известных механизмов: специализированной, генерализованной и латеральной трансдукции. При специализированной трансдукции перенесенный ген является частью фагового генома. В отличие от этого канонического механизма, при генерализованной и латеральной трансдукции переносимый ген изначально кодируется в бактериальной ДНК, которая инкапсулируется в фаговые частицы и впоследствии переносится в другие клетки. В процессе генерализованной трансдукции умеренные фаги могут упаковывать любую бактериальную ДНК (хромосомную или плазмидную) и передавать ее другой бактерии. Частицы-переносчики при таком способе трансдукции образуются, когда ДНК бактериального хозяина упаковывается в головки фага вместо вирусной ДНК. Современное представление о генерализованной трансдукции говорит об ошибочном распознавании терминазой фагов псевдо-*pac* сайтов (гомологи *pac* сайтов) в хромосомной или плазмидной ДНК хозяина и иницируют ее упаковку в капсид. В отличие от своих предшественников, латеральная трансдукция не является результатом ошибок процесса умеренной фаговой инфекции. Напротив, она представляется естественной частью жизненного цикла фага. Ключевым моментом здесь является то, что профаги не следуют типичной литической программе, а осуществляют эксцизию на поздних этапах своего жизненного цикла. В результате возникает способ ге-

номной гипермобильности, при котором бактериальная хромосомная ДНК передается с частотой, по крайней мере, в 1000 раз большей, чем наблюдалось ранее. Таким образом, умеренные фаги могут опосредовать горизонтальный перенос генов антибиотикорезистентности, даже если их геномы не содержат таковых [35-38].

### **Инфекционная компетентность микроорганизмов и множественная лекарственная устойчивость**

Присоединение вторичных и коинфекций способствует проявлениям «инфекционной компетентности», а именно склонности к вирулентности и повышенной устойчивости к антибиотикам микробиома кишечника за счет появления факторов вирулентности у индигенной и комменсальной микрофлоры [39].

Факторы вирулентности такие как структуры клеточной поверхности, адгезины, сидерофоры, эндо- и экзотоксины, позволяют патогенам претерпевать быстрые адаптивные сдвиги, вторгаться и колонизировать биотопы, включая кишечник, а также уклоняться от врожденных и адаптивных иммунных механизмов хозяина, что приводит к воспалению и клиническим проявлениям болезни. Еще одним фактором, способствующим колонизации слизистой кишечника патогенами посредством предотвращения эффективного лечения, является устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) [40].

Устойчивость к противомикробным препаратам не является фактором вирулентности, но имеет общие характеристики с ними [41]:

- УПП необходима для выживания патогенов в благоприятных условиях [42];
- УПП может передаваться между видами путем горизонтального переноса генов [43];
- УПП и факторы вирулентности используют сходные системы, например, изменения клеточной стенки, эффлюксные насосы, порины и двухкомпонентные системы для активации или подавления экспрессии различных генов [44].

Таким образом, в ответ на защитные механизмы хозяина и другие факторы воздействия на микроорганизмы, то есть антибиотики, дезинфектанты и прочие, микроорганизмы могут изменить свою «инфекционную компетентность». «Инфекционная компетентность» определяется как способность микроорганизмов постоянно адаптироваться и развиваться, используя механизмы факторов вирулентности и УПП, что приводит к увеличению выживаемости, инвазии или роста. Важно отметить, что сочетание факторов, обусловленных хозяином, т. е. эффектов, опосредованных иммунной системой и антимикробными пептидами, и агрессивных факторов, например, кислой среды, нарушение целостности слизистой оболочки, конкуренции в кишечнике с другими таксонами, может временно давать селективное преимущество патогенным микроорганизмам [45,46]. Это может отражаться на всем микробиоме кишечника, возможно, изменяя «инфекционную компетентность» эндогенных таксонов и впоследствии приводя к возникновению сообществ с доминированием патобионтов.

Формирование и распространение множественной лекарственной устойчивости к антибиотикам последнего поколения стали довольно частым явлением. Этому способствуют медленные темпы разработки

лекарств и отсутствие эффективных систем надзора за резистоматами (совокупность генов антибиотикорезистентности у микроорганизмов). Современный уровень молекулярно-генетических методов исследований позволяет организовать эпидемиологический надзор за распространением антибиотикорезистентности. Необходимость внедрения системы глобального надзора за распространением антибиотикорезистентности очевидна [47].

Поскольку большинство патогенов становятся устойчивыми к большинству обычных антибиотиков, надзор за генами устойчивости к антибиотикам (ГУА) является важным шагом в мониторинге распространения устойчивости к антибиотикам и ее возникновения. ГУА можно определить с помощью различных методов, таких как микрочипы, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и полногеномное секвенирование (ПГС).

Преимуществом полногеномного секвенирования является достаточный набор данных о ГУА микроорганизма, но в качестве значимого ограничения отмечается необходимость выделять чистые культуры бактерий, так как большинство микроорганизмов не культивируются в лабораторных условиях [48]. Поэтому использование метагеномики с технологией секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), минуя стадию культивирования позволит провести идентификацию всех жизнеспособных или нежизнеспособных микробов, включая некультивируемые. Таким образом, как один из высокоэффективных и затратных методов эпидемиологического надзора за распространением антибиотикорезистентности является NGS с последующей биоинформатической обработкой данных с возможностью оценить уровень и распространенность ГУА в микробиоме человека. Появляется возможность выявлять новые ГУА и пополнять соответствующие базы данных [49,50].

Пример обработки результатов NGS с помощью программы PathoFact [46] для оценки «инфекционной компетентности» кишечного микробиома представил коллектив авторов в публикации De Nies, L. [51]. Авторы отметили незначительные изменения таксономических и функциональных профилей микробиома кишечника у пациентов с COVID-19. В основной группе и группе сравнения отмечались схожие показатели альфа- и бета-разнообразия при увеличении численности штаммов AM10 47 (фила *Firmicutes*), *Prevotella sp.* CAG 520, *Prevotella stercorea* и *Roseburia sp.* CAG 471 в группе COVID-19 и снижении CAG 145 (фила *Firmicutes*), *Roseburia faecis* и *Turicibacter sanguinis*. У пациентов с COVID-19 были определены факторы вирулентности, связанные с экспрессией генов *Acidaminococcaceae*, *Erysipelatoclostridiaceae* и *Erysipelotrichaceae*. Было отмечено, что вместе с ростом резистентности этих таксонов к макролидам, линкозамидам стрептограминам и бета-лактаманной устойчивости увеличивалась выраженность факторов вирулентности кишечного микробиома.

Горизонтальный перенос генов известный как обмен генетическим материалом между бактериями одного поколения и наследственность переданных последовательностей, известной как вертикальный перенос генов влияют на генетическое разнообразие бактериальной популяции и траектории эволюции [47]. Значимым фактором рекомбинации и распространения

множественной лекарственной устойчивости является горизонтальный перенос мобильных генетических элементов (МГЭ). МГЭ включают в себя плазмиды, бактериофаги, геномные острова, транспозоны, интегроны, инсерционные последовательности, интегративные и конъюгативные элементы (ИКЭ) и крошечные мобильные элементы с инвертированными повторениями [52]. Мобильные генетические элементы, такие как интегроны, могут иметь решающее значение для передачи ГУА через микробные организмы в их окружении. Интегроны могут извлекать ГУА из своего окружения и впоследствии включать их в свои генные кассеты посредством локально-специфической рекомбинации [53, 54]. Генетические элементы, известные как интегроны, обладают системой рекомбинации, специфичной для местоположения, которая позволяет им приобретать, экспрессировать и переносить определенные фрагменты ДНК, известные как генные кассеты [55].

В исследовании Kang Y, с соавт. [56] исследовали резистом кишечного биотопа пациентов которые проходили лечение COVID-19 без приема антибиотиков (COVID-19 (abx-)) и пациентов, которые принимали антибиотики при лечении COVID-19 (COVID-19 (abx+)), а также исследовалась группа пациентов, которые использовали антибиотики при лечении внебольничной пневмонии не ассоциированную с COVID-19 (PC (abx+)). В группах COVID-19 (abx+) и PC (abx+) отмечалось, что среднее значение генов устойчивости к антибиотикам в 4,77 и 5,08 раза выше, чем в группе сравнения соответственно. Кроме того, различия между группой сравнения и группой COVID-19 (abx+) были значительно выше, чем различия между группой сравнения и группой PC (abx+). Исследование показало, что лечение антибиотиками привело к значительному увеличению содержания ГУА во флоре кишечника пациентов с COVID-19 и заметно изменило состав профилей ГУА. Групповые сравнения пар значений различий Брея-Кертиса показали, что различие между группой сравнения и группой COVID-19 (abx+) было значительно выше, чем различие между группой сравнения и группой COVID-19 (abx-). Гены *mexF*, *mexD*, *OXA\_209*, главного транспортера суперсемейства фацилитаторов, и гены главного транспортера-фацилитатора семейства *EmrB\_QacA* были дискриминативными подтипами ГУА для группы COVID-19 (abx+). *IS621*, *qacEdelta*, транспозаза и *ISCR* были значительно увеличены в группе COVID-19 (abx+); они внесли большой вклад в объяснение различий в относительной распространенности типов ГУА.

В публикации Su Q с соавторами [57] проведено метагеномное профилирование резистома в микробиоте кишечника у 142 пациентов с COVID-19 в динамике от постановки диагноза до 6 месяцев после выведения вируса. У пациентов с COVID-19, ранее не получавших антибиотики, наблюдалось увеличение количества и типов, а также более высокая распространенность ГУА по сравнению с контрольной группой, не болевшей COVID-19, на исходном уровне. Расширение резистома в основном было обусловлено генами тетрациклина, ванкомицина и множественной лекарственной устойчивости и сохранялось в течение как минимум 6 месяцев после ликвидации SARS-CoV-2. У пациентов с расширенным резистомом наблюдалась повышенная

распространенность *Klebsiella* spp. и состояние после COVID-19 (U09.9, МКБ 10). Лечение антибиотиками привело к дальнейшему увеличению количества ГУА, в то время как пероральные пробиотики (синбиотическая формула, SIM01) значительно сократили резервуар ГУА в микробиоте кишечника пациентов с COVID-19 во время острой инфекции и фазы выздоровления.

Биоинформатический анализ ГУА общих для нескольких видов микроорганизмов предполагает, что 48 видов семейства *Enterobacteriaceae* могут быть потенциальными хозяевами 97 подтипов ГУА. Среди них *E. coli* содержала максимальное количество МГЭ, 60% из которых были ГУА. Исследование резистентности *Enterobacteriaceae* к противомикробным препаратам у здоровых людей, и амбулаторных пациентов, как и пациентов находящихся в стационарах в период пандемии COVID-19, что *E. coli* в большинстве случаев были репрезентативными носителями резистентности во всех трех группах [58]. В группе стационарных пациентов во время пандемии COVID-19 у *E. coli* формировалась устойчивость к аминогликозидам, сульфонамиду и касугамицину. Авторы полагают, что это может означать появление кишечной палочки с большим количеством ГУА. Учитывая, что *E. coli* может одновременно инфицировать пациентов с COVID-19 [59], распространенность ГУА вызывает особую озабоченность.

Антибиотикорезистентность *E. coli* маркер антимикробной резистентности кишечной микрофлоры человека

В работе Сужаевой Л.В. с соавт. [60] исследовалась устойчивость *E. coli* к β-лактамам антибиотикам. Дисконфузионным методом была определена чувствительность к β-лактамам у 511 штаммов *E. coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей (от 1 мес до 17 лет), проживающих в Санкт-Петербурге. Гены β-лактамаз различных молекулярных классов (*TEM*, *OXA*, *SHV*, *CTX-M*, *AmpC*) выявляли методом ПЦР с электрофоретической детекцией со специфическими праймерами. Доля штаммов *E. coli*, резистентных к аминопенициллинам, составила 29,6 %, к цефалоспорином III–IV поколения - 11,2 %, карбапенемам - 0%. У штаммов, устойчивых к β-лактамам, были выявлены гены β-лактамаз следующих молекулярных классов: *TEM* - 76,8 %, *OXA* - 8,6 %, *SHV* - 9,9 %, *CTX-M* - 33,1 %, *AmpC* - 0,7 %. У 73,8 % штаммов, резистентных к цефалоспорином III–IV поколения, обнаружено сочетание присутствия генов β-лактамаз различных классов, при этом 42% сочетаний представлены комбинацией 3 генов (*CTX-M+TEM+SHV* или *CTX-M+TEM+OXA*). Исследование показало, что каждый 4-й ребенок является носителем в микробиоте кишечника устойчивых к β-лактамам штаммов *E. coli*, основной механизм резистентности которых к данной группе препаратов связан с продукцией β-лактамаз молекулярных классов *TEM* и *CTX-M*.

Имеет также значение, в каких генах происходят мутации и какие ферменты ингибируются антибактериальными препаратами. Если у *E. coli* происходит замена аминокислотных остатков субъединицы *gyrA* (фермента ДНК-гиразы) в 81 положении хинолонового кармана, то МПК всех фторхинолонов увеличивается в 8 раз, если в 83 положении той же субъединицы — в 32 раза, а если имеет место сочетание мутаций в 83 и 87 положениях *gyrA* и в 80 положении *parC*, МПК повышается более чем в 4000 раз. Для пневмококка характерно такое же ступенчатое повышение устой-

чивости в зависимости от количества мутаций в генах, кодирующих аминокислотную цепочку хинолонового кармана, но различие состоит в том, что минимальные изменения МПК начинаются при мутациях в генах *parC* и *parE*, то есть кодирующих аминокислотную последовательность топоизомеразы IV. Это имеет важное практическое значение, поскольку «старые» и «новые» фторхинолоны обладают разной активностью по отношению к топоизомеразе IV. Следовательно, при формировании устойчивости грамотрицательных бактерий к «старым» фторхинолонам не имеет смысла назначать «новые» препараты этой группы, поскольку их действие на ДНК-гиразу не превышает таковое у «старых», а для грамотрицательной флоры имеет значение именно воздействие хинолонов на ДНК-гиразу. При возникновении же устойчивости «старых» фторхинолонов к грамположительным микроорганизмам обоснованным является назначение «новых» фторхинолонов, поскольку здесь доминирует ингибирование топоизомеразы IV, по отношению к которой у «новых» фторхинолонов выраженная активность, в отличие от «старых» [29].

В исследовании Liu H с соавторами [61] был обнаружен новый вариант гена мобилизованной устойчивости к колистину (*mcr-1*), названный *mcr-1.9*, который был идентифицирован в устойчивом к колистину энтеротоксигенном штамме *E. coli* (ETEC) в результате клинического случая диареи. Ген *mcr-1.9* отличается от *mcr-1* в положении 1036 за счет однонуклеотидного полиморфизма (G→A), в результате которого в последовательности белка *MCR-1* остаток аспарагиновой кислоты заменяется остатком аспарагина (*Asp346*→*Asn*). Тестирование чувствительности к противомикробным препаратам показало, что штамм ETEC, несущий *mcr-1.9*, устойчив к колистину при минимальной ингибирующей концентрации 4 мкг/мл. Эксперименты по профилированию плазмид и конъюгации также позволяют предположить, что вариант *mcr-1.9* может быть успешно перенесен в штамм *E. coli* J53, что указывает на то, что ген расположен на переносимой плазмиде. Биоинформатический анализ данных, полученных в результате секвенирования генома, показывает, что ген *mcr-1.9* расположен на плазмиде длиной 64 005 п.н., получившей название *pEC26*. Было обнаружено, что эта плаزمид имеет высокое сходство с плазмидами типа *Incl2*, несущими *mcr-1*, *pWF-5-19C* (99 % идентичности и 99% покрытия) и *pmcr1-Incl2* (99 % идентичности и 98% покрытия). ETEC, содержащий *mcr-1.9*, также демонстрирует множественную лекарственную устойчивость к девяти классам антибиотиков и содержит несколько генов вирулентности и устойчивости к противомикробным препаратам, о которых свидетельствует анализ последовательности генома. Отчет, представленный в этом исследовании, является первым, в котором выявлен новый вариант *mcr-1* в ETEC, выделенном из образца фекалий человека, что вызывает беспокойство по поводу существования большого количества таких вариантов во флоре кишечника человека. Поэтому мы считаем, что задача по выявлению новых вариантов *mcr-1* в биотопах кишечника человека имеет первостепенное значение и необходимо принять меры по контролю распространения *mcr-1* и его вариантов в микрофлоре кишечника человека [62].

После эпохи изобилия антибиотиков есть риск роста числа штаммов, устойчивых к широкому спектру антибиотиков, с возможностью унаследования данных свойств микроорганизмами и передачи их следующим поколениям микроорганизмов. Генетическая гибкость и адаптивность *E. coli* к постоянно меняющимся условиям окружающей среды позволяют приобретать большое количество механизмов устойчивости к противомикробным препаратам. Комменсальные штаммы *E. coli*, являющиеся универсальными обитателями нижних отделов кишечника, также неоднократно подвергаются воздействию антимикробных препаратов в течение жизни своего хозяина. Как следствие, комменсальные штаммы приобретают соответствующие гены устойчивости и/или развивают устойчивые мутанты, чтобы выжить и поддерживать микробный гомеостаз в нижних отделах кишечника. Таким образом, комменсальные штаммы *E. coli* рассматриваются как индикаторы микробной нагрузки на своих хозяев. Динамика, развитие и пути эволюции резистентности в популяциях *E. coli* различаются в зависимости от хозяев, механизмов резистентности и используемых классов противомикробных препаратов. Наиболее частыми инструментами *E. coli* против различных противомикробных препаратов являются эффлюксные насосы и механизмы мобильной устойчивости, переносимые плазмидами и/или другими переносимыми элементами. Появление гибридных плазмид (как резистентных, так и вирулентных) среди *E. coli* вызывает дополнительную озабоченность. Сосуществование и совместный перенос этих «плохих генов» в этом огромном и наиболее универсальном отсеке *in vivo* может представлять собой повышенный риск для здоровья населения в будущем. Значимость комменсальной *E. coli* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), по-видимому, наиболее высока в животноводстве, поскольку она выступает в качестве резервуара для внутри- и межвидового обмена и источника распространения детерминант МЛУ-детерминант через зараженную пищу к людям [63].

Повышение уровня УПП было зарегистрировано у *E. coli*, вызывающей диарею путешественников, особенно к цефалоспорином третьего поколения. Диарея кишечника палочка (DEC) может выступать в качестве резервуара для обмена генами AMR между бактериями, живущими в кишечнике человека, позволяя им выживать и процветать под избирательным давлением лечения антибиотиками. Секвенирование выявило по два DEC, содержащих *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, на каждого пациента, все с разными типами последовательностей (ST) и принадлежащими пяти различным патотипам. Две плазмиды, кодирующие *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, связанные с пациентом В, были разными, хотя плазмиды, кодирующая *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, выделенная из 788309 (IncFIB), демонстрировала высокое нуклеотидное сходство с выделенной плазмидой, кодирующей *bla*<sub>CTX-M-15</sub> от 899037 (пациент А). Из четырех изолятов, в которых хромосомно кодировался *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, два изолята (899091 и 542099) имели один и тот же сайт вставки. Сайт вставки *bla*<sub>CTX-M-15</sub> в изоляте 623214 был описан ранее, тогда как сайт *bla*<sub>CTX-M-15</sub> 542093 был уникальным для данного исследования. Анализ данных секвенирования Nanopore позволяет охарактеризовать геномную архитектуру мобильных



генетических элементов, кодирующих детерминанты AMR [64].

В исследовании Смирновой С.С., с соавторами [65] изучены детерминанты резистентности энтерококков и *E. coli*, выделенных у рожениц с нормальным течением послеродового периода. Проведено бактериологическое обследование клинически здоровых родильниц на 3–4-е сутки послеродового периода, из цервикального канала выделено 62 культуры микроорганизмов, в том числе 34 (54,9 %) - *Enterococcus faecalis*; 158 (35,5 %) - *E. coli*. Фенотипический профиль антимикробной резистентности культур изучали методом микроразведений в бульоне («Multiskan FC»), генотипический - методом высокопроизводительного секвенирования («NextSeq2000»). Изоляты *E. faecalis* относились к 14 сиквенс-типам, ведущими из которых были ST16 (4; 11,7 %) и ST287 (3; 8,8 %). Фенотипически проявляли резистентность к аминогликозидам - 3 изолята, фторхинолонам - 2, аминогликозидам и фторхинолонам - 2. При генотипическом исследовании в структуре генома всех исследованных изолятов *E. faecalis* были выявлены гены резистентности к макролидам, тетрациклином, аминогликозидам и фениколам: *Isa(A)* (97,1 %), *tet(M)* (73,5 %), *erm(B)* (41,2 %), *aph(3')-III* (32,4 %) и *ant(6)-Ia* (20,6 %). Два штамма *E. faecalis* содержали ген *blaOXA-10* (резистентность к бета-лактамам). 26 (76,5 %) исследованных штаммов содержали два и более генов резистентности в различных комбинациях.

Склонность представителей рода *Enterococcus* иметь естественный высокий уровень резистентности к цефалоспорином, частично обусловленный экспрессией низкоаффинных пенициллин-связывающих белков (РВР), особенно РВР5 [66]. Кроме того, естественная устойчивость может также проявляться в виде спонтанной генетической мутации, обеспечивающей устойчивость организма, который обычно чувствителен к определенному агенту. Например, было показано, что *E. coli* приобретает устойчивость к хинолонам посредством мутаций в определяющих устойчивость к хинолонам областях генов *gyrA* и *parC* [29].

Энтерококки обладают внутренней устойчивостью ко многим группам противомикробных препаратов. Эти бактерии колонизируют молочные и мясные продукты и интегрируют автохтонную микробиоту желудочно-кишечного тракта млекопитающих. В последние десятилетия сообщалось об обнаружении генотипа *vanA* у *E. faecium* от животных и продуктов питания животного происхождения. Устойчивый к ванкомицину *E. faecium* стал распространенным внутрибольничным патогеном. Госпитализированных пациентов часто лечат противомикробными препаратами широкого спектра действия, что приводит к увеличению присутствия ванкомицин-резистентных энтерококков VanA или VanB в желудочно-кишечном тракте пациентов и риску инвазивных инфекций. У человека *E. faecium* является основным резервуаром фенотипов VanA и VanB. Приобретение высокого уровня устойчивости к аминогликозидам является серьезной терапевтической проблемой для пациентов с тяжелыми инфекциями, поскольку оно сводит на нет синергический эффект между аминогликозидами и агентом, активным на клеточной стенке. Ген *aac(6)-Ie-aph(2'')-Ia* широко распростра-

нен у *E. faecalis* и обнаружен в штаммах человеческого происхождения и в продуктах питания животного происхождения. Фермент AAC(6)-Ie-APH(2'')-Ia придает устойчивость к доступным аминогликозидам, за исключением стрептомицина. В связи с быстрым распространением этой генетической детерминанты было рассмотрено влияние ее горизонтального переноса у энтерококков, выделенных из различных источников. Так, в частности, широкое использование антибиотиков у сельскохозяйственных животных способствует увеличению числа штаммов бактерий устойчивых к антибиотикам, которые могут передаваться человеку через контаминированное мясо. В настоящее время пробиотики, в том числе содержащие энтерококки, становятся одной из перспективных альтернатив антибиотикам в животноводстве, при этом разработчики бактериальных препаратов и ветеринарные врачи не принимают во внимание высокий уровень устойчивости энтерококков к ванкомицину и гентамицину. Следовательно, необходимо учитывать распространение *vanA* *E. faecium* и резистентных к гентамицину штаммов *E. faecalis*, выделенных из различных источников окружающей среды, а также учитывать потенциальную возможность горизонтального переноса этих детерминант устойчивости к другим видам бактерий [66].

В ряде работ отмечена устойчивость *E. coli* и *S. aureus* [67 - 69] к азитромицину. Учитывая, что до того, как резко возросло его применение, уже существовало как минимум 30 % частых видов бактерий, устойчивых к азитромицину, считается, что повод для беспокойства реален [70].

В работе Сужаевой Л.В. [71] исследовалась распространенность носительства *Staphylococcus aureus* и MRSA в микробиоте кишечника детей и взрослых жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 1 месяца до 69 лет. В пробах фекалий от детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет *S. aureus* был выявлен в 53,7 % случаев, чем в пробах от взрослых (15,4 %). Количество *S. aureus* в большинстве случаев (91,4 %) соответствовало  $10^2$ – $10^5$  КОЕ/г. MRSA был выявлен в 8,1 % проб от детей, что значимо чаще ( $\chi^2 = 7,126$ ;  $p = 0,008$ ) чем в пробах от взрослых (1,7 %). К эритромицину были резистентны 13,8 % штаммов от детей и 2,3 % штаммов от взрослых ( $\chi^2 = 14,673$ ;  $p < 0,001$ ). Среди исследуемых MRSA 53,8 % штаммов были устойчивы к антибиотикам из класса макролидов. Отмечается, что в настоящее время каждый второй ребенок и каждый шестой взрослый в Санкт-Петербурге являются носителями в микробиоте кишечника *Staphylococcus aureus*. Носителями MRSA являются 8,1 % (95 % ДИ: 4,5–14,3%) детей и 1,7 % (95 % ДИ: 0,6–4,9 %) взрослых. Половина штаммов MRSA резистентны к антимикробным препаратам из класса макролидов.

В следующем исследовании [72] сравнивали выделенные от свиней изоляты LA-MRSA ST5 с клиническими изолятами MRSA ST5, полученными от людей, на предмет чувствительности к противомикробным препаратам, определяемых методами микроразведений и полногеномного секвенирования с последующим биоинформатическим анализом для идентификации элементов ГУА. Изоляты LA-MRSA ST5, выделенные от свиней, проявляли фенотипическую устойчивость к меньшему количеству антибиотиков, чем клини-

ческие изоляты MRSA ST5, полученные от людей не контактировавших со свиньями. В каждой подгруппе присутствовали отдельные геномные элементы ГУА с небольшим перекрытием общих генов ГУА между полученными от свиней штаммами LA-MRSA ST5 и клиническими изолятами MRSA ST5. Результаты, представленные в работе Нау SJ с соавторами [72], показывают, что фенотипическая чувствительность к противомикробным препаратам и генотипические детерминанты УПП, у полученных от свиней LA-MRSA ST5 и клинических изолятов MRSA ST5 различны.

В диссертационной работе Боровковой Е.А. [73], (2021 год) при исследовании видового разнообразия лактобацилл кишечника у 159 жителей Северо-Кавказского федерального округа разных возрастных групп, не принимавших коммерческие пробиотики и антибиотики в течение двух месяцев до забора кала были выявлены детерминанты устойчивости к антибиотикам *L.plantarum* 83–18, которые были локализованы как на хромосоме, так и на трёх плазидах. Выявленные последовательности *ddl* F-типа, *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* и *aac(6')* в геномах *L.paracasei* 347–16 и *L.plantarum* №№ 123–17, 83–18 согласовались с фенотипической резистентностью к ванкомицину, ципрофлоксацину и гентамицину. Обнаружение гена, кодирующего пептид TetP, у штаммов *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18 не соотносилось с фенотипической чувствительностью к тетрациклину. Фенотипическая чувствительность анализируемых штаммов *L.paracasei* 347–16, *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18 к ампициллину, эритромицину и клиндамицину не была связана с наличием генетических детерминант антибиотикорезистентности к β-лактамам, макролидам и линкозамидам. В целом выявленные в геномах *L.paracasei* 347–16, *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18 детерминанты устойчивости к антибиотикам являлись характерными для лактобацилл и не были ассоциированы с мобильными генетическими элементами.

В работе Анисимовой Е.А., [74] проверили возможность передачи генов антибиотикорезистентности от лактобацилл бактериям кишечной микробиоты мышей, которым в течение двух недель вводили *рег ос* смесь из четырех штаммов-доноров генов антибиотикорезистентности:

*L. fermentum* 5-1, *L. plantarum* AG1, *L. paracasei* E1 и *L. plantarum* Act-2. Показали, что введение мышам лактобацилл-доноров генов *ermB*, *vanX*, *aadE*, *parC* и *blaTEM* не приводило к повышению уровня устойчивости к эритромицину, ванкомицину, стрептомицину, фторхинолонам и цефалоспорином у представителей кишечной микробиоты и распространению соответствующих генетических детерминант.

Эффект от поступления в ЖКТ мышей с коктейлем из лактобацилл плазмидных генов *tetM* заключался в увеличении МПК тетрациклина для культивируемой части фекальной микрофлоры в 16 раз и возрастании содержания гена *tetM*, которое, в свою очередь, не было связано с размножением лактобацилл-доноров, а вызвано распространением гена *tetM* в кишечном микробиоме. Среди четырех использованных в данном эксперименте штаммов лактобацилл только *L. fermentum* 5-1 содержал ген *tetM*, следовательно, явился источником распространения устойчивости к тетрациклину.

Перечисленные выше факты имеют особое значение для пациентов, у которых снижена барьерная функция слизистой кишечника, в частности, у пациентов после химиотерапии, с сахарным диабетом и ослабленным иммунитетом, при наличии таких факторов риска, как протезирование клапанов сердца, стоматологические процедуры или кариес. У данных пациентов лактобациллы могут вызвать редкие заболевания, такие как эндокардит, бактериемию и другие инфекции [75].

**Заключение.** Таким образом, микробиота кишечника является естественным резервуаром генов устойчивости к противомикробным препаратам, что на фоне нерациональной антибиотикотерапии в период пандемии COVID-19, повышает вероятность формирования ESKAPE-патогенов индигенного происхождения с множественной лекарственной устойчивостью, что в случае последующей госпитализации может служить дополнительным риск-фактором развития ИСМП.

Проводя оценку факторов, влияющих на антимикробную устойчивость микроорганизмов индигенной флоры, следует учитывать особенности биотопа кишечника, а именно пристеночной (мукозальной) и просветной (люминальной) микрофлоры, которые у здоровых людей имеют различные микробные экосистемы, значительно отличающиеся друг от друга по микробному разнообразию. В фекалиях преобладает просветная микрофлора, которая является наиболее изменчивой и чувствительной к различным экзогенным воздействиям. Профиль антибиотикорезистентности пристеночной микробиоты у больных перенесших COVID-19 отсутствуют в доступной рецензируемой литературе, что определяется трудоемкостью ее анализа в рутинной клинической практике.

#### Список сокращений:

ГМР - гены множественной резистентности  
ГПГ - горизонтальный переносом генов  
ГУА – гены устойчивые к антибиотикам  
ИСМП – инфекции связанные с оказанием медицинской помощи  
ИКЭ - интегративные и конъюгативные элементы  
МГЭ - мобильные генетические элементы  
МПК – минимальная подавляющая концентрация  
ПГС – полногеномное секвенирование  
УПП - устойчивость к противомикробным препаратам  
MRSA – метилен-резистентный золотистый стафилококк  
NGS – Next-generation sequencing (секвенирование следующего поколения)

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 3, 6, 8 – 16, 18 – 21, 23 – 29, 32, 34 – 50, 52 – 63, 65 – 68, 70 – 74, 76, 79 см. REFERENCES)

1. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Алешкин А.В. и др. Микробиоценозы и здоровье человека. ООО "Издательство "Династия". М.: 2015.
2. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тягт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ*. 2017; 17: 1244-1247.
4. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. *РМЖ*. 2018; 2(11): 96-99.

5. Ярец Ю.И. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фено- и генотипических маркеров и возможность их практического применения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022; 20; 4: 400-413. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413>
7. Митрохин С.Д., Миронов А. Ю., Алёшкин А. В. «Конец эры антибиотиков» - миф или реальность: что показала прошедшая пандемия COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(1): 29-39. DOI 10.17816/EID623450
17. Петрова Л.В., Миронов А.Ю., Гусаров В.Г. Видовой спектр микроорганизмов, выделенных у пациентов госпиталя COVID-19 многопрофильного федерального медицинского учреждения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021; 26(6): 270-82. DOI 10.17816/EID109205
22. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на данный коронавирус. *Медицинский алфавит*. 2020; 2: 6-13. DOI 10.33667/2078-5631-2020-2-6-13
30. Шевелёва С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья). *Гигиена и санитария*. 2018; 97(4): 342-354. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354>
31. Марцулевич М.В. Соколова Т.Н. Генетические механизмы устойчивости бактерий к ципрофлоксацину (Литературный обзор). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2023; 21(6): 531-5
33. Миронов А. Ю., Шепелин И.А. Генетика микробов. – М.: ООО «Эпидбиомед-диагностика», 2024. ISBN 978-5-6044247-2-8.
51. Потехина Н.Н., Рахманов Р.С., Пискарев Ю.Г., Гришин Д.Б., Орлов Е.В. Организация эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью возбудителей гнойно-септической инфекции в условиях поликлиники. *ЗНУСО*. 2014; 11(260).
64. Сужаева Л.В. Егорова С.А. Молекулярные классы В-лактамаз у штаммов *E. coli*, выделенных из микробиоты кишечника. Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2023 : сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2023 года. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. EDN WOIRNU.
69. Смирнова С. С., Михайлова Ю. В., Беломестнов С. Р. Характеристика резистентности штаммов энтерококков, выделенных у пациентов перинатального центра. Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2023 : сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2023 года. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. EDN EITHYL
75. Сужаева, Л. В., Войтенкова Е. В. Метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* в микробиоте кишечника. Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения": Сборник тезисов конференции, Москва, 01–03 ноября 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022. EDN UPRMYQ.
77. Боровкова Е. А. Использование аутопробиотикотерапии для коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Автореф. дис. канд. биол. наук*, 2021; Ставрополь.
78. Анисимова, Е. А. Яруллина Д. Р. Оценка вклада лактобацилл в распространение генов антибиотикорезистентности среди бактерий кишечной микробиоты. Инновационные решения актуальных вопросов биологической и токсикологической безопасности: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 23–24 ноября 2023 года. Казань, 2023. EDN GPERDM.
- ideas about species composition, functions and research methods. *RMZH*. 2017;17:1244-1247. (in Russian)
3. Qin J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010, 4; 464 (7285): 59-65.
4. Usenko D.V. Antibiotic-induced changes in the gastrointestinal tract microbiome and their correction. *RMZh*. 2017; 17: 1244-1247. (in Russian)
5. Yarets YU. I. Pathogenic potential of ESKAPE group bacteria isolated from wounds: characteristics of pheno- and genotypic markers and the possibility of their practical application. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2022; 20; 4: 400-413. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413> (in Russian)
6. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022; 375: 1122–7.
7. Mitrokhin S.D., Mironov A.YU., Aleshkin A.V. "The End of the Antibiotic Era" - Myth or Reality: What the Past COVID-19 Pandemic Has Shown. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni*. 2024; 29(1): 29-39. DOI 10.17816/EID623450. (in Russian)
8. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed 10 Sept 2022.
9. Fischer A, et al. Long COVID symptomatology after 12 months and its impact on quality of life according to initial coronavirus disease 2019 disease severity. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9: ofac397.
10. Wu Y, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 434–5.
11. Chen Y, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2022; 71: 222–5.
12. Yeoh YK, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70: 698–706.
13. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020; 323: 2085–6.
14. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81: 266–75.
15. Garcia-Vidal C, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27: 83–8.
16. Rutsaert L, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care*. 2020; 10: 71.
17. Petrova L.V., Mironov A.YU., Gusev V.G. Species spectrum of microorganisms isolated from patients of the COVID-19 hospital of a multidisciplinary federal medical institution. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni*. 2021; 26(6): 270-82 - DOI 10.17816/EID109205. (in Russian)
18. Buehrle D.J.; Nguyen M.H.; Wagener M.M.; Clancy C.J. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. *Open Forum Infect. Dis*. 2020; 7: ofaa575.
19. Armitage R.; Nellums L.B. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *Lancet Infect. Dis*. 2021; 21: e144.
20. Alzueta N., Echeverría A., García P., Sanz L., Gil-Setas A., Beristain X. et al. Impact of COVID-19 Pandemic in Antibiotic Consumption in Navarre (Spain): An Interrupted Time Series Analysis. *Antibiotics* 2023; 12: 318.
21. Zhu, N.; Aylin, P.; Rawson, T.; Gilchrist, M.; Majeed, A.; Holmes, A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin. Microbiol. Infect*. 2021; 27: 762–768.
22. Nikiforov V.V., Suranova T. G., Mironov A. YU. Pandemiya koronavirusnoy infektsii COVID-19. Algoritm of actions of medical workers of a polyclinic when identifying a patient with suspected coronavirus. *Meditsinskiy alfavit*. 2020; 2: 6-13.– DOI 10.33667/2078-5631-2020-2-6-13 (in Russian)
23. Karampela, I.; Dalamaga, M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin. Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Arch. Med. Res*. 2020; 51: 741–742.
24. Rizvi, S.G.; Ahammad, S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci. Total Environ*. 2022; 807: 150873.
25. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad. Med. J*. 2021; 97: 312–320.
26. Nestler M.J., Godbout E., Lee K., Kim, J., Noda A.J., Taylor P. et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an

## REFERENCES

1. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Karaulov A.V., Voropaeva E.A., Afanas'ev M.S., Aleshkin A.V. et al. Microbiocenoses and human health. *OOO "Izdatel'stvo "Dinastiya"*. М.: 2015. 548 s. (in Russian)
2. Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.YU., Tyaht A.V., Perfil'ev A.V., Drapkina O.M. et al. Intestinal microbiota: modern

- academic medical center. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2021; 42: 915–916.
27. Bendala Estrada A.D., Calderón Parra J., Fernández Carracedo E., Muñio Míguez A., Ramos Martínez A., Muñez Rubio E. et al. Inadequate use of antibiotics in the COVID-19 era: Effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21: 1144.
28. World Health Organization. COVID-19 Clinical Management: Living Guidance, 25 January 2021; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
29. Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A. Bacterial coinfections in COVID-19: An underestimated adversary. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2020; 56: 359–364.
30. Shevelova S.A. Antibiotic-resistant microorganisms in food as a hygienic problem (review article). *Gigiyena i sanitariya.* 2018; 97(4): 342-354. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354> (in Russian)
31. Martsulevich, M.V. Sokolova T.N. Genetic mechanisms of bacterial resistance to ciprofloxacin (Literature review) *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2023; 21(6): 531-5 (in Russian)
32. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *J Med Microbiol.* 2017; 66(5): 551-559. doi: 10.1099/jmm.0.000475
33. Mironov A. YU., Shepelin I.A. Genetics of microbes. M.: OOO «Epid-biomed-diagnostika», 2024. ISBN 978-5-6044247-2-8. (in Russian)
34. Rodríguez-Martínez JM, Machuca J, Cano ME, Calvo J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. *Drug Resist Updat.* 2016; 29: 13-29. doi: 10.1016/j.drup.2016.09.001
35. Shaheen A, Tariq A, Iqbal M, Mirza O, Haque A, Walz T, Rahman M. Mutational Diversity in the Quinolone Resistance-Determining Regions of TypeII Topoisomerases of Salmonella Serovars. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(12): 1455. doi: 10.3390/antibiotics10121455.
36. Zhang X., McDaniel A.D., Wolf, L.E., Keusch, G.T., Waldor, M. K., & Acheson, D.W. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *The Journal of infectious diseases.* 2000; 181(2): 664–670. <https://doi.org/10.1086/315239>
37. Bearson B.L., & Brunelle B.W. Fluoroquinolone induction of phage-mediated gene transfer in multidrug-resistant Salmonella. *International journal of antimicrobial agents.* 2015; 46(2): 201–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.008>
38. Sutcliffe SG, Shamash M, Hynes AP, Maurice CF. Common Oral Medications Lead to Prophage Induction in Bacterial Isolates from the Human Gut [published correction appears in *Viruses.* 2022 Dec 21; 15(1):]. *Viruses.* 2021; 13(3): 455. doi:10.3390/v13030455
39. Chiang, Y. N., Penadés, J. R., & Chen, J. Genetic transduction by phages and chromosomal islands: The new and noncanonical. *PLoS pathogens.* 2019; 15(8): e1007878. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007878>
40. Takeuchi N., Hamada-Zhu S., & Suzuki H. Prophages and plasmids can display opposite trends in the types of accessory genes they carry. *Proceedings. Biological sciences.* 2023; 290(2001): 20231088. <https://doi.org/10.1098/rspb.2023.1088>
41. Chen, J., Quiles-Puchalt, N., Chiang, Y.N., Bacigalupe, R., Fillol-Salom, A., Chee M.S.J. et al. Genome hypermobility by lateral transduction. *Science (New York, N.Y.).* 2018; 362(6411): 207–212. <https://doi.org/10.1126/science.aat5867>
42. Borodovich T., Shkorporov A.N., Ross R.P., & Hill C. Phage-mediated horizontal gene transfer and its implications for the human gut microbiome. *Gastroenterology report.* 2022; 10: goac012. <https://doi.org/10.1093/gastro/goac01239>
43. Santoso P, et al. GMP pathogens organisms as risk factor of mortality in secondary pulmonary bacterial infections among COVID-19 patients: observational studies in two referral hospitals in West Java. *Indonesia Int J Gen Med.* 2022; 15: 4741–51.
44. D'Costa VM, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011; 477: 457–61.
45. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 185–230.
46. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 647–79.
47. Burrus V, Waldor MK. Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol.* 2004; 155: 376–86.
48. Rybak B, et al. Antibiotic resistance, virulence, and phylogenetic analysis of *E. coli* strains isolated from free-living birds in human habitats. *PLoS ONE.* 2022; 17: e0262236.
49. Masri L, et al. Host-pathogen coevolution: the selective advantage of *Bacillus thuringiensis* virulence and its cry toxin genes. *PLoS Biol.* 2015; 13: e1002169.
50. de Nies L, et al. PathoFact: a pipeline for the prediction of virulence factors and antimicrobial resistance genes in metagenomic data. *Microbiome.* 2021; 9: 49.
51. Potekhina N.N., Rakhmanov R.S., Piskarev YU.G., Grishin D.B., Orlov Ye.V. Organization of epidemiological surveillance of antibiotic resistance of pathogens causing purulent-septic infection in a polyclinic setting. *ZNiSO.* 2014; 11(260): 49-51 (in Russian)
52. Steen A.D., Crits-Christoph A., Carini, P., DeAngelis, K.M., Fierer, N., Lloyd, K.G. et al. High proportions of bacteria and archaea across most biomes remain uncultured. *ISME J.* 2019; 13: 3126–3130. doi: 10.1038/s41396-019-0484-y
53. Duarte A.S.R., Stärk K.D.C., Munk, P., Leekitcharoenphon, P., Bossers, A., Luiken, R. et al. Addressing learning needs on the use of metagenomics in antimicrobial resistance surveillance. *Front. Public Heal.* 2020; 8:38. doi: 10.3389/fpubh.2020.00038
54. Imchen M, Moopantakath J, Kumavath R, Barh D, Tiwari S, Ghosh P and Azevedo V. Current Trends in Experimental and Computational Approaches to Combat Antimicrobial Resistance. *Front. Genet.* 2020; 11: 563975. doi: 10.3389/fgene.2020.563975
55. de Nies L., Galata V., Martin-Gallaussiaux C. et al. Altered infective competence of the human gut microbiome in COVID-19. *Microbiome.* 2023; 11: 46. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01472-7>
56. Stokes H.W., and Gillings, M.R. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol.* 2011; 35: 790–819. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x
57. Zhang X., Wu B., Zhang Y., Zhang T., Yang L., Fang, H.H. P., et al. Class I integronase gene and tetracycline resistance genes tetA and tetC in different water environments of Jiangsu Province, China. *Ecotoxicology.* 2009; 18: 652–660. doi: 10.1007/s10646-009-0332-3
58. Sheikh B. A., Bhat B.A., Ahmad Z., Mir M.A. Strategies employed to evade the host immune response and the mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: in search of finding new targets. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2022; 23(14): 1704-1720. doi: 10.2174/1389201023666211222164938
59. Hall R.M., Collis C.M. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Mol. Microbiol.* 1995; 15: 593–600. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02368.x
60. Kang Y, Chen S, Chen Y, Tian L, Wu Q, Zheng M, Li Z. Alterations of fecal antibiotic resistance in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2022; 240: 113882. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113882
61. Su Q, Liu Q, Zhang L, Xu Z, Liu C, Lu W, et al. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2128603. doi: 10.1080/19490976.2022.2128603.
62. Osterblad M., Hakanen A., Manninen R., Leistevuo T., Peltonen R., Meurman O. et al. Between-species comparison of antimicrobial resistance in enterobacteria in fecal flora. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44(6): 1479–1484. doi: 10.1128/AAC.44.6.1479-1484.2000.
63. Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B. et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020; 285: 198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005
64. Suzhayeva L.V., Yegorova S.A. Molecular classes of B-lactamases in *E. coli* strains isolated from the intestinal microbiota Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' - 2023 : sbornik tezisov Kongressa s mezhdunarodnym uchastiyem, Moskva, 2023 goda. Moskva: Federal'noye byudzhethnoye uchrezhdeniye nauki "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii" Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitely i blagopoluchiya cheloveka, 2023. EDN WOIRNU. (in Russian)
65. Liu H, Zhu B, Liang B, Xu X, Qiu S, Jia L, et al. A Novel mcr-1 Variant Carried by an IncI2-Type Plasmid Identified From a Multidrug Resistant Enterotoxigenic *E. coli*. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 815. doi: 10.3389/fmicb.2018.00815
66. Szmolka A and Nagy B. Multidrug resistant commensal *E. coli* in

- animals and its impact for public health. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 258. doi: 10.3389/fmicb.2013.00258
67. Zeng L., Zhang J., Li C., Fu Y., Zhao Y., Wang Y. et al. The determination of *gyrA* and *parC* mutations and the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in carbapenem resistant klebsiella pneumonia ST11 and ST76 strains isolated from patients in heilongjiang province, china. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 82: 104319. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104319
68. Bird M.T, Greig D.R, Nair S, Jenkins C, Godbole G and Gharbia S.E. Use of Nanopore Sequencing to Characterise the Genomic Architecture of Mobile Genetic Elements Encoding blaCTX-M-15 in *E. coli* Causing Travellers' Diarrhoea. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 862234. doi: 10.3389/fmicb.2022.862234
69. Smirnova S.S. Mikhaylova S.S Belomestnov S.R. Characteristics of the resistome of enterococcal strains isolated from patients of the perinatal center. Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' - 2023 : sbornik tezisov Kongressa s mezhdunarodnym uchastiyem, Moskva, 27–28 aprelya 2023 goda. Moskva: Federal'noye byudzhethnoye uchrezhdeniye nauki "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii" Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2023. EDN EITHYL (in Russian)
70. Sparo M, Delpech G and García Allende N Impact on Public Health of the Spread of High-Level Resistance to Gentamicin and Vancomycin in Enterococci. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 3073. doi: 10.3389/fmicb.2018.03073
71. Haug S., Lakew T., Habtemariam G., Alemayehu W., Cevallos V., Zhou Z. et al. The decline of pneumococcal resistance after cessation of mass antibiotic distributions for trachoma. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 571–574.
72. Gaynor B.D., Chidambaram J.D., Cevallos V., Miao Y., Miller K., Jha H.C. et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 1097–1099.
73. O'Brien K.S., Emerson P., Hooper P.J., Reingold A.L., Dennis E.G., Keenan J.D. et al. Antimicrobial resistance following mass azithromycin distribution for trachoma: A systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19: e14–e25.
74. Serisier D.J. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 262–274.
75. Suzhayeva L.V. Voytenkova Ye.V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intestinal microbiota. Materialy II internet-konferentsii po infektsionnym boleznyam "Pokrovskiy chteniye": Sbornik tezisov konferentsii, Moskva, 01–03 noyabrya 2022 goda. – Moskva: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu "Meditsinskoye Marketingovoye Agentstvo", 2022. EDN UPRMYQ. (in Russian)
76. Hau SJ, Haan JS, Davies PR, Frana T and Nicholson TL. Antimicrobial Resistance Distribution Differs Among Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type (ST) 5 Isolates From Health Care and Agricultural Sources. *Front. Microbiol.* 2018; 9:2102. doi: 10.3389/fmicb.2018.02102
77. Borovkova Ye. A. Use of autoprobiotic therapy for correction of intestinal microecological disorders. Avtoref. dis. kand. biol. nauk, Stavropol', 2021. (in Russian)
78. Anisimova Ye.A. Yarullina D.R. Assessment of the contribution of lactobacilli to the spread of antibiotic resistance genes among intestinal microbiota bacteria. Innovatsionnyye resheniya aktual'nykh voprosov biologicheskoy i toksikologicheskoy bezopasnosti: Sbornik materialov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, Kazan', 23–24 noyabrya 2023 goda. – Kazan', 2023. EDN GPERDM. (in Russian)
79. Rossi F, Amadoro C, Gasperi M, Colavita G. Lactobacilli Infection Case Reports in the Last Three Years and Safety Implications. *Nutrients.* 2022; Mar 11;14(6):1178. doi: 10.3390/nu14061178. PMID: 35334835; PMCID: PMC8954171

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Казюлина А.А., Панова А.Е., Винокуров А.С., Байбеков К.С., Байракова А.Л.,  
Самойлова А.Г., Васильева И.А.



EDN: XOYBGD

## ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕТУБЕРКУЛЁЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ MALDI-TOF МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ И ПОЛНОГЕНОМНОГО NGS СЕКВЕНИРОВАНИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»  
Минздрава России, 127473, Москва, Россия

*Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий, полученных разными методами – MALDI-TOF масс-спектрометрии и полногеномного секвенирования на платформе NGS (WGS).*

*Изоляты нетуберкулезных микобактерий (НТМ) выделены из образцов клинического материала, полученного от 94 пациентов, проходивших дифференциальную диагностику туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Культуральное исследование и пробоподготовка проводились согласно стандартным методикам. Видовую идентификацию изолятов НТМ проводили с помощью методов MALDI-TOF масс-спектрометрии, с помощью анализатора Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) и WGS на приборе MGISEQ-200RS (BGI, Китай) согласно инструкциям производителей. Обработка данных секвенирования проводилась пакетом программ – basecalling, FastQC, FastP, Kraken2, BWA MEM, Samtools, Snippy, snpEff, Clustal Omega, iTOL.*

*Полное совпадение результатов видовой идентификации НТМ методами MALDI-TOF масс-спектрометрии и WGS было выявлено для 88 из 94 изолятов. Расхождение при видовой идентификации НТМ методом MALDI-TOF масс-спектрометрии в сравнении с методом секвенирования, как «золотого» стандарта низкая и составила 6,38%.*

**Ключевые слова:** Нетуберкулезные микобактерии; MALDI-TOF MS; полногеномное секвенирование; NGS; видовая идентификация

**Для цитирования:** Казюлина А.А., Панова А.Е., Винокуров А.С., Байбеков К.С., Байракова А.Л., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Видовая идентификация нетуберкулезных микобактерий с использованием методов MALDI-TOF масс-спектрометрии и полногеномного NGS секвенирования: сравнительный анализ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 217-221.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-217-221>

EDN: XOYBGD

**Для корреспонденции:** Казюлина Анастасия Александровна, и.о. заведующего научной лабораторией микробиологии, вирусологии, молекулярно-биологических методов исследования, научный сотрудник, 127473, г. Москва, ул. Достоевского д. 4 к.2, e-mail: nastellka@bk.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 28.10.2024

Принята к печати 07.12.2024

*Kazyulina A.A., Panova A.E., Vinokurov A.S., Baybekov K.S., Bayrakova A.L., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A.*

## SPECIES IDENTIFICATION OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA USING MALDI-TOF MASS SPECTROMETRY AND FULL-GENOME NGS SEQUENCING: A COMPARATIVE ANALYSIS

FSBI "National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russia

*Comparatively analyze the results of species identification of nontuberculosis mycobacteria obtained by different methods - MALDI-TOF mass spectrometry and whole-genome sequencing on the NGS (WGS) platform.*

*Isolates of nontuberculosis mycobacteria (NTM) were isolated from samples of clinical material obtained from 94 patients undergoing differential diagnosis of tuberculosis and other respiratory diseases in FGBU "NMRC FPI" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Culture and sample preparation were performed according to standard methods. Species identification of NTM isolates was performed by MALDI-TOF mass spectrometry, using Microflex LT (Bruker Daltonics, Germany) and WGS on MGISEQ-200RS (BGI, China) according to the manufacturer's instructions. Sequencing data processing was performed with a package of programs - basecalling, FastQC, FastP, Kraken2, BWA MEM, Samtools, Snippy, snpEff, Clustal Omega, iTOL.*

*Complete concordance of NTM species identification by MALDI-TOF mass spectrometry and WGS was found for 88 out of 94 isolates. The discrepancy in NTM species identification by MALDI-TOF mass spectrometry compared to sequencing as the "gold" standard is low and amounted to 6.38%*

**Key words:** Non-tuberculosis mycobacteria; MALDI-TOF MS; whole-genome sequencing, NGS; species identification

**For citation:** Kazyulina A.A., Panova A.E., Vinokurov A.S., Baybekov K.S., Bayrakova A.L., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Species identification of nontuberculosis mycobacteria using maldi-tof mass spectrometry and full-genome NGS sequencing: a comparative analysis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024; 29; 4: 217-221 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-217-221>

EDN: XOYBGD

**For correspondence:** Anastasia A. Casulina, Acting Head of the Scientific Laboratory of Microbiology, Virology, Molecular and Biological Methods of Research, Researcher, 127473, Moscow, Dostoevskogo Str. 4 k.2, e-mail: nastellka@bk.ru

**Information about authors:**

Kazyulina A.A., <https://orcid.org/0000-0003-3116-0616>;

Panova A.E., <https://orcid.org/0000-0001-9380-8727>;

Vinokurov A.S., <https://orcid.org/0000-0001-6848-3609>;

Baybekov K.S., <https://orcid.org/0009-0006-8603-0287>;

Bayrakova A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7768>;

Samoylova A.G., <https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>;

Vasilyeva I.A., <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests

**Funding.** The study had no financial support.

Received 28.10.2024

Accepted 07.12.2024

**Введение.** Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) широко распространены в окружающей среде и могут вызывать микобактериозы различных локализаций.

Микобактериозы часто маскируются под туберкулез по своим симптомам, но вместе с тем лечение больных туберкулезом и микобактериозом отличается, т.к. НТМ обладают природной резистентностью ко многим противотуберкулезным препаратам. Кроме этого, отличаются и схемы проведения лечения антимикробными препаратами для разных видов НТМ. Для правильного установления диагноза и назначения адекватного лечения при микобактериозах, при получении культуры НТМ в ходе лабораторного исследования, необходимо проведение видовой идентификации [1].

Видовая принадлежность НТМ устанавливается с помощью комплекса методов, включающих в себя культуральные, биохимические, хроматографические, в том числе иммунохроматографические, а также молекулярно-генетические (включая секвенирование) методы идентификации [2, 3]. Одним из наиболее быстрых и точных методов видовой идентификации микобактерий по литературным данным является метод матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) [4, 12]. Однако метод секвенирования является «золотым стандартом» при определении видовой принадлежности микроорганизмов, что отражено в современной классификация микроорганизмов LPSN [5], которая основана на универсальной таксономической системе бактерий – анализе нуклеотидной последовательности гена 16S рРНК [6]. В связи с этим, особый интерес представляет проведение сравнительного анализа результатов 2-х методов видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий – MALDI-TOF масс-спектрометрии и полногеномного секвенирования на платформе NGS (WGS).

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ результатов методов видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий – MALDI-TOF масс-спектрометрии и полногеномного секвенирования.

**Материалы и методы.** 94 изолята НТМ выделены из образцов клинического материала (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, операционный материал, кровь, моча, кал), полученного от 94 пациентов, проходивших дифференциальную диагностику

туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

*Культуральное исследование и пробоподготовка*

Предпосевную обработку, посев, микроскопическое исследование выделенных изолятов микобактерий, осуществляли классическими методами согласно стандартным методикам [7]. Посев осадка диагностического материала произведен в жидкую питательную среду Миддлбрука 7Н9 с последующей инкубацией в автоматизированной системе Bactec MIGIT 960 (Becton Dickinson, USA) и на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена. При появлении роста на жидкой питательной среде производили посев культур на чашки Петри с кровяным агаром. При обнаружении микобактерий выполняли иммунохроматографический метод выявления антигена МРТ64 с помощью экспресс-теста MGIT TBc Identification Test (Becton Dickinson, США), который позволяет дифференцировать *Mycobacterium tuberculosis complex* от других кислотоустойчивых бактерий. При получении отрицательного результата выявления антигена МРТ64 видовой принадлежность выделенных изолятов кислотоустойчивых бактерий определяли с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия), согласно инструкции производителя.

Для проведения полногеномного секвенирования ДНК НТМ экстрагировали с помощью набора Qiagen DNeasy Blood&Tissue Extraction Kit (Qiagen, ФРГ). Полученную ДНК фрагментировали ультразвуком с помощью соникатора Covaris, а затем готовили библиотеки для секвенирования с помощью набора MGI Universal Library Prep Set (BGI, Китай). Промежуточные измерения концентраций дцДНК и оцДНК проводили с помощью флуориметра Qubit (ThermoFisher, США). Распределение образцов ДНК по длине фрагмента в библиотеках анализировали на приборе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent, США). Секвенирование библиотек проводили на приборе MGISEQ-200RS (BGI, Китай).

*Обработка данных секвенирования*

Первичная обработка данных проводилась с помощью basecalling-программы производства BGI, входящей в пакет программ, поставляемых с секвенатором.

Оценка качества секвенирования определялась с помощью пакетов FastQC и FastP.

Классификация ридов к виду НТМ проводилась с помощью пакета KRAKEN2.

Деконтаминация и выравнивание на референсный геном производились с помощью пакетов BWA MEM и Samtools.

Подобраны параметры, оптимально подходящие для субвидовой дифференциации (seed\_size=23, k=21) и сформирована база данных референсных геномов, позволяющая разделять сиквенсы близкородственных видов [8].

Был осуществлён вызов вариантов (Snippy) (минимальное покрытие - 12, минимальная частота встречаемости – 90 % [9] и их аннотация (snpEff).

Для построения филогенетического дерева был использован метод множественного локального выравнивания с помощью пакетов Clustal Omega. Визуализацию дерева осуществляли с помощью онлайн инструмента iTOL.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью прикладной программы «Microsoft Excel».

**Результаты исследований.** Результаты видовой идентификации изолятов НТМ с помощью WGS представлены на филогенетическом дереве, построенном по гену 16s, рисунок 1. Во всех образцах количество квалифицированных ридов к одному виду составляет от 91,76-98,7%

Большинство изолятов НТМ, в нашей выборке были представлены видами, входящими в *Mycobacterium avium* complex (MAC): 90 из 94 (94,7 %) изолятов. Из 12 видов, относящихся к MAC, в нашем исследовании встречались только *Mycobacterium avium* (88 из 94, 93,6 % изолятов) и *Mycobacterium intracellulare* (2 из 94, 2,1 %). Кроме MAC идентифицированы изоляты входящие в *Mycobacterium kansasii* complex и *M. chelonae* – *M. abscessus* complex: по 2 из 94, (2,1 %) изолятов.

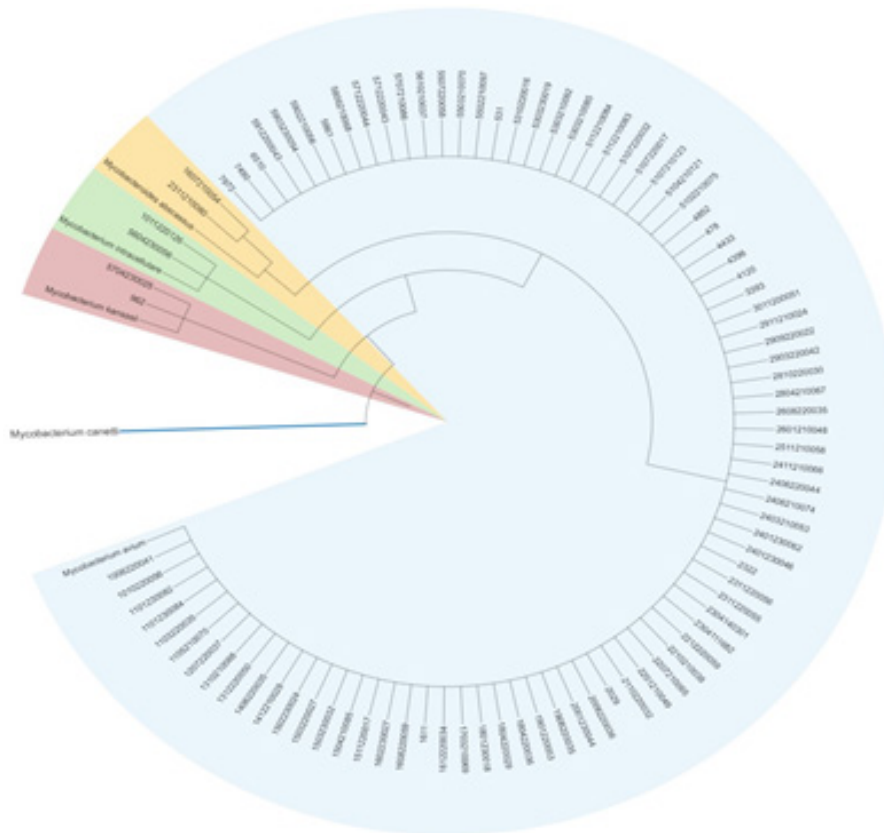


Рис. 1. Филогенетическое дерево НТМ, построенное по гену 16S рРНК, n=94

Примечание – Обозначения: красным цветом – *Mycobacterium kansasii* complex, желтым – *Mycobacteroides abscessus* complex, зеленым – *Mycobacterium intracellulare* и голубым – *Mycobacterium avium*. На вершинах дерева указаны лабораторные номера образцов.

Из 6 видов, входящих в *Mycobacterium kansasii* complex, в нашем исследовании выявлен только *Mycobacterium kansasii* (2 из 2 изолятов). Из 5 видов, входящих в *M. chelonae* – *M. abscessus* complex, выявлен только *Mycobacterium abscessus* (2 из 2 изолятов).

Идентификация методом WGS позволила определить подвиды *Mycobacterium avium* и подвиды *Mycobacterium abscessus*. Из 4 подвидов *M. avium* большинство было представлено подвидом *Mycobacte-*

*rium avium* subsp. *hominissuis* (87 из 88, 98,9 % изолятов), один изолят относится к подвиду *Mycobacterium avium* subsp. *avium* (1 из 88, 1,13 %). Из 3 подвидов *M. abscessus* был идентифицирован один подвид *M. abscessus* subsp. *abscessus* (2 из 2 изолятов)

Результаты видовой идентификации изолятов НТМ с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии и сравнительный анализ с результатами WGS представлен в таблице 1.



Результаты видовой идентификации НТМ методами MALDI-TOF MS и WGS, n=94

Результаты идентификации		Количество образцов	%
MALDI-TOF масс-спектрометрия	WGS		
<b>Идентичные результаты идентификации, n=88</b>			
<i>M. avium</i>	<i>M. avium subsp. hominissuis</i>	86	93,62
<i>M. avium</i>	<i>M. avium subsp. avium</i>	1	
<i>M. kansasii</i>	<i>M. kansasii</i>	1	
<b>Расходящиеся результаты идентификации, n=6</b>			
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. abscessus subsp. abscessus</i>	2	6,38
<i>M. avium</i>	<i>M. kansasii</i>	1	
<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	1	
<i>M. conspicuum</i>	<i>M. intracellulare</i>	1	
<i>M. murale/tokaiense</i>	<i>M. avium subsp. hominissuis</i>	1	

При сравнительном анализе результатов видовой идентификации изолятов НТМ, полученных методами MALDI-TOF масс-спектрометрии и WGS, полное совпадение было выявлено для 88 изолятов, что соответствует 93,6 %. Расхождения результатов идентификации по видам микобактерий было выявлено для 6 изолятов НТМ (6,38 %). По данным других исследовательских работ, расхождение в результатах идентификации НТМ методами MALDI-TOF масс-спектрометрии и секвенирования не превышает 10% [11; 12]. В нашем исследовании расхождения результатов идентификации видов НТМ были выявлены для двух изолятов идентифицированных методом MALDI-TOF масс-спектрометрии как *M. lentiflavum*, но по методу полногеномного секвенирования изоляты были идентифицированы как *M. abscessus subsp. abscessus*. Два изолята методом MALDI-TOF масс-спектрометрии определены как *M. avium*, но по методу полногеномного секвенирования – как *M. kansasii* и *M. intracellulare*. Также расхождения были выявлены для изолятов НТМ идентифицированных MALDI-TOF, как редко встречающиеся виды – *M. conspicuum* и *M. murale/tokaiense*, по методу секвенирования они являлись *M. intracellulare* и *M. avium subsp. hominissuis*, соответственно. Такого рода расхождения могут возникнуть в следствие особенностей строения микобактерий, а именно их клеточной стенки. Еще одной причиной может быть соответствие масс-спектров анализируемых изолятов сразу двум видоспецифичным профилям одного рода, или по причине атипичного масс-спектра, или из-за неудовлетворительного качества полученного масс-спектра.

В целом, хотя эти наблюдения и иллюстрируют ограничения MALDI-TOF MS, данный метод остается точным методом идентификации и/или скрининга патогенных микроорганизмов. А преимущества в скорости получения результата и простоты проведения анализа делают его незаменимым в клинико-лабораторной практике [12; 13]. Кроме того, специфичность метода довольно высока и составляет 93,6 % относительно полногеномного секвенирования.

**Заключение.** Метод полногеномного секвенирования позволил провести идентификацию не только на уровне вида НТМ, но и идентифицировать подвиды, которые могут иметь клиническое значение. Из 4 подвидов *M. avium* в нашем исследовании наиболее часто встречался подвид *Mycobacterium avium subsp.*

*hominissuis* (87 из 88, 98,9 % изолятов), один изолят относился к подвиду *Mycobacterium avium subsp. avium* (1 из 88, 1,13 %). Из 3 подвидов *M. abscessus* был идентифицирован один подвид *M. abscessus subsp. Abscessus* (2 из 2 изолятов). Расхождение при видовой идентификации НТМ методом MALDI-TOF масс-спектрометрии в сравнении с методом секвенирования, как «золотого» стандарта было низким и составило 6,38 %.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лямин А.В., Жестков А.В., Исмагуллин Д.Д., Ковалев А.М.. Лабораторная диагностика микобактериозов. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10; 1: 29-35. DOI 10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35. EDN XWZECX
2. Ndanga MED, Abdul JBAAA, Edoa JR, Ibinda GARM, Adegbite BR, Mevyan RC, Biyogho CM, Mahoumbou J, Manguinga S, Roguet NM, Lell B, Kremsner PG, Alabi AS, Grobusch MP, Adegnika AA. Species identification and drug susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria by Line Probe Assay in Lambaréné, Gabon-a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2023; 3; 23(1): 651. doi: 10.1186/s12879-023-08617-x. PMID: 37789292; PMCID: PMC10548664.
3. Фазылов В.Х., Петров И.В., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Амирова Т.Х. Проблемы лабораторной диагностики и идентификации видов микобактерий. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; 10; 3: 118-126. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-118-126>
4. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., Ковалев А.М., Барышникова Л.А., Ненякин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7; 3: 285-291. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291
5. Современная таксономия и классификация бактерий. <https://www.slideshare.net/slideshow/modern-taxonomy-and-classification-of-bacteria-rus/203538186>
6. Shin J. I., Shin S. J., Shin M. K. Differential genotyping of *Mycobacterium avium* complex and its implications in clinical and environmental epidemiology. *Microorganisms*. 2020; 8; 1: 98.
7. Клинические рекомендации туберкулез у взрослых, 2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_3)
8. Robinson KM, Hawkins AS, Santana-Cruz I, Adkins RS, Shetty AC, Nagaraj S, Sadzewicz L, Tallon LJ, Rasko DA, Fraser CM, Mahurkar A, Silva JC, Dunning Hotopp JC. 2017. Aligner optimization increases accuracy and decreases compute times in multi-species sequence data. *Microbial Genomics* 3
9. Hasan NA, Norton GJ, Virdi R, Epperson LE, Vang CK, Hellbusch B, Bai X, Chan ED, Strong M, Honda JR. Measurable genomic changes in *Mycobacterium avium subsp. Hominissuis* after long-term adaptation in *Acanthamoeba entolacteum* and reduced persistence in macrophages. *J Bacteriol*. 2021; 15; 203(6): e00257-20. Doi: 10.1128/JB.00257-20. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33431432; PMCID: PMC8095452
10. Nakanaga K., Sekizuka T., Fukano H., Sakakibara Y., Takeuchi F.,

- Wada S. et al. Discrimination of *Mycobacterium abscessus* subsp. *Massiliense* from *Mycobacterium abscessus* subsp. *Abscessus* in clinical isolates by multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(1): 251-259. Doi: 10.1128/JCM.01327-13.
11. Buchan B. W. Et al. Comparison of MALDI-TOF MS with HPLC and nucleic acid sequencing for the identification of *Mycobacterium* species in cultures using solid medium and broth. *American journal of clinical pathology.* 2014; 141; 1: 25-34.
  12. Rodriguez-Temporal D. et al. Impact of updating the MALDI-TOF MS database on the identification of nontuberculous mycobacteria. *Journal of Mass Spectrometry.* 2017; 52; 9: 597-602.
  13. Патель Р. MALDI-TOFF-масс-спектрометрия: трансформативная протеомика для клинической микробиологии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 11: 8-10.
  14. Останкова Ю.В., Семенов А. В., Зуева Е. В., Вашукова М. А., Тотолян А. А. Идентификация *Stenotrophomonas maltophilia* с использованием методов прямого секвенирования 16s рРНК и MALDI-ToF масс-спектрометрии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62; 3: 165-170. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-165-170
- 
- REFERENCES
1. Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Ismatullin D.D., Kovalev A.M. Laboratory diagnostics of mycobacterioses. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2017; 10; 1: 29-35. DOI 10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35. EDN XWZECX (in Russian)
  2. Ndanga MED, Abdul JBPA, Edoa JR, Ibinda GARM, Adegbite BR, Mevyann RC, Biyogho CM, Mahoumbou J, Manguinga S, Roguet NM, Lell B, Kreamsner PG, Alabi AS, Grobusch MP, Adegnika AA. Species identification and drug susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria by Line Probe Assay in Lambaréné, Gabon—a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2023; 3; 23(1): 651. doi: 10.1186/s12879-023-08617-x. PMID: 37789292; PMCID: PMC10548664.
  3. Fazylov V.H., Petrov I.V., Petrova L.V., Petrova F.S., Amirova T.H. Problems of laboratory diagnostics and identification of mycobacterium species. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021; 10; 3: 118-126. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-118-126 (in Russian)
  4. Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenyaykin S.S. Comparative analysis of methods for identifying non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical material. *Infektsiya i immunitet.* 2017; 7; 3: 285-291. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291. (in Russian)
  5. Modern taxonomy and classification of bacteria. <https://www.slideshare.net/slideshow/modern-taxonomy-and-classification-of-bacteria-rus/203538186> (in Russian)
  6. Shin J. I., Shin S. J., Shin M. K. Differential genotyping of *Mycobacterium avium* complex and its implications in clinical and environmental epidemiology. *Microorganisms.* 2020; 8; 1: 98.
  7. Clinical recommendations tuberculosis in adults, 2024 [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3) (in Russian)
  8. Robinson KM, Hawkins AS, Santana-Cruz I, Adkins RS, Shetty AC, Nagaraj S, Sadzewicz L, Tallon LJ, Rasko DA, Fraser CM, Mahurkar A, Silva JC, Dunning Hotopp JC. 2017. Aligner optimization increases accuracy and decreases compute times in multi-species sequence data. *Microbial Genomics* 3
  9. Hasan NA, Norton GJ, Virdi R, Epperson LE, Vang CK, Hellbusch B, Bai X, Chan ED, Strong M, Honda JR. Measurable genomic changes in *Mycobacterium avium* subsp. *Hominissuis* after long-term adaptation in *Acanthamoeba* enticulate and reduced persistence in macrophages. *J Bacteriol.* 2021; 15; 203(6): e00257-20. Doi: 10.1128/JB.00257-20. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33431432; PMCID: PMC8095452
  10. Nakanaga K., Sekizuka T., Fukano H., Sakakibara Y., Takeuchi F., Wada S. et al. Discrimination of *Mycobacterium abscessus* subsp. *Massiliense* from *Mycobacterium abscessus* subsp. *Abscessus* in clinical isolates by multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(1): 251-259. Doi: 10.1128/JCM.01327-13.
  11. Buchan B. W. Et al. Comparison of MALDI-TOF MS with HPLC and nucleic acid sequencing for the identification of *Mycobacterium* species in cultures using solid medium and broth. *American journal of clinical pathology.* 2014; 141; 1: 25-34.
  12. Rodriguez-Temporal D. et al. Impact of updating the MALDI-TOF MS database on the identification of nontuberculous mycobacteria. *Journal of Mass Spectrometry.* 2017; 52; 9: 597-602.
  13. Patel R. MALDI-TOF-mass spectrometry: transformative proteomics for clinical microbiology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 11: 8-10. (in Russian)
  14. Ostanokova Y.V., Semyonov A. V., Zueva E. V., Vashukova MA, Totolyan AA Identification of *Stenotrophomonas maltophilia* using direct sequencing of 16s rRNA and MALDI-ToF mass spectrometry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017; 62; 3: 165-170. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-165-170 (in Russian)

© СМЕРНОВА Е.Э., 2024

Смирнова Е.Э.

## АНТИБИОТИКИ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» университет,  
197022, Санкт-Петербург, Россия



EDN: XTWDDD

*Антибиотики стали неотъемлемой частью современной медицины с момента открытия пенициллина А. Флемингом в 1928 г. Британский ученый, изучая колонии бактерий, заметил, что вокруг плесневого гриба *Penicillium notatum* образуется зона, свободная от бактерий. В последнее время антибиотикорезистентность превратилась в одну из самых серьезных проблем общественного здоровья. Исследования показывают, что нерациональное использование антибиотиков как в медицине, так и в сельском хозяйстве значительно усугубляет проблему. В статье приведен всесторонний анализ последствий применения антибиотиков, оценка их влияния на микробиом человека и окружающую среду. Для выполнения целей исследования использовался метод анализа данных из научной литературы по ключевым темам. Синтетические антибиотики можно рассматривать как «имитацию» природных. Человек создает аналогичные по действию вещества, но с улучшенными свойствами. Актуально внедрение экологически безопасных технологий и методов очистки сточных вод от антибиотиков, улучшение практики утилизации отходов, содержащих антибиотики, создание «умных» антибиотиков с разработкой препаратов, целенаправленно действующих на определенные мишени в бактериальной клетке, что снизит риск развития резистентности.*

**Ключевые слова:** Антибиотики; анализ, резистентность; исследования; разработка; экологическая безопасность

**Для цитирования:** Смирнова Е.Э. Антибиотики и экологическая безопасность: проблемы и перспективы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 222-227.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-222-227>

EDN: XTWDDD

**Для корреспонденции:** Смирнова Елена Эдуардовна, к.тех.н., доцент кафедры промышленной экологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», e-mail: [esmimovae@yandex.ru](mailto:esmimovae@yandex.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 09.11.2024

Принята к печати 13.12.2024

*Smirnova E.E.*

## ANTIBIOTICS AND ENVIRONMENTAL SAFETY: PROBLEMS AND PROSPECTS

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 197022, Saint Petersburg, Russia

*Antibiotics have become an integral part of modern medicine since the discovery of penicillin by A. Fleming in 1928. The British scientist, studying bacterial colonies, noticed that a bacteria-free zone was formed around the mold *Penicillium notatum*. Recently, antibiotic resistance has become one of the most serious public health problems. Research shows that the irrational use of antibiotics in both medicine and agriculture significantly exacerbates the problem. The article provides a comprehensive analysis of the consequences of antibiotic use, an assessment of their impact on the human microbiome and the environment. To achieve the objectives of the study, the method of analyzing data from scientific literature on key topics was used. Synthetic antibiotics can be considered as "imitations" of natural ones. A person creates substances similar in action, but with improved properties. It is important to introduce environmentally friendly technologies and methods for cleaning wastewater from antibiotics, improve the practice of recycling waste containing antibiotics, create "smart" antibiotics with the development of drugs that specifically act on specific targets in the bacterial cell, which will reduce the risk of developing resistance.*

**Key words:** Antibiotics; analysis, resistance; research; development; environmental safety

**For citation:** Smirnova E.E. Antibiotics and environmental safety: problems and prospects. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 222-227 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-222-227>

EDN: XTWDDD

**For correspondence:** *Elena E. Smirnova*, PhD in Engineering, Associate Professor of the Department of Industrial Ecology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, e-mail: [esmimovae@yandex.ru](mailto:esmimovae@yandex.ru)

### Information about authors:

Smirnova E.E., <https://orcid.org/0000-0002-9860-9230>;

**Funding.** The study had no financial support.

Received 09.11.2024

Accepted 13.12.2024

**Введение.** Антибиотики стали неотъемлемой частью современной медицины с момента открытия пе-

нициллина А. Флемингом в 1928 г. Британский ученый, изучая колонии бактерий, заметил, что вокруг плесне-

вого гриба *Penicillium notatum* образуется зона, свободная от бактерий. Флеминг понял, что плесень выделяет вещество, убивающее бактерии. Это вещество было названо пенициллином. Открытие Флеминга стало отправной точкой для развития целого класса антибиотиков, которые революционизировали лечение инфекционных заболеваний. Однако с широким распространением антибиотиков стали появляться и негативные последствия их использования.

В последнее время антибиотикорезистентность превратилась в одну из самых серьезных проблем общественного здоровья. Механизмы резистентности включают мутации и передачу генов устойчивости между бактериями. Антибиотики оказывают сильное воздействие на микробиом, снижая его разнообразие и устойчивость, что ослабляет иммунную систему человека [1]. Разработка новых классов антибиотиков, таких как линезолид, даптомицин и др., стала одним из способов борьбы с резистентностью, однако экономические и регуляторные ограничения тормозят их внедрение [2]. Попадание антибиотиков в окружающую среду ведет к нарушению экосистем и загрязнению почвы и воды [3]. Исследования показывают, что нерациональное использование антибиотиков как в медицине, так и в сельском хозяйстве значительно усугубляет проблему [4].

Антибиотики уничтожают полезные микроорганизмы, населяющие наш организм. Эта флора, называемая микробиомом, играет важную роль в иммунитете, участвуя в процессе пищеварения, синтезе витаминов и защите от патогенов. Организм человека населен огромным количеством бактерий, грибов, вирусов, формирующих сложную и взаимозависимую экосистему. Функции микробиома заключаются в следующем: (1) микроорганизмы помогают переваривать пищу, расщепляя сложные углеводы, белки и жиры, делая их доступными для нашего организма; (2) синтезируют некоторые витамины, необходимые для нашего здоровья, например, витамин К, витамины группы В; (3) стимулируют иммунную систему, помогая ей отличать патогенные микроорганизмы от полезных и эффективно бороться с инфекциями; (4) конкурируют с патогенными бактериями за место и ресурсы, препятствуя их размножению [5].

Прием антибиотиков нарушает баланс сложной экосистемы. Антибиотики не различают «хороших» и «плохих» бактерий и уничтожают все попавшие в зону их действия микроорганизмы (разные способы действия антибиотиков на бактерии: ингибирование синтеза клеточной стенки, белка, нуклеиновых кислот, нарушение функции мембран). Это заканчивается дисбактериозом – нарушением естественного состава микрофлоры кишечника. Дисбактериоз проявляется в виде различных симптомов, таких как диарея, запоры, метеоризм, вздутие живота, а также повышает риск развития инфекций и аллергических реакций. Например, применение пенициллинов (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин) приводит к уменьшению количества лактобактерий и бифидобактерий в кишечнике, ослабляется иммунная система и увеличивается риск инфекций. Цефалоспорины (цефалексин, цефтриаксон) нарушают баланс микрофлоры кишечника. Макролиды (азитромицин, эритромицин) вызывают дисбактериоз, способствуя развитию устойчивости к ним

у бактерий.

**Цель:** всесторонний анализ последствий применения антибиотиков, оценка их влияния на микробиом человека и окружающую среду.

**Методы исследования.** Для выполнения целей исследования использовался метод анализа данных из научной литературы по ключевым темам: антибиотикорезистентность, воздействие на микробиом, последствия для экологии, разработка новых классов антибиотиков. Были проведены поисковые запросы в базах данных (Semantic Scholar, PubMed и др.), отобраны релевантные научные публикации, которые позволяют всесторонне рассмотреть проблему.

**Результаты исследования:**

1. Одна из самых тревожных проблем, с которой сталкивается современная медицина, – возникновение устойчивых к антибиотикам бактерий, способных выживать, что делает лечение многих заболеваний практически невозможным. Как бактерии становятся резистентными? В результате случайных мутаций в генах бактерий возникают изменения, делающие их нечувствительными к определенному типу антибиотика. Гены резистентности передаются от одной бактерии к другой через плазмиды – внехромосомные фрагменты ДНК. Последние переносят гены резистентности даже между разными родами бактерий. Также следует назвать факторы, способствующие развитию резистентности. Прежде всего речь идет о нерациональном применении антибиотиков. Их употребление при вирусных инфекциях, самолечении, недостаточном курсе лечения и неправильном дозировании приводят к развитию резистентных штаммов бактерий. Бактерии, подобно человеку, способны адаптироваться к враждебной среде, развивая устойчивость к лекарственным препаратам [6-7].

Из-за того, что антибиотики широко распространены в животноводстве для лечения инфекций, а также в качестве стимуляторов роста, вредоносные бактерии в окружающей среде и пищевых продуктах становятся устойчивыми к поражающему воздействию. Они накапливаются в продуктах животного происхождения и в последствии попадают в организм человека. Например, *Escherichia coli* и *Salmonella spp.* проникают в почву, воду и воздух, влияя на микроорганизмы, участвующие в круговороте веществ в природной среде [8-9].

Антибиотикорезистентные бактерии, в свою очередь, распространяются по экосистемам, способствуя переносу генов резистентности на другие микроорганизмы и формированию устойчивых к антибиотикам популяций. Это создает риск возникновения у человека и животных новых инфекций, трудных для лечения. Проблема усугубляется тем, что многие антибиотики плохо разлагаются в окружающей среде, накапливаясь в почве и воде, что создает долгосрочную угрозу для экосистем [10-11].

Особую угрозу представляют бактерии, входящие в группу ESKAPE. Они обладают максимальной антибиотикорезистентностью и представляют серьезную проблему для больниц и стационаров. К этой группе относятся:

- *Enterococcus faecium*, особенно устойчивые штаммы к ванкомицину (VRE);
- *Staphylococcus aureus*, особенно устойчивые штаммы

мы к метициллину (MRSA) и ванкомицину (VRSA);

- *Klebsiella* spp.;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Escherichia coli*.

Данные бактерии способны вызывать тяжелые внутрибольничные инфекции [12].

Другим опасным патогеном является *Mycobacterium tuberculosis*, возбудитель туберкулеза. Несмотря на прогресс в лечении, в последние годы наблюдается рост полирезистентности к антибиотикам у этого возбудителя. В результате, заболеваемость устойчивыми к антибиотикам инфекциями возрастает, а скорость открытия новых антибиотиков замедляется [13].

В последние годы появилась новая угроза – грибковая инфекция, вызываемая *Candida auris*. Эта разновидность грибка обладает множественной лекарственной устойчивостью и представляет серьезную проблему для медицинских работников.

2. Заражение резистентными штаммами в больницах, в общественных местах, в семье вносит свой вклад в резистентность бактерий. Рассмотрим их поподробнее:

1) метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA): его штамм, устойчивый к метициллину и многим другим антибиотикам, является одним из самых распространенных патогенов в больницах. Он вызывает тяжелые инфекции кожи, легких, крови и других органов;

2) ванкомицинорезистентный энтерококк (VRE): штамм энтерококка, устойчивый к ванкомицину – последней линии защиты от инфекций, вызываемых энтерококками. VRE инфицирует мочевыводящие пути, кровь, раневые поверхности и др.

3) карбапенемазапродуцирующие энтеробактерии (CPE): группа этих бактерий устойчива к карбапенемам – широко используемым антибиотикам. CPE – причина тяжелых инфекций легких, крови, мочевыводящих путей, брюшной полости.

3. Чтобы лучше понять механизмы устойчивости, рассмотрим химический анализ нескольких «супербактерий».

Резистентность MRSA обусловлена мутацией в гене *mecA*, кодирующем синтез белка PBP2a, который связывается с метициллином и препятствует его действию. Метициллин и другие бета-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) действуют на ферменты синтеза клеточной стенки бактерий, нарушая ее целостность. PBP2a имеет измененную структуру, которая не связывается с метициллином и другими бета-лактамами антибиотиками, что делает бактерию устойчивой к ним.

Резистентность VRE обусловлена наличием гена *vanA*, кодирующего синтез белка, модифицирующего клеточную стенку бактерии и делающего ее нечувствительной к ванкомицину. Антибиотик действует на последний этап синтеза пептидогликана – основного компонента клеточной стенки бактерий. Белок, кодируемый геном *vanA*, изменяет структуру пептидогликана, делая его недоступным для ванкомицина. VRE могут переноситься здоровыми людьми, которые контактировали с бактериями, обычно в больнице (внутрибольничная инфекция), хотя считается, что значительный процент интенсивно выращиваемых кур также явля-

ется носителем VRE. В других регионах (особенно в Иране) отмечена повышенная заболеваемость VRE и быстрое распространение резистентности среди энтерококков.

Устойчивость CPE основана на выработке фермента карбапенемазы, который разрушает молекулу антибиотика и препятствует его действию. Карбапенемы – широко используемый класс антибиотиков, действующих на ферменты синтеза клеточной стенки бактерий. Карбапенемазы – ферменты, которые разрушают молекулу карбапенема, делая его неэффективным.

4. Прием антибиотиков нарушает баланс сложной экосистемы, в которой пребывает человек. Антибиотики причиняют нежелательные реакции организму, от легких до тяжелых. Некоторые примеры:

– пенициллины: аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, который бывает смертельным. Аллергические реакции на пенициллины проявляются в виде кожных высыпаний, зуда, крапивницы, отека лица и горла, а также бронхоспазма и анафилактического шока;

– цефалоспорины: тошнота, рвота, диарея, нарушения работы печени и почек, в редких случаях – аллергические реакции. В составе цефалоспоринов присутствуют нестойкие к кислотной среде лактонные кольца, которые разрушаются в желудке, вызывая диспепсию и тошноту. Цефалоспорины также вызывают повышенную чувствительность к солнечным лучам;

– аминогликозиды (гентамицин, амикацин): ототоксическое и нефротоксическое действие, нарушение кроветворения, а также аллергические реакции. Аминогликозиды негативно воздействуют на органы слуха и почки, угнетают костный мозг. Поражение органов слуха приводит к снижению и потере слуха, шуму в ушах, а почек – к нарушению мочеиспускания, повышению креатинина в крови;

– тетрациклины (тетрациклин, доксициклин): пожелтение зубов у детей, нарушение роста костей, тошнота, рвота, диарея, фоточувствительность. Тетрациклины приводят к повреждению печени и почек, угнетению кроветворения (снижению количества красных и белых кровяных тел). Поражение печени заканчивается желтухой и повышением печеночных ферментов;

– макролиды (азитромицин, эритромицин): тошнота, рвота, диарея, нарушение работы печени, аллергические реакции. Макролиды обладают циклической структурой и в своем составе содержат большое количество атомов кислорода. Именно это делает их эффективными против бактерий, но также увеличивает риск побочных эффектов. Макролиды – причина пролонгированного QT интервала на электрокардиограмме, вызывающего нарушения ритма сердца, оказывают иммунодепрессивное действие (чем выше доза антибиотика и длительнее время его употребления, тем больше риск побочных эффектов).

5. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), возникновение и распространение антибиотикорезистентных бактерий угрожают сделать многие инфекции снова смертельно опасными, что требует срочных мер для разработки новых терапий [14-15].

В таких условиях разработка новых антибиотиков остается одним из приоритетов. За последние десятилетия несколько новых препаратов уже были внедре-

ны в клиническую практику. Однако сдерживающими факторами являются высокие затраты, сложные требования к регуляции и ограничения в использовании новых препаратов [16].

Приведем примеры антибиотиков нового поколения, которые обладают улучшенной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы [4].

Цефтолозан: новый цефалоспорин, активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе MRSA и СРЕ. Он отличается от предыдущих цефалоспоринов более широким спектром действия и более длительным периодом полувыведения. Цефтолозан, будучи новым представителем класса цефалоспоринов, эффективен против множества патогенных микроорганизмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*, которая особенно известна своей устойчивостью к антибиотикам. В комбинации с тазобактамом, цефтолозан демонстрирует высокую эффективность против грамотрицательных бактерий, что делает его важным инструментом в борьбе с резистентными инфекциями. Антибиотик активно применяется в тяжелых случаях, но его доступность и эффективность ограничена из-за сложного процесса производства и высоких затрат.

Тетрациклин это средство нового поколения: это средство активно в отношении многих бактерий, в том числе резистентных к тетрациклам предыдущих поколений.

Линезолид: оксизолидинон, активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе MRSA и VRE. Он отличается от других антибиотиков своим механизмом действия, который не связан с клеточной стенкой бактерии, что делает его эффективным в отношении штаммов, устойчивых к другим антибиотикам.

Теикопланин: гликопептидный антибиотик, активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе VRE.

Даптомицин: липопептидный антибиотик, активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе MRSA и VRE.

Ортавациклин: новый антибиотик, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе MRSA и СРЕ.

6. Фаготерапия, или использование вирусов – бактериофагов – для лечения бактериальных инфекций, рассматривается как многообещающий альтернативный подход в условиях кризиса антибиотикорезистентности. Бактериофаги специфичны для бактерий и могут эффективно уничтожать патогенные микроорганизмы без ущерба для микробиома пациента. Это отличие позволяет фаготерапии быть точечным методом лечения, что минимизирует воздействие на полезные микроорганизмы и снижает риск дисбактериоза [17]. Преимущества фаготерапии включают: специфичность действия (фаги атакуют только определенные виды бактерий, что снижает вероятность побочных эффектов); быстрая адаптация (фаги, эволюционируя вместе с бактериями, повышая эффективность в борьбе с устойчивыми штаммами); снижение риска резистентности (фаги проникают внутрь бактерий и разрушают их изнутри, что затрудняет развитие резистентных мутаций).

Комбинированием антибиотиков с фагами можно

предотвратить развитие устойчивости и расширить спектр возможных терапевтических решений для пациентов с трудноизлечимыми инфекциями.

7. Исследования природных антибактериальных соединений из растений, грибов и других природных источников выявили множество молекул, которые эффективны против патогенов. Примеры таких веществ включают эфирные масла, экстракты трав и антимикробные пептиды, способных воздействовать на мембраны бактерий, изменять их метаболизм или ингибировать синтез белка [2]. Эти соединения уже проявили антимикробную активность в лабораторных условиях и могут стать основой для новых классов антибиотиков.

Эфирные масла, например, обладают широким спектром антибактериальных и антигрибковых свойств и в некоторых случаях используются в качестве местных антисептиков. Кроме того, антимикробные пептиды – это естественные молекулы, защищающие организм от инфекций. Их внедрение в терапию исследуется как способ борьбы с резистентными патогенами.

8. Современные генетические технологии, такие как CRISPR-Cas, позволяют целенаправленно изменять геном бактерий, что открывает новые возможности для борьбы с антибиотикорезистентностью. CRISPR-Cas позволяет вносить изменения в гены бактерий, ответственных за резистентность и даже полностью уничтожать бактериальные клетки с определенными генами устойчивости [4]. Эту технологию также можно привлечь для создания «профилактических» фагов, нацеленных на резистентные бактерии и обеспечивающих профилактику инфекций, устойчивых к традиционным антибиотикам. Хотя CRISPR-терапия еще находится на стадии исследования, ее потенциал огромен, и она – один из перспективных методов лечения инфекций. Однако для ее широкого применения необходимо решить несколько проблем, таких как доставка CRISPR-компонентов в инфицированные клетки и минимизация побочных эффектов.

9. Использование комбинаций антибиотиков и альтернативных методов лечения, таких как фаготерапия, антимикробные пептиды или растительные экстракты, становится эффективной стратегией в борьбе с резистентными инфекциями. Комбинированные методы способны снижать риск развития резистентности, так как бактериям сложнее адаптироваться к нескольким факторам одновременно. Такой подход активно исследуется и показывает многообещающие результаты в лабораторных условиях и клинических испытаниях.

**Выводы.** Нерациональное использование антибиотиков, как в медицине, так и в сельском хозяйстве, способствует распространению устойчивых штаммов бактерий и усугубляет экологическую ситуацию. Проблема антибиотикорезистентности является глобальной угрозой, требующей комплексного подхода. Синтетические антибиотики можно рассматривать как «имитацию» природных. Человек пытается создать аналогичные по действию вещества, но с улучшенными свойствами (например, более длительным сроком действия). Природные антибиотики часто обладают более узким спектром действия, нацеливаясь на конкретные группы бактерий. Синтетические имеют более широкий спектр, но и более высокий риск побочных эффектов. Природные антибиотики являются

результатом длительной эволюции, что делает их более «настроенными» на поддержание экосистем. Синтетические препараты провоцируют неожиданные последствия, так как их взаимодействие с организмом не всегда предсказуемо. Однако эволюция микроорганизмов более быстрая, чем прогресс лекарств, что позволяет им развить свою резистентность. Для решения этой проблемы необходимо: оптимизировать назначение антибиотиков, снизить их необоснованное применение в животноводстве; продолжать разрабатывать новые препараты, обладающие широким спектром действия и низким риском развития резистентности; применять альтернативные подходы – развитие фаготерапии, использование антимикробных пептидов, растительных экстрактов и других природных антибактериальных средств (лизозим, лактопероксидаза, бактериоцины и т.д.); внедрение экологически безопасных технологий и методов очистки сточных вод от антибиотиков, улучшение практики утилизации отходов, содержащих антибиотики. Также актуально создание «умных» антибиотиков с разработкой препаратов, целенаправленно действующих на определенные мишени в бактериальной клетке, что снизит риск развития резистентности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Patangia D.V., Anthony Ryan C., Dempsey E., Paul Ross R., Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen*. 2022; 11(1): e1260.
2. Muteeb G., Rehman T., Shahwan M., Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(11): 1615.
3. Shrivastava S., Shrivastava P.S., Ramasamy J. World Health Organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*. 2017; 32(1): 76–77.
4. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(3): 318e27.
5. Feldgarden M., Brover V., Haft D.H., Prasad A.B., Slotta D.J., Tolstoy I., et al. Validating the AMRfinder tool and resistance gene database by using antimicrobial resistance genotype-phenotype correlations in a collection of isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63(1): e00483-19.
6. Eichel V.M., Last K., Brühwasser C., von Baum H., Dettenkofer M., Götting T., et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2023; 141: 119–128.
7. Werth B.J., Barber K.E., Tran N., Nonejuie P., Sakoulas G., Pogliano J., Rybak M.J. Ceftobiprole and ampicillin increase daptomycin susceptibility of daptomycin-susceptible and -resistant VRE. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70(2): 489–493.
8. Kunhikannan S., Thomas C.J., Franks A.E., Mahadevaiah S., Kumar S., Petrovski S. Environmental hotspots for antibiotic resistance genes. *Microbiology Open*. 2021; 10(3): e1197.
9. Li Y., Xu Z., Han W., Cao H., Umarov R., Yan A., et al. HMD-ARG: hierarchical multi-task deep learning for annotating antibiotic resistance genes. *Microbiome*. 2021. 9(1): 40.
10. Кряжевских А.А., Бардина В.И., Склярова Н.А. Методы биотестирования для обнаружения лекарственных средств в водной среде. *Формулы фармации*. 2022; 4(1): 61-69.
11. Склярова Н.А., Склярова Л.В., Коваленко М.Ю. Современные подходы к биоиндикации лекарственных средств и их метаболитов в воде питьевой. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: Сб. материалов X Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. Электрогорск: ЭКОлаб, 2023.
12. Kizny Gordon A.E., Mathers A.J., Cheong E.Y.L., Gottlieb T., Kotay S., Walker A.S., Peto T.E.A. et al. The hospital water environment as a reservoir for carbapenem - resistant organisms causing hospital - acquired infections: A systematic review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64(10): 1435–1444. doi: 10.1093/cid/cix132
13. Gibson M.K., Forsberg K.J., Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *ISME Journal*. 2015; 9(1): 207–216.
14. Bertagnolio S., Suthar A.B., Tosas O., Van Weezenbeek K. Antimicrobial resistance: Strengthening surveillance for public health action. *PLoS Med.* 2023; 20(7): e1004265.
15. CDC. Centre for Disease Control and Prevention, 2019 Antibiotic Resistance Threats Report. URL: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html> (дата доступа: 12.11.2024).
16. Захарова О.И., Лискова Е.А., Михалева Т.В., Блохин А.А. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2018; 64(3): 13–21.
17. Chaïbi K., Chaussard M., Soussi S., Lafaurie M., Legrand M. Not all  $\beta$ -lactams are equal regarding neurotoxicity. *Critical Care*. 2016; 20(1): 350.

#### REFERENCES

1. Patangia D.V., Anthony Ryan C., Dempsey E., Paul Ross R., Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen*. 2022; 11(1): e1260.
2. Muteeb G., Rehman T., Shahwan M., Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(11): 1615.
3. Shrivastava S., Shrivastava P.S., Ramasamy J. World Health Organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*. 2017; 32(1): 76–77.
4. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(3): 318e27.
5. Feldgarden M., Brover V., Haft D.H., Prasad A.B., Slotta D.J., Tolstoy I., et al. Validating the AMRfinder tool and resistance gene database by using antimicrobial resistance genotype-phenotype correlations in a collection of isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63(1): e00483-19.
6. Eichel V.M., Last K., Brühwasser C., von Baum H., Dettenkofer M., Götting T., et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2023; 141: 119–128.
7. Werth B.J., Barber K.E., Tran N., Nonejuie P., Sakoulas G., Pogliano J., Rybak M.J. Ceftobiprole and ampicillin increase daptomycin susceptibility of daptomycin-susceptible and -resistant VRE. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70(2): 489–493.
8. Kunhikannan S., Thomas C.J., Franks A.E., Mahadevaiah S., Kumar S., Petrovski S. Environmental hotspots for antibiotic resistance genes. *Microbiology Open*. 2021; 10(3): e1197.
9. Li Y., Xu Z., Han W., Cao H., Umarov R., Yan A., et al. HMD-ARG: hierarchical multi-task deep learning for annotating antibiotic resistance genes. *Microbiome*. 2021. 9(1): 40.
10. Kryazhevskikh A.A., Bardina V.I., Sklyarova N.A. Biotesting methods for detecting drugs in the aquatic environment. *Formuly farmatsii*. 2022; 4(1): 61-69. (in Russian)
11. Sklyarova N.A., Sklyarova L.V., Kovalenko M.Yu. Modern approaches to bioindication of drugs and their metabolites in drinking water. Perspektivy vnedreniya innovatsionnykh tekhnologiy v meditsine i farmatsii: Sb. materialov X Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem. Elektrogorsk: EKOlabor, 2023. (in Russian)
12. Kizny Gordon A.E., Mathers A.J., Cheong E.Y.L., Gottlieb T., Kotay S., Walker A.S., Peto T.E.A. et al. The hospital water environment as a reservoir for carbapenem - resistant organisms causing hospital - acquired infections: A systematic review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64(10): 1435–1444. doi: 10.1093/cid/cix132
13. Gibson M.K., Forsberg K.J., Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *ISME Journal*. 2015; 9(1): 207–216.
14. Bertagnolio S., Suthar A.B., Tosas O., Van Weezenbeek K. Antimicrobial resistance: Strengthening surveillance for public health action. *PLoS Med.* 2023; 20(7): e1004265.

MICROBIOLOGY

15. CDC. Centre for Disease Control and Prevention, 2019 Antibiotic Resistance Threats Report. URL: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html> (дата доступа: 12.11.2024).
16. Zakharova O.I., Liskova E.A., Mikhaleva T.V., Blokhin A.A. Antibiotic resistance: evolutionary prerequisites, mechanisms, consequences. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka*. 2018; 64(3): 13–21. (in Russian)
17. Chaïbi K., Chaussard M., Soussi S., Lafaurie M., Legrand M. Not all  $\beta$ -lactams are equal regarding neurotoxicity. *Critical Care*. 2016; 20(1): 350.



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Федоров Д.С.<sup>1</sup>, Митрохин С.Д.<sup>2</sup>, Радугина Н.В.<sup>3</sup>, Мехтиев Э.Р.О.<sup>3</sup>, Затевалов А.М.<sup>3,4</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ



EDN: SZPBON

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», 143423, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Воробухова Департамента здравоохранения г. Москвы», 123423, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Минздрава РФ, 117198, Москва, Россия

*Исследовали липидом 119 пациентов с карциномой и неоплазией различных отделов кишечника, на разных стадиях заболевания. Определяли концентрации минорных липидных компонентов (жирных кислот, альдегидов, гидрокси кислот, стеролов) в цельной венозной крови методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. Пациенты опытной группы, численностью 39 человек принимали синбиотик «Комплинекс», содержащий в своем составе *Lactobacillus rhamnosus* GG в титре 10 Lg КОЕ, витамины B1, B2, B6 и микроэлемент цинк. Из 39 пациентов опытной группы 10 человек с I стадией рака кишечника, 9 – со II стадией, 10 – с III стадией и 10 – с IV стадией рака кишечника. В группу сравнения входили 41 пациент, не принимавшие синбиотик «Комплинекс». Из них с I стадией рака кишечника 3 человека, со II стадией – 3 человека, с III стадией – 22 человека и с IV стадией рака кишечника – 13 человек. Анализы крови брали трехкратно: в день обращения пациента; через 6 дней после приема курса пробиотика; через 4 дня после окончания курса.*

*Определили референсное значение биомаркера колоректального рака из числа концентраций минорных липидных компонентов – холестерол. При снижении концентрации холестерола в крови ниже 13,57 наномоль/г с вероятностью 70% можно диагностировать колоректальный рак.*

*Реакция липидома отличается от нормы в объединенной подгруппе I-II-III стадия и IV стадии колоректального рака. Использование Комплинекса, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG эффективно в подгруппе I-II-III и неэффективно в подгруппе IV стадии колоректального рака.*

**Ключевые слова:** Колоректальный рак; Комплинекс; микробиоценоз кишечника; холестерол; эндотоксинемия

**Для цитирования:** Федоров Д.С., Митрохин С.Д., Радугина Н.В., Мехтиев Э.Р.О., Затевалов А.М. Эффективность применения пробиотиков у пациентов с раком кишечника на разных стадиях заболевания. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 228-235.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-228-235>

EDN: SZPBON

**Для корреспонденции:** Затевалов Александр Михайлович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; e-mail: [zatevalov@gabrigh.ru](mailto:zatevalov@gabrigh.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 11.10.2024

Принята к печати 16.12.2024

*Fedorov D.S., Mitrokhin S.D., Radugina N.V., Mekhtiev E.R.O., Zatevalov A.M.*

## EFFICIENCY OF PROBIOTICS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AT DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE

<sup>1</sup>Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, 143423, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorobukhov of the Moscow City Health Department, 123423, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Russian Ministry of Health, 117198, Moscow, Russia

*The lipidome of 119 patients with carcinoma and neoplasia of various parts of the intestine, at different stages of the disease, was studied. The concentrations of minor lipid components (medium fatty acids, aldehydes, hydroxy acids, sterols) in whole venous blood were determined using gas chromatography mass spectrometry. Patients in the experimental group, numbering 39 people, took the synbiotic "Complinex", containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in a titer of 10 Lg CFU, vitamins B1, B2, B6 and the trace element zinc. Of the 39 patients in the experimental group, 10 people had stage I colon cancer; 9 - with stage II, 10 - with stage III and 10 - with stage IV colon cancer. The comparison group included 41 patients who did not take the synbiotic "Complinex". Of these, 3 people had stage I colorectal cancer, 3 people had stage II, 22 people had stage III, and 13 people had stage IV colorectal cancer. Blood tests were taken three times: on the day the patient applied; 6 days after taking the probiotic course; 4 days after the end of the course.*

*As a result of the work, the reference value of the colorectal cancer biomarker was determined from the concentrations of minor lipid components - cholesterol. With a decrease in the concentration of cholesterol in the blood below 13.57 nanomol / g, colorectal cancer can be diagnosed with a probability of 70%.*

*The lipidome reaction differs from the norm in the combined subgroup of stage I-II-III and stage IV colorectal cancer. The use of*

*Komlinex containing Lactobacillus rhamnosus GG is effective in the subgroup I-II-III and ineffective in the subgroup of stage IV colorectal cancer.*

**Key words:** Colorectal cancer; Komlinex; intestinal microbiocenosis; cholesterol; endotoxemia

**For citation:** Fedorov D.S., Mitrokhin S.D., Radugina N.V., Mekhtiev E.R.O., Zatevalov A.M. Efficiency of probiotics in patients with colorectal cancer at different stages of the disease. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 228-235 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-228-235>

EDN: SZPBON

**For correspondence:** Zatevalov Aleksandr Mikhailovich, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher G.N. Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru)

**Information about authors:**

Fedorov D.S., <https://orcid.org/0009-0000-8920-0153>;

Mitrokhin S.D., <https://orcid.org/0000-0001-5127-1060>;

Radugina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9727-3544>;

Mekhtiev E.R.O., <https://orcid.org/0000-0002-9942-2662>;

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received 11.10.2024

Accepted 16.12.2024

**Введение.** Колоректальный рак занимает третье место среди других видов рака по распространенности в мире [1]. Развитие колоректального рака, в большинстве случаев, связано с диетой, что предполагает активное участие микробиоты в развитии этого заболевания [2, 3]. При колоректальном раке отмечается изменение видового состава, связанное со снижением продуцентов масляной кислоты, принадлежащих к семейству *Lachnospiraceae* и увеличению количества бактерий, принадлежащих к группе *Bacterioides-Prevotella*, а именно *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* и *Peptostreptococcus* [4]. Канцерогенез развивается через инициацию, прогрессию и метастазирование. На ранних стадиях до развития метастазов лечение колоректального рака с помощью хирургической резекции может быть достаточно эффективным (5-летняя выживаемость превышает 90 %) [5]. Больные с колоректальным раком на стадии D имеют 5-летнюю выживаемость не более 10 %. У больных на стадии D, за счет нарушения плотных контактов клеток слизистой оболочки кишечника, подавлению экспрессии генов выработки муцинов появляется высокая вероятность увеличения проницаемости кишечной стенки на месте опухоли, что усугубляет течение колоректального рака [6].

Известно, что пробиотики участвуют в метаболической, иммунной функциях, имеют противоопухолевый эффект [7]. Дисбиотические нарушения, связанные с развитием колоректального рака являются причиной дефектов противоопухолевой и противоифекционной защиты [8]. Использование средств микробиологической коррекции при дисбиозах позволяет усилить систему антиинфекционной резистентности организма за счет усиления колонизационной резистентности нормальной микрофлоры [9]. При сохранении барьерной функции слизистой оболочки и нормальной работы иммунной системы усиление резистентности индигенной микрофлоры будет положительно влиять на защитную, пищеварительную и многие другие функции нормальной микрофлоры кишечника [10]. При нарушении барьерной функции и снижении иммунной защиты применение пробиотических препаратов может иметь обратный эффект [11]. Для оценки эффективности можно использовать биомаркеры эндотоксинемии, рассчитанные по кон-

центрациям минорных липидных компонентов (МЛК) в крови. Изменения в липидоме, рассчитанные по концентрациям МЛК в крови, имеющих в том числе микробное происхождение, отражают максимальное число факторов взаимодействия макроорганизма и микробиоты, что позволит с высокой точностью, специфичностью и чувствительностью проводить мониторинг лечения и профилактики колоректального рака [12].

Таким образом, исследование динамики течения заболевания пациентов с раком кишечника на различных стадиях заболевания при использовании пробиотических средств микробиологической коррекции является актуальной и важной задачей.

**Цель работы.** Оценка эффективности применения пробиотических средств микробиологической коррекции микробиоты кишечника у онкобольных на различных стадиях заболевания.

**Материалы и методы.** Исследована кровь 119 пациентов с карциномой и неоплазией различных отделов кишечника, на разных стадиях заболевания, госпитализированных для проведения хирургического лечения, а также здоровых волонтеров, не имеющих онкологического заболевания кишечника. В опытную группу включены 39 пациентов, принимавших пробиотический препарат. Из них 10 человек с I стадией рака кишечника, 9 – со II стадией, 10 – с III стадией и 10 – с IV стадией рака кишечника. В группу сравнения входили 41 пациент, не принимавшие пробиотические средства микробиологической коррекции микробиоценоза. Из них с I стадией рака кишечника 3 человека, со II стадией – 3 человека, с III стадией – 22 человека и с IV стадией рака кишечника – 13 человек. Анализы крови брали трехкратно: в день обращения пациента; через 6 дней после приема курса пробиотика; через 4 дня после окончания курса.

Концентрации минорных липидных компонентов, в том числе микробного происхождения, в цельной венозной крови определяли методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. Экстракцию минорных липидных компонентов, а именно насыщенных и ненасыщенных средних монокарбоновых кислот, гидроскикислот, альдегидов и стеролов проводили с помощью реакции кислотного метанолиза. Для расчета концентраций и

идентификации химических соединений в экстракте использовали хроматограф МАЭСТРО 7820А, с квадрупольным селективным масс-спектрометром Agilent Technologies 5975. Диапазон масс 2-1000 аем, разрешающая способность 0,5 аем. Использовалась капиллярная колонка с метилсиликоновой фазой Ультра-1 Хьюлетт-Паккард: 25 м x 0,20 мм. Газ носитель - гелий. Программированный режим: 5 град/мин от 130 до 320 °С [13].

Для поиска биомаркера использовали методы многомерной статистики и математического моделирования. Выделение значимых факторов изменения системы липида провели с помощью факторного анализ, анализа главных компонент нормализованных концентраций МЛК в крови. Параллельно провели кластерный анализ корреляций Спирмена по методу Варда для выделения значимых групп концентраций МЛК в крови. Линейным дискриминантным анализом определили соотношение концентраций МЛК в крови, характерное для рака кишечника и рассчитали регрессионный компонент – коэффициент уникальности. Корреляция коэффициента уникальности с концентра-

циями МЛК в крови позволяет выбрать кластер и фактор изменения системы, связанный с онкологическим заболеванием. Окончательный выбор биомаркера проводится из числа МЛК наилучшего кластера по результатам прогностических характеристик, рассчитанных ROC-анализом.

Сравнение концентраций МЛК в крови проводилось с помощью сравнения медианных значений с характеристикой интерквартильного разброса. Статистическая значимость изменений определялась с помощью критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости для всех исследований - 95% ( $p < 0,05$ ) [14].

**Результаты работы.** Для исследования эффективности пробиотических препаратов в коррекции микробиоценоза кишечника необходимо определить однородность исследуемой группы по отношению к изменениям липида. Так как концентрации липидов представляют из себя результат взаимодействия большого количества разнонаправленных процессов необходим системный подход в дифференцированности липида в зависимости от тяжести заболеваний, то есть от стадии рака ки-

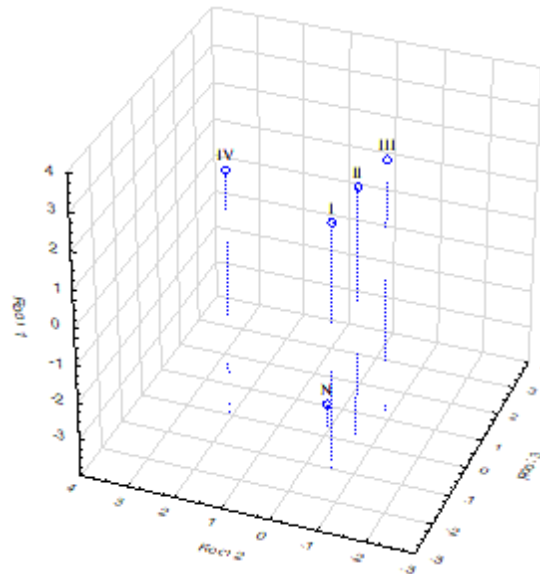
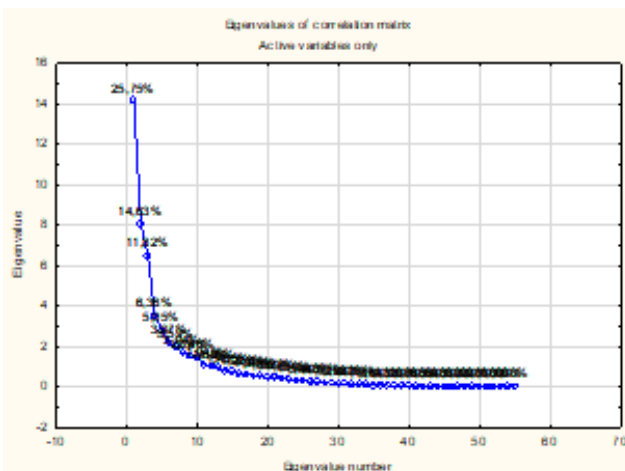
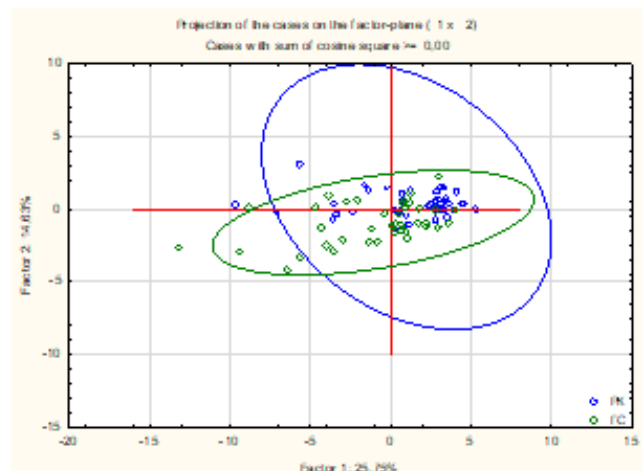


Рис. 1. Распределение центроидов групп, сформированных в соответствии со стадией рака кишечника у пациентов в 3D-проекции дискриминантного пространства концентраций минорных липидных компонентов в крови

Примечание: штриховой линией обведены центроиды групп, для которых нет статистически значимых различия расстояния Махалонобиса, ( $p < 0,05$ )



а) Распределение факторной нагрузки



б) Распределение корреляций в координатах F1 – F2

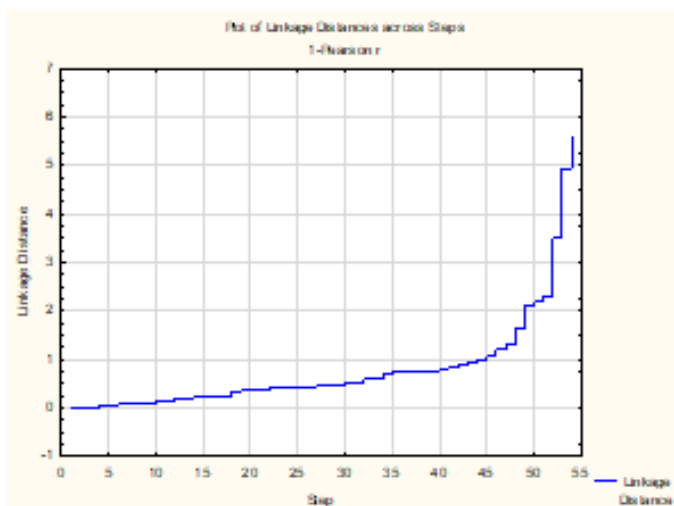
Рис. 2. Факторная нагрузка концентраций МЛК в крови по группам

щечника. Линейным дискриминантным анализом провели сравнение групп, сформированных в зависимости от стадии рака кишечника. Результаты расположения центроидов групп в трехмерной проекции дискриминантного пространства и статистическая значимость отличий между группами представлена на рисунке 1.

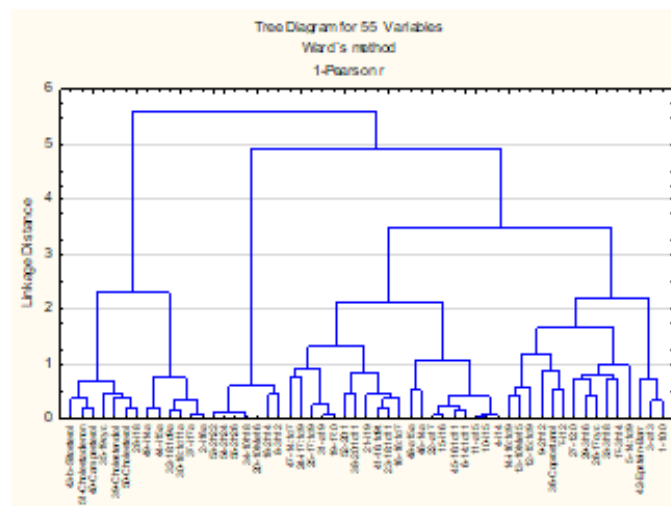
На рисунке 2а показано, что характер кривой меняется после 3 фактора с вертикального на горизонтальный, что указывает на 3 значимых фактора, описывающих

52,2 % корреляционных связей между 55 концентрациями минорных липидных компонент в крови. Распределение корреляций (рис. 2б) показывает увеличение фактора в изменение системы, так как распределение в группе РК (овал синего цвета) имеет более вытянутую форму по вертикальной оси (фактор 2).

Так как некоторые изменения системы могут быть однонаправлены, но различны по своей природе, то они могут не различаться факторным анализом. Для



а) Динамика расстояний между кластерами в зависимости от шага модели



б) Кластеризация корреляций между концентрациями МЛК в крови

Рис. 3. Результаты кластерного анализа массива данных концентраций минорных липидных компонент в крови

более детальной дифференциации факторный анализ дополнили кластерным анализом корреляций Спирмена по методу Варда (рис. 3).

На рисунке 3а показано, что характер кривой меняется на 53 шаге при расстоянии 2,2 – 3,6 ед. При учете данного расстояния для выделения кластеров образуется 4 кластера корреляционных связей концентраций МЛК в крови. Для оценки направленности изменений по кластерам концентраций МЛК в крови с помощью линейного дискриминантного анализа определим коэффициент уникальности (четкость липидного отпечатка колоректального рака). Корреляции с коэффициентом уникальности, кратность разницы средних между опытной группой и группой сравнения позволят определить кластер с кандидатом-биомаркером.

Распределение корреляций между факторами приведено в таблице 1.

В таблице 1 показано, что самая большая факторная нагрузка в системе приходится на насыщенные и ненасыщенные карбоновые кислоты с высокими коэффициентами корреляции с фактором 1, объединенные в кластер А. Это можно отметить при сравнении средних коэффициентов корреляции по кластерам – для кластера А среднее равно  $r = -0,64$ . Самый большой коэффициент корреляции отмечается для концентрации антеизонадекановой кислоты (a19) —  $r = -0,91$ . Изменения концентраций МЛК кластера А не связаны с онкологическим процессом, так как имеют разнонаправленные коэффициенты корреляции с коэффициентом уникальности колоректального рака. Средний коэффициент корреляции равен 0,02.

Кластер В объединил 2, 3, 10 – гидроксикислоты, многие из которых являются структурными компонентами липида А эндотоксина. Фактор 2 связан с 2-, 3-, 10-гидроксикислотами высокими значениями коэффициентов корреляции. Корреляционная связь с коэффициентом уникальности колоректального рака кишечника.

Кластер С, объединивший альдегиды, стеролы и насыщенные жирные кислоты, не отличается значимыми корреляционными связями с рассматриваемыми факторами, имеет однонаправленные корреляционные связи с коэффициентом уникальности колоректального рака. Таким образом, соединения кластера С необходимо рассматривать как кандидаты – биомаркеры для оценки динамики заболевания.

Концентрации МЛК, объединенных в кластер D не связаны корреляционными связями с рассматриваемыми факторами, а корреляционные связи с коэффициентом уникальности колоректального рака разнонаправлены.

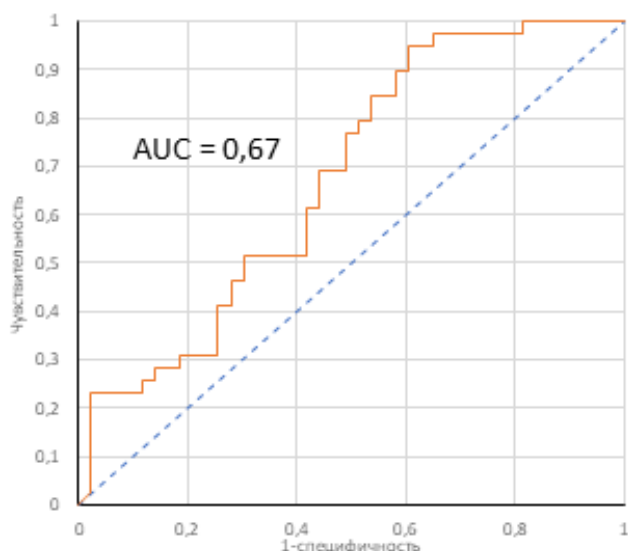
Третий по значимости кластер С, имеющий наибольшую однонаправленную корреляцию, объединил 13 кандидатов-биомаркеров. Для выбора кандидатов-биомаркеров принимаем во внимание кратность средних значений между основной группой и группой сравнения, а также величину коэффициента корреляции с коэффициентом уникальности колоректального рака. Исходя из вышеописанных параметров в качестве кандидатов-биомаркеров были определены концентрации изооктадекановой кислоты (i18) и холестерина (cholesterol), для которых провели ROC-анализ (рис. 4).

Таблица 1

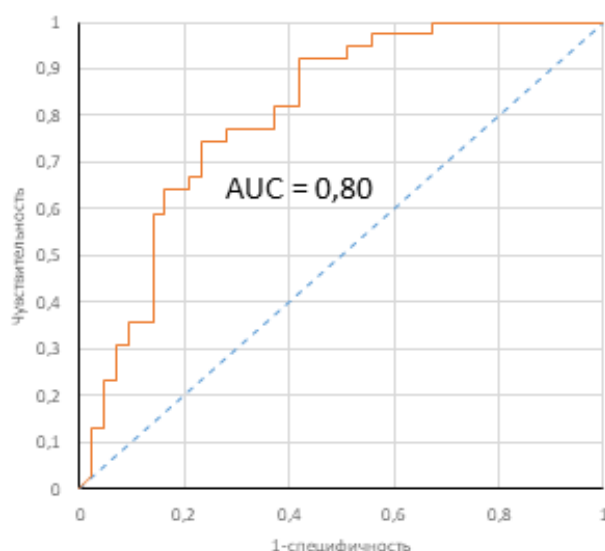
Средние факторные нагрузки по кластерам между концентрациями компонентов МЛК в крови

Кластер	Минорный липидный компонент	Фактор - 1	Фактор- 2	Фактор - 3	Кратность	Корреляция коэффициента уникальности
А	Изотетрадекановая кислота (i14)	-0,62	-0,15	-0,47	-	0,04
	11,12-тетрадеценная кислота (14:1d11)	-0,72*	-0,17	-0,43	-	0,10
	Изопентадекановая кислота (i15)	-0,82*	-0,15	-0,43	0,7	0,08
	Антеизопентадекановая кислота (a15)	-0,75*	-0,11	-0,42	-	0,04
	Изогексадекановая кислота (i16)	-0,89*	-0,24	-0,24	-	0,09
	7,8 гексадеценная кислота (16:1d7)	-0,56	-0,02	-0,46	-	0,02
	Гептадекановая кислота (17:0)	-0,86*	0,32	-0,13	-	-0,05
	Изононандекановая кислота (i19)	-0,67	-0,12	-0,12	0,7	0,23*
	Антеизогептадекановая кислота (a17)	-0,88*	-0,10	-0,33	-	0,05
	Цисвакценовая кислота (18:1d11)	-0,72*	0,06	-0,25	-	0,08
	9,10 изогептадеценная кислота (i17:1d9)	-0,09	0,57	-0,28	19,2	-0,42*
	9,10 гептадеценная кислота (17:1d9)	-0,70*	0,61	0,03	-	-0,04
	Антеизонандекановая кислота (a19)	-0,91*	0,21	-0,04	-	0,02
	Эйкозеновая кислота (20:1d11)	-0,41	-0,02	-0,15	-	0,20
	9,10 гексадеценная кислота (16:1d9t)	-0,67	0,00	-0,41	-	0,00
	10,11 гексадеценная кислота (16:1d11)	-0,79*	-0,18	-0,37	-	0,08
	Тетрадекановый альдегид (14a)	-0,57	-0,29	0,20	0,3	0,32*
7,8 тетрадеценная кислота (14:1d7)	-0,35	0,33	-0,20	-	-0,26*	
Антеизопентадекановый альдегид (a15a)	-0,50	0,00	-0,12	-	-0,01	
Арахидоновая кислота (20:1)	-0,26	0,11	-0,54	1,4	-0,22*	
Среднее значение по кластеру А		-0,64	0,03	-0,26		0,02
В	3-гидроксилауриновая кислота (3h12)	-0,29	0,59	0,31	0,6	0,13
	2-гидрокситетрадекановая кислота (2h14)	-0,39	0,60	0,47	-	-0,05
	10-метилгексадекановая кислота (10Me16)	-0,27	0,90*	0,25	-	-0,15
	10-гидроксиоктадекановая кислота (10h18)	-0,20	0,90*	0,25	2,2	-0,16
	2-гидроксигегеновая кислота (2h22)	-0,26	0,89*	0,14	-	-0,31*
	2-гидроксиглицероцириновая кислота (2h24)	-0,24	0,89*	0,29	-	-0,13
	2-гидроксистератиновая кислота(2h26)	-0,18	0,89*	0,29	0,6	-0,12
Среднее значение по кластеру В		-0,26	0,81	0,28		-0,11
С	Изопальмитовый альдегид (i16a)	-0,53	-0,43	0,42	-	0,21
	Изооктадекановая кислота (i18)	-0,72*	-0,33	0,38	0,7	0,32*
	Цис-11-октадеценный альдегид (18:1d11a)	-0,37	-0,46	0,57	0,3	0,53*
	Цис-9-октадеценный альдегид (18:1d9a)	-0,27	-0,46	0,41	-	0,17
	Циклононадекановая кислота (19сус)	-0,53	0,11	0,38	0,6	0,37*
	Изогептадекановый альдегид (i17a)	-0,40	-0,46	0,38	-	0,10
	Холистердиол (cholestendiol)	-0,30	-0,34	0,65	0	0,53*
	Кампестерол (campesterol)	-0,42	-0,29	0,50	0,6	0,29*
	β-ситостерол (b-sitosterol)	-0,41	-0,16	0,62	0,4	0,41*
	Изопентадекановый альдегид (i15a)	-0,49	-0,33	0,37	0,4	0,32*
	Изотетрадекановый альдегид (i14a)	-0,49	-0,22	0,24	-	-0,01
	Холестерол (cholesterol)	-0,59	-0,37	0,48	0,7	0,43*
Холестандиенон (cholestadienon)	-0,54	-0,13	0,30	0	0,25*	
Среднее значение по кластеру С		-0,47	-0,30	0,44		0,30
D	Декановая кислота (10:0)	-0,20	0,03	-0,65	3,7	-0,56*
	Антеизотридекановая кислота (a13)	-0,11	0,10	-0,52	3,5	-0,55*
	9,10-тетрадеценная кислота (14:1d9)	-0,35	-0,14	0,07	0,5	0,18
	Изодекановая кислота (i12)	-0,16	0,00	-0,23	-	-0,07
	2-гидроксидодекановая кислота (2h12)	-0,05	0,11	0,09	-	-0,16
	9,10-пентадеценная кислота (15:1d9)	-0,31	0,29	0,03	0,7	0,14
	10-метилпентадекановая кислота (10 Me 15)	-0,20	0,41	0,29	0,6	0,04
	9,10 -изогексадеценная кислота (i16:1d9)	-0,33	0,03	0,11	0,5	0,24*
	3-гидрокситетрадекановая кислота (3h14)	-0,05	0,22	-0,18	1,6	-0,18
	Циклогептадекановая кислота (17сус)	-0,69	-0,06	0,07	0,7	0,34*
	Додекановая кислота (12:0)	-0,33	0,08	-0,30	-	-0,07
	3-гидроксигексадекановая кислота (3h16)	-0,69	0,19	0,20	0,6	0,29*
	3-гидроксиоктадекановая кислота (3h18)	-0,11	0,46	0,29	-	-0,10
	Копростанол (coprostanol)	0,08	0,14	-0,04	2,3	-0,30*
Холестандион (Cholestadienon)	0,31	0,04	-0,28	5,8	-0,52*	
Среднее значение по кластеру D		-0,21	0,13	-0,07		-0,09

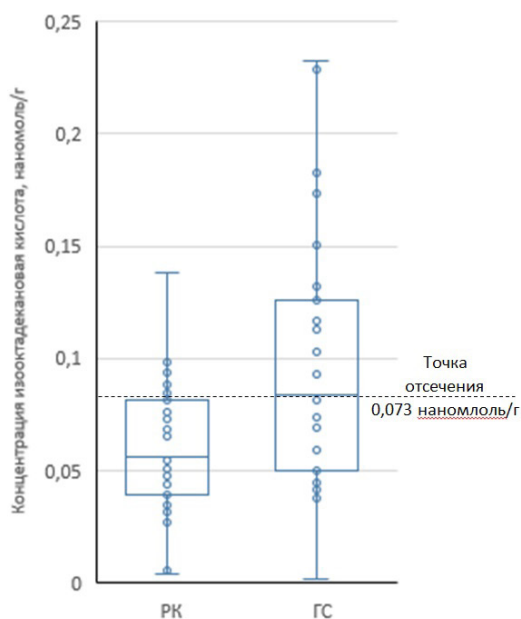
Примечание: \* - обозначены статистически значимые коэффициенты корреляций, p<0,05



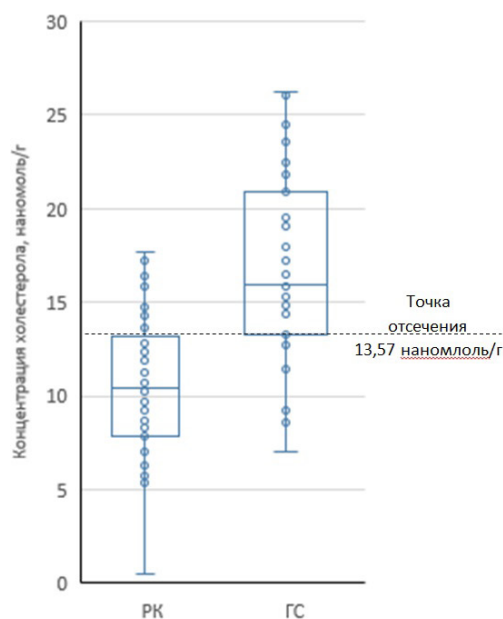
а) ROC-кривая для концентрации изооктадекановой кислоты в крови



б) ROC-кривая для концентрации холестерина в крови



в) Концентрации изооктадекановой кислоты в крови в группах



г) Концентрации холестерина в крови в группах

Рис. 4. Качество классификации групп, рассчитанное с помощью модели логистической регрессии

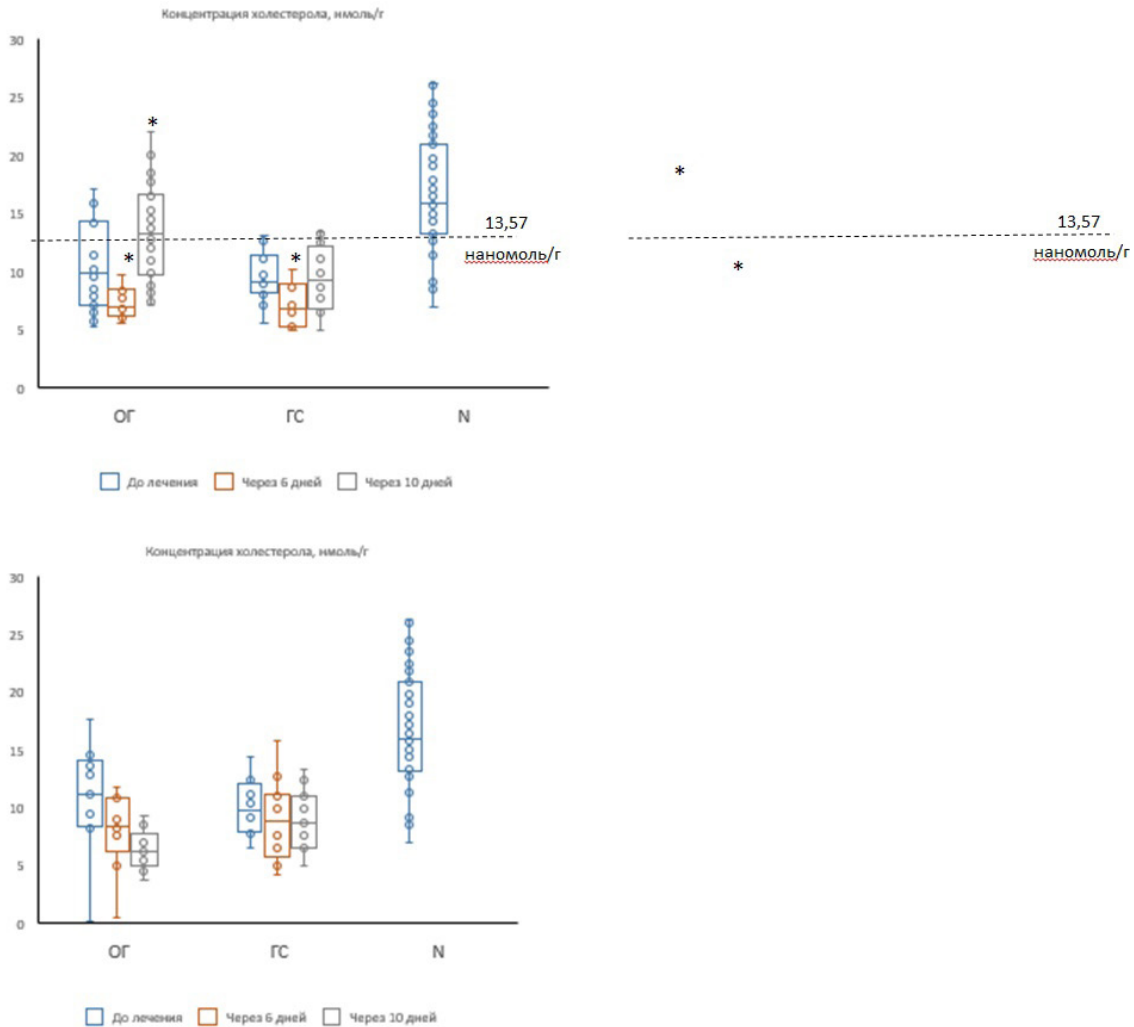
На рисунке 4а и 4б показаны, вид ROC-кривой для концентрации изооктадекановой кислоты (i18) и холестерина (cholesterol) при разделении групп РК (рак кишечника) и группы сравнения. По виду ROC-кривой, сравнении показателя AUC, полученного ROC-анализом, наилучший результат отмечался для концентрации холестерина (AUC=0,80). Из графиков, представленных на рисунках 3в и 3г, также можно отметить, более четкое разделение групп по точке отсечения, рассчитанной по результатам ROC-анализа. Величина концентрации холестерина в крови равное 13,57 наномоль/г является референсным значением, для группы рак кишечника относительно группы здоровых волонтеров. Снижение концентрации ниже этого значения наблюдалось у пациентов с колоректальным раком.

Точность, чувствительность и специфичность концентрации данного биомаркера составила 70, %, 62,8 %, 79,5 % соответственно.

Известно влияние средств пробиотических препаратов на защитный потенциал микробиома кишечника. Подтвержден положительный защитный эффект *Lactobacillus rhamnosus GG*, связанный с поддержанием целостности слизистой оболочки кишечника, её барьерных свойств, здорового кислотно-щелочного баланса, необходимого для нормального функционирования пищеварительных ферментов, а также для предотвращения избыточного роста патогенных бактерий, перистальтики кишечника и стимуляции работы иммунной системы [15]. Для оценки эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* на уровень эндотоксемии по

состоянию липидома оценим динамику концентрации холестерина в крови. В качестве средства микробиологической коррекции, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG* использовали биологически-активную добавку Комплинекс. Биологически активная добавка к пище Комплинекс представляет собой сочетание лиофилизированных *Lactobacillus rhamnosus GG* в титре 10 Lg КОЕ, витамины B1, B2, B6 и микроэлемент цинк.

Исследование концентрации холестерина в крови пациентов для группы 123 – N и 4 -N включало 3 этапа относительно сроков приема Комплинекса – до начала приема, после курса приема и через 10 дней после начала приема (то есть 4 дня после окончания приема). В аналогичные сроки брали кровь у пациентов группы сравнения, которые Комплинекс не принимали. Результаты представлены на рисунке 5.



а) Группа 123 (I, II, III стадия рака кишечника)

б) Группа 4 (IV – стадия рака кишечника)

Рис. 5. Концентрации холестерина в крови пациентов с а) I, II, III стадией рака кишечника, б) с IV стадией рака кишечника, принимавших пробиотик (ОГ), и не принимавших пробиотик (ГС) по сравнению со значениями здоровых волонтеров (N)

Примечание: \* - обозначены значения имеющие статистическую значимость относительно этапа «до лечения» в своей группе, рассчитанные по критерию Манна-Уитни, ( $p < 0,05$ )

На рисунке 4 показано, что прием Комплинекса снижает концентрацию холестерина в крови пациентов, что соответствует отрицательной динамике течения заболевания. Для группы 123 через 10 дней после начала приема Комплинекса или через 4 дня после окончания курса приема Комплинекса происходит статистически значимое увеличение концентрации холестерина в крови (рис. 4а), тогда как у пациентов группы 4 (IV стадия рака кишечника) снижение концентрации холестерина продолжается.

**Заключение.** Системный анализ показателей ли-

пидома минорных липидных компонентов, имеющих в том числе микробное происхождение, показал, что система липидного обмена реагирует на такой эндогенный фактор как колоректальный рак снижением концентрации холестерина в крови. Использование концентрации холестерина в крови для оценки эффективности применения пробиотиков с целью поддержания колонизационной резистентности нормальной микрофлоры кишечника оправдано для пациентов с I, II, III стадией колоректального рака, так как через 10 дней после приема препарата намечается увеличение

концентрации холестерина в крови до значений, регистрируемых у здоровых волонтеров. Для пациентов с IV стадией заболевания отмечается отрицательная динамика, что может быть связано со снижением общей антиинфекционной резистентностью организма.

Известно, что колоректальный рак влияет на многие бактериальные метаболические пути. Активируются пути, связанные с жирными кислотами, аминокислотами, нуклеиновыми кислотами. Снижаются интенсивность пути углеводного и энергетического метаболизма. В областях сильно пораженных опухолью снижается экспрессия генов выработки слизи – муцинов, что приводит к нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника [16]. Дисфункция кишечника, связанная с увеличением кишечной проницаемости приводит к бактериальной транслокации и увеличением концентрации липополисахарида в портальном и системном кровотоке [17, 18].

Изменения видового состава микробиоценоза на поздних стадиях рака кишечника, изучены на модели лабораторных генетически модифицированных мышей [16]. Отмечено увеличение количества *Megasphaera elsdenii*, что может быть связано особенностями злокачественных клеток на поздней стадии рака, выделяющих во внешнюю среду лактат, потребляемый этой бактерией. Введение *Lactobacillus rhamnosus*, потребляющей лактат в качестве субстрата, в кишечник увеличивает количество продуктов молочно-кислого брожения, что в условиях повышенной проницаемости кишечника может усиливать воспалительный процесс и эндотоксемическую нагрузку.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1-8; 16, 17 см.  
REFERENCES)

- Алешкин А.В., Цейтлин Г.Я., Затевалов А.М., Коновалова М.В., Амерханова А.М., Афанасьев С.С., Селькова Е.П. Коррекция нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у детей с острым лимфобластным лейкозом в период диспансерного наблюдения. *Астраханский медицинский журнал*. 2010; 5; 4: 79-83.
- Затевалов А.М., Гарбузов А.А., Руженцова Т.А., Байракова А.Л., Орлова В.А., Михайлова И.И., Мешкова Н.А. Роль микробиома кишечника в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2; 1: 170-181.
- Ушкалова Е.А. Современные представления о роли пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний: фокус на Линекс. *Терапевтический архив*. 2014; 86(4): 117-124.
- Затевалов А.М., Безродный С.Л., Марданлы С.Г., Помазанов В.В. Микробиом-ассоциированная экспосомика - новое перспективное направление предиктивной диагностики. В сборнике: Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации. Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной Году науки и технологий. Под общей редакцией С.Г. Марданлы, В.В. Помазанова, В.А. Киселевой. Орехово-Зуево, 2021.
- Миронов А.Ю., Пашков Е.П. Использование газо-жидкостной хроматографии в анаэробной бактериологии (обзор литературы). *Лабораторное дело*. 1988; 3: 3-9.
- Мехтиев Э.О., Радугина Н.В., Затевалов А.М., Ильясова Н.А., Жиленкова О.Г., Гудова Н.В., Федоров Д.С., Садеков Т.Ш., Миронов А.Ю. Критерии метаэкспозомной оценки бактериального вагиноза у пациенток амбулаторного приёма. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (11): 627-636.
- Олехнович, Е. И., Манолов, А. И., Павленко, А. В., Конанов, Д. Н., Федоров, Д. Е., Тихонова, П. О., Глушенко, О. Е., Ильина, Е. Н. Влияние микробиома кишечника на эффективность противоопухолевой иммунотерапии. *Биомедицинская химия*. 2020; 66(1): 54-63.

- Федоров Д.С., Калужин О.В., Афанасьев С.С., Затевалов А.М., Жиленкова О.Г. Скрининговая диагностика рака кишечника по результатам метаэкспозомного исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(1): 58-64.

REFERENCES

- Garrett, W.S. The gut microbiota and colon cancer. *Science*. 2019; 364: 1133–1135.
- Davis, C.D.; Milner, J.A. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J. Nutr. Biochem*. 2009; 20: 743–752.
- Sobhani, I.; Bergsten, E.; Couffin, S.; Amiot, A.; Nebbad, B.; Barau, C.; de'Angelis, N.; Rabot, S.; Canoui-Poitrine, F.; Mestivier, D.; et al. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116: 24285–24295.
- Sobhani, I.; Tap, J.; Roudot-Thoraval, F.; Roperch, J.P.; Letulle, S.; Langella, P.; Corthier, G.; Van Nhieu, J.T.; Furet, J.P. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS ONE*. 2011; 6: e16393.
- Siegel, R. Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer. J Clin*. 2013; 63(1): 11-30.
- Zhuang YP, Zhou HL, Chen HB, Zheng MY, Liang YW, Gu YT, Li WT, Qiu WL, Zhou HG. Gut microbiota interactions with antitumor immunity in colorectal cancer: From understanding to application. *Biomed Pharmacother*. 2023; 165: 115040.
- Gomes, A.C.; Bueno, A.A.; Machado de Souza, R.G.; Mota, J.F. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr. J*. 2014; 13: 60.
- Whelan, R.L.; Franklin M., Holubar S.D. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg. Endosc*. 2003; 17 (6): 972-978.
- Aleshkin A.V., Cejtlin G.Y.A., Zatevalov A.M., Konovalova M.V., Amerxanova A.M., Afanas'ev S.S., Sel'kova E.P. Correction of disturbances of the microbiocenosis of the gastrointestinal tract in children with acute lymphoblastic leukemia during the period of dispensary observation. *Astraxanskij medicinskij zhurnal*. 2010; 5(4): 79-83. (in Russian)
- Zatevalov A.M., Garbuzov A.A., Ruzhenczova T.A., Bajrakova A.L., Orlova V.A., Mixajlova I.I., Meshkova N.A. The role of the gut microbiome in the pathogenesis of autism spectrum disorders in children. *Arxiv peditrii i detskoj xirurgii*. 2024; 2(1): 170-181. (in Russian)
- Ushkalova E.A. Modern concepts of the role of probiotics in the prevention and treatment of various diseases: focus on Linex. *Terapevticheskij arxiv*. 2014; 86(4):117-124. (in Russian)
- Zatevalov A.M., Bezrodnyj S.L., Mardanly S.G., Pomazanov V.V. Microbiome-associated exposomics is a new promising direction in predictive diagnostics. V sbornike: Perspektivy' vnedreniya innovacionny'x texnologij v medicine i farmacii. Sbornik materialov VIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem, posvyashhennoj Godu nauki i texnologij. Orexovo-Zuevo, 2021. (in Russian)
- Mironov A.Yu., Pashkov Ye.P. Use of gas-liquid chromatography in anaerobic bacteriology (literature review). *Laboratornoye delo*. 1988; 3: 3-9. (in Russian)
- Mehtiev ERO, Radugina NV, Zatevalov AM, Il'yasova NA, Zhilenkova OG, Gudova NV, Fedorov DS, Sadekov TSh, Mironov AYu. Criteria for metaexposomal assessment of bacterial vaginosis in outpatient patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69 (11): 627-636 (in Russian)
- Olexnovich, E. I., Manolov, A. I., Pavlenko, A. V., Konanov, D. N., Fedorov, D. E., Tixonova, P. O., Glushhenko, O. E., Il'ina, E. N. The Impact of Gut Microbiome on the Efficacy of Antitumor Immunotherapy. *Biomeditsinskaya ximiya*. 2020; 66(1): 54-63. (in Russian)
- Fellows RC, Chun SK, Larson N, Fortin BM, Mahieu AL, Song WA, Seldin MM, Pannunzio NR, Masri S. Disruption of the intestinal clock drives dysbiosis and impaired barrier function in colorectal cancer. *Sci Adv*. 2024; 27; 10(39): eado1458.
- Bauer, T.M.; Schwacha, H.; Steinbrückner, B.; Brinkmann, F.E.; Ditzen, A.K.; Aponte, J.J.; Pelz, K.; Berger, D.; Kist, M.; Blum, H.E. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97: 2364–2370.
- Fedorov D.S., Kalyuzhin O.V., Afanas'yev S.S., Zatevalov A.M., Zhilenkova O.G. Screening diagnosis of color cancer according to the results of a metaexposome study. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni*. 2024; 29 (1): 58-64 (in Russ)





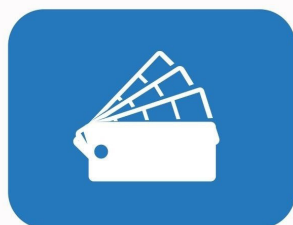
производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

## ИФА-Столбняк-IgG

Набор реагентов "ИФА-Дифтерия-IgG" предназначен для количественного определения иммуноглобулинов класса G к столбнячному анатоксину в сыворотке и плазме крови людей методом иммуноферментного анализа



Все реагенты готовы к использованию



Цветовая индикация реагентов



Срок годности 18 месяцев

96 определений

Кат. № 30.01

Концентрация IgG в диапазоне

0,01 - 5,0 МЕ/мл



г. Электрогорск  
ул. Буденного, д.1



ekolab.ru



ekolab-sbyt@mail.ru  
8-800-333-33-47



# ЭКОлаб

производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

## ИФА-Дифтерия-IgG

Набор реагентов "ИФА-Дифтерия-IgG" предназначен для количественного определения иммуноглобулинов класса G к дифтерийному анатоксину в сыворотке и плазме крови людей методом иммуноферментного анализа (ИФА)



Определение уровня поствакцинального и гуморального иммунитета



Все реагенты готовы к использованию



Цветовая индикация реагентов



Срок годности 18 месяцев

96 определений

Кат. № 42.33

Определение концентрации IgG в диапазоне

0,001-2,0 МЕ/мл

Общее время анализа при 37°C

1 час 10 минут



г. Электрогорск  
ул. Буденного, д.1



ekolab.ru



ekolab-sbyt@mail.ru  
8-800-333-33-47



# ЭКОФРИН

Средство для слизистой оболочки носа



Увлажняет



Защищает



Заживляет



Не имеет побочных эффектов

Выгодный объем 50 мл

Без привыкания

РЕКЛАМА



# ЭКО-ТЕРБИН

## ПРОТИВОГРИБКОВОЕ СРЕДСТВО ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

- ◆ бесконтактно один раз в сутки
- ◆ одна упаковка на курс лечения
- ◆ бесцветный, не оставляет пятен и следов на одежде
- ◆ для профилактической обработки обуви
- ◆ для профилактики после посещения бассейнов, бань, спа-комплексов



г. Электрогорск,  
ул. Буденного, д. 1



8-800-333-33-47



[www.ekolab.ru](http://www.ekolab.ru)



[otprod@mail.ru](mailto:otprod@mail.ru)

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Бакаев В.В.<sup>1</sup>, Марданлы С.Г.<sup>1,2</sup>, Гашенко Т.Ю.<sup>1,2</sup>, Марданлы С.С.<sup>1</sup>, Жигалева О.Н.<sup>1</sup>

## К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ SARS-COV-2 НА РАЗВИТИЕ И ТЯЖЕСТЬ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>АО «ЭКОлаб», 142530, Электрогорск, Россия;

<sup>2</sup>ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГОУ ВО МО «ГГТУ»), 142611, Орехово-Зуево, Россия

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, затронула миллионы людей по всему миру, однако, помимо острого течения заболевания, у значительной части пациентов были выявлены долгосрочные последствия, известные как постковидный синдром (ПКС) или лонг-ковид. Этот синдром демонстрирует разнообразные симптомы, такие как хроническая усталость, одышка, кашель, головные боли, когнитивные и психические расстройства, которые могут продолжаться в течение 12 и более недель после первоначального выздоровления, значительно ухудшая качество жизни пациентов. Изучение ПКС стало особенно актуальным после завершения пандемии. Целью данного вводного исследования является обзор основных характеристик постковидного синдрома и их возможной ассоциации с различными вариантами SARS-CoV-2 с акцентом на патогенетические механизмы, лежащие в основе этих нарушений. В статье рассматриваются клинические и эпидемиологические аспекты влияния различных вариантов вируса на развитие и тяжесть ПКС, обсуждаются определения и классификации симптомов этого состояния, что позволяет лучше понять его природу и сложности диагностики. Анализ опубликованных данных подчеркивает необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания влияния различных штаммов и вариантов коронавируса на здоровье переболевших и разработки эффективных методов лечения постковидного синдрома.

**Ключевые слова:** коронавирус; геномные варианты; постковидный синдром; симптомы; эпидемиологические исследования

**Для цитирования:** Бакаев В.В., Марданлы С.Г., Гашенко Т.Ю., Марданлы С.С., Жигалева О.Н. К вопросу о влиянии разных вариантов SARS-CoV-2 на развитие и тяжесть постковидного синдрома (краткий обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 236-241.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-236-241>

EDN: VFJKVC

**Для корреспонденции:** Бакаев Валерий Владимирович, доктор биол. наук, консультант НПО ПЦР, АО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., ул. Буденного д. 1а, e-mail: bakayev@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование финансировалось АО «ЭКОлаб».

Поступила 07.11.2024

Принята к печати 21.12.2024

Bakayev V.V.<sup>1</sup>, Mardanly S.G.<sup>1,2</sup>, Gashenko T.Yu.<sup>1,2</sup>, Mardanly S.S.<sup>1</sup>, Zhigaleva O.N.<sup>1</sup>

## ON THE ISSUE OF THE INFLUENCE OF DIFFERENT VARIANTS OF SARS-COV-2 ON THE DEVELOPMENT AND SEVERITY OF POST-COVID SYNDROME (A BRIEF LITERATURE REVIEW)

2JSC "EKOLab", 142530, Elektrogorsk, Russia;

3State Educational Institution of Higher Education MO State Humanitarian and Technological University, 142611,

Orekhovo-Zuyevo, Russia

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has affected millions of people worldwide, and aside from the acute phase of the disease, a substantial number of patients have experienced long-term sequelae known as post-COVID syndrome (PCS) or Long COVID. This syndrome demonstrates a variety of symptoms, such as chronic fatigue, shortness of breath, coughing, headache, cognitive and mental disorders, which can persist for 12 weeks or more after original disease recovery, significantly impairing the quality of life of patients. The studies on PCS have become particularly important following the end of the COVID pandemic. The aim of this introduction study was to overview the key characteristics of post-COVID syndrome and their possible association with various strains of SARS-CoV-2, its different genomic variants, focusing on the pathogenetic mechanisms underlying these disorders. The article examines the clinical and epidemiological aspects of how different variants of the virus influence the development and severity of PCS, definitions and classifications of the symptoms of this condition are also discussed, which allows for a better understanding of its nature and the complexities of diagnosis. The analysis of existing data highlights the need for further studies to gain a deeper understanding of the impact of different coronavirus strains and variants on the health of recovered patients and to develop effective treatments for post-COVID syndrome.

**Key words:** coronavirus; genomic variants; post-COVID syndrome; epidemiological studies

**For citation:** Bakayev V.V., Mardanly S.G., Gashenko T.Yu., Mardanly S.S., Zhigaleva O.N. On the issue of the influence of different variants of sars-cov-2 on the development and severity of post-covid syndrome (a brief literature review). *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 236-241 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-236-241>

EDN: VFJKVC

For correspondence: *Valeriy V. Bakayev*, Doctor of Biol. Sciences, consultant - NPO PCR, "EKOLab" JSC, 142530, Moscow region, St. Budennogo 1a, e-mail: bakayev@gmail.com

**Information about authors:**

Bakayev V.V., <https://orcid.org/0009-0005-5264-5606>;

Mardanly S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>;

Gashenko T.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-6768-2251>;

Mardanly S.S., <https://orcid.org/0000-0002-4440-6075>;

Zhigaleva O.N., <https://orcid.org/0000-0002-5003-1089>.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests

**Funding.** The study was funded by "EKOLab" JSC.

Received 07.11.2024

Accepted 21.12.2024

**Введение.** Пандемия COVID-19, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, оказала значительное влияние на здоровье и качество жизни населения во всем мире, затронув миллионы людей и создав беспрецедентные вызовы для систем здравоохранения во многих странах [1-3]. С начала пандемии, по разным оценкам, было зарегистрировано более 700 миллионов случаев заражения и около 7 миллионов смертей, что указывает на масштаб и серьезность этого глобального кризиса [4-6]. С развитием пандемии было обнаружено, что вирусная инфекция, вызываемая различными вариантами вируса, приводит не только к острому заболеванию, но и вызывает у значительной части заболевших долгосрочные последствия, что в современных условиях делает изучение механизмов поражения организма больных особенно актуальным [7-9].

Постковидный синдром (ПКС), также известный как «долгий COVID» (Long COVID), характеризуется комплексом симптомов, который может сохраняться после острого периода заболевания на значительное (12 и более недель) время [7, 8]. Этот синдром включает в себя широкий спектр клинических проявлений, таких как хроническая усталость, одышка, головная боль, когнитивные расстройства, нарушения сна и множество других симптомов, которые существенно влияют на качество жизни пациентов [7-9]. ПКС стал предметом многих исследований, однако его влияние на разные группы пациентов пока недостаточно изучено.

Целью данной работы является обзор опубликованных данных о развитии постковидного синдрома в рамках распространения различных штаммов и вариантов SARS-CoV-2. Предполагается обсудить, как они могут влиять на тяжесть ПКС, а также выявить возможные патогенетические механизмы, лежащие в основе этих корреляций. В рамках исследования будут рассмотрены как эпидемиологические, так и клинические аспекты такого влияния, а также патогенетический эффект различных штаммов вируса на здоровье переболевших.

### **1. Постковидный синдром.**

Постковидный синдром определяется как комплексное состояние, которое наблюдается у людей, перенесших COVID-19, и продолжающееся в течение многих недель после завершения заболевания [7, 8]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПКС включает в себя широкий спектр симптомов, таких как хроническая усталость, одышка, когнитивные нарушения, боли в мышцах и суставах, а также психические расстройства. Эти симптомы могут

варьировать по интенсивности и продолжительности, что делает диагностику и конвенциональное лечение данного состояния достаточно сложными [8-10].

Симптомы ПКС могут быть сгруппированы следующим образом: 1. общие симптомы: усталость, слабость, лихорадка; 2. неврологические: когнитивные нарушения, головные боли, нарушения сна; 3. респираторные: одышка, хронический кашель, снижение функции легких; 4. сердечно-сосудистые: учащенное сердцебиение, боли в груди; 5. психические: депрессия, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Эта классификация помогает клиницистам и исследователям лучше понять и диагностировать ПКС, а также строить тактику его лечения [8-10].

Эпидемиологические исследования показывают, что ПКС затрагивает значительное количество людей, перенесших COVID-19. По данным различных исследований, от 10 % до 30 % переболевших сообщают о наличии одного или нескольких симптомов постковидного синдрома даже через несколько месяцев после острого заболевания [8-10]. Распространенность синдрома может варьировать в зависимости от множества факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания и тяжесть перенесенной инфекции. Например, исследования показывают, что у пациентов, имевших предшествующие заболевания, риск развития ПКС может быть значительно выше [8].

Несмотря на то, что ПКС развивается у людей с различными клиническими профилями, существуют определенные факторы риска, которые могут предрасполагать к его развитию. К таким факторам относятся: возраст (более высокий риск у пожилых людей), пол (женщины чаще сообщают о симптомах), наличие хронических заболеваний (таких как диабет, гипертония, заболевания легких), а также тяжесть острого заболевания COVID-19 [8-10]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что инфекция определенными штаммами вируса также может влиять на развитие и тяжесть постковидного синдрома [10-12]. Учитывая эти факторы, важно проводить исследования, направленные на выявление механизмов, лежащих в основе синдрома, а также их ассоциацию с различными генетическими вариациями SARS-CoV-2.

### **2. Характеристика штаммов SARS-CoV-2.**

С момента начала пандемии COVID-19 у вируса SARS-CoV-2 было выявлено несколько значительных мутаций, что привело к появлению основных вариаций (штаммов), каждая из которых имеет свои эпидемиоло-

гические и клинические характеристики [11-14]:

- штамм Альфа (В.1.1.7) был впервые идентифицирован в Великобритании в сентябре 2020 года и быстро распространился по всему миру. Он характеризуется повышенной заразностью и может приводить к более тяжелым формам болезни.

- штамм Бета (В.1.351) был выявлен в Южной Африке и отличается несколькими ключевыми мутациями, которые могут снижать эффективность вакцин. Этот штамм также продемонстрировал способность к частичному уклонению от иммунного ответа, что делает его особенно опасным для непривитых людей.

- штамм Дельта (В.1.617.2) стал доминирующим штаммом в мире в 2021 году. Он выделяется высокой вирусной нагрузкой и значительно большей инфекционностью по сравнению с предыдущими вариациями. Дельта также ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания.

- штамм Омикрон (В.1.1.529) был обнаружен в южноафриканском регионе в конце 2021 года и описывается множественными мутациями в генах, кодирующих шиповидный белок. Омикрон продемонстрировал способность быстро распространяться, но, по данным ряда исследований, вызывает менее тяжелые формы заболевания в сравнении с Дельтой [6, 14].

Генетические изменения в различных вариантах SARS-CoV-2 часто локализованы в генах, кодирующих шиповидный белок, который обеспечивает вирусу способность связываться с клетками человека. Эти мутации могут влиять на вирулентность, трансмиссивность и иммунный ответ на инфекцию. Например, мутации, обнаруженные в шиповидном белке штамма Дельта, способствуют более эффективному связыванию вируса с рецепторами ACE2 на поверхности клеток, что повышает его инфекционность. Кроме того, некоторые мутации могут влиять на способность вируса уклоняться от нейтрализующих антител, что может снижать эффективность существующих вакцин и затруднять создание новых терапий. Это, в свою очередь, может привести к более тяжелым клиническим проявлениям заболевания и увеличить риск развития ПКС [12, 13].

Клинические проявления COVID-19 могут варьировать в зависимости от штамма вируса. Исследования показывают, что инфекция штаммом Альфа может приводить к более выраженным респираторным симптомам, тогда как штамм Дельта чаще ассоциируется с желудочно-кишечными симптомами, такими как тошнота и диарея. Омикрон, хотя и более заразный, часто приводит к более легким формам заболевания, включая более выраженные насморк и гриппо-подобные симптомы.

Различия в клинических проявлениях также могут оказывать влияние на развитие постковидного синдрома [9, 10]. Например, пациенты, перенесшие инфекцию штаммом Дельта, могут иметь более высокий риск развития серьезных осложнений, в то время как инфекция штаммом Омикрон может приводить к другим симптомам и, возможно, к меньшему количеству случаев постковидного синдрома.

Таким образом, различия в характеристиках штаммов SARS-CoV-2 важны для понимания не только патогенеза заболевания, но и потенциальных исходов, связанных с постковидным синдромом [12]. Были проведены дополнительные исследования для более глубо-

кого анализа взаимосвязи между различными штаммами и развитием долгосрочных последствий COVID-19.

### **3. Возможная связь между вариантами вируса и постковидным синдромом.**

В последние годы наблюдается значительное количество исследований, посвященных различным штаммам SARS-CoV-2 и их влиянию на здоровье пациентов после перенесенной инфекции [13, 14]. Предварительный анализ данных о ПКС у переболевших в результате инфекции различными штаммами SARS-CoV-2 предположил существование корреляции между вариантом вируса и тяжестью ПКС [10-12].

Пациенты, переболевшие различными вариациями SARS-CoV-2, могут испытывать разные формы постковидного синдрома [11]. Например, исследования, проведенные в условиях клинической практики, указывают на то, что переболевшие Дельта-штаммом чаще сообщают о более выраженных когнитивных расстройствах и длительной усталости по сравнению с пациентами, перенесшими вирусную инфекцию, вызванную альфа-штаммом [10, 12]. Аналогичные наблюдения были сделаны для других вариаций вируса, включая Бета- и Гамма, где также отмечались различия в спектре и тяжести симптомов [11, 12]. Влияние штаммов может варьировать в зависимости от индивидуальных факторов, таких как возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и иммунный статус пациента. Это подчеркивает необходимость учитывать не только характеристики вируса, но и клинические особенности каждого пациента при диагностике и лечении ПКС.

Некоторые исследования предположили наличие связи между вариантом SARS-CoV-2 и тяжестью ПКС. Например, в одном из масштабных исследований, охвативших тысячи пациентов, было установлено, что те, кто переболел Дельта-штаммом, имели более выраженные симптомы постковидного синдрома по сравнению с теми, кто перенес инфекцию, вызванную Альфа-штаммом. Эти данные подтверждают мнение о том, что более вирулентные штаммы могут приводить к более серьезным последствиям для здоровья [12]. Ряд исследований также указывает на различия в иммунном ответе на разные вариации вируса, что может влиять на развитие ПКС. Например, исследования показали, что пациенты, перенесшие инфекцию Дельта-штаммом, часто имеют более низкий уровень антител по сравнению с пациентами, переболевшими Альфа-штаммом, что может указывать на более слабый иммунный ответ. Это, в свою очередь, может быть связано с увеличением рисков развития долгосрочных симптомов [10, 12].

Результаты исследований подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к наблюдению за пациентами, переболевшими COVID-19, в зависимости от штамма, вызвавшего инфекцию. Разные вариации вируса могут влиять на степень тяжести постковидных симптомов, что нужно учитывать при разработке индивидуальных планов реабилитации и мониторинга состояния здоровья.

Кроме того, выявленные различия в проявлениях ПКС у переболевших различными штаммами могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на изучение патогенеза и механизмов развития долгосрочных последствий COVID-19. Понимание этих механизмов поможет медицинским работни-

кам более точно прогнозировать потенциальные риски для здоровья пациентов с учетом эпидемиологических условий и разрабатывать превентивные меры, направленные на минимизацию развития тяжелых форм ПКС.

С точки зрения общественного здоровья, результаты исследований подчеркивают важность вакцинации и иммунизации населения, особенно в условиях циркуляции более вирулентных штаммов, таких как Дельта [12, 13]. Эффективная вакцинация может снизить риск тяжелого течения COVID-19 и, как следствие, уменьшить количество и тяжесть случаев ПКС. Информация о взаимосвязи между штаммами и постковидными осложнениями может стать важным аргументом в пользу усилий по вакцинации, а также в разработке противоэпидемических информационных кампаний, направленных на повышение осведомленности населения о рисках, связанных с различными штаммами вируса.

Наконец, результаты исследования акцентируют внимание на необходимости междисциплинарного подхода в управлении постковидным синдромом, который должен включать локальные и региональные не только медицинские, но и психологические и социальные меры. Это может способствовать более адекватному подходу к лечению и реабилитации пациентов, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению качества их жизни и повышению устойчивости общества к долгосрочным последствиям вспышек и эпидемических событий [7-10, 12-14].

#### **4. Ограничения, связанные с неполнотой данных, различиями в методологии и направления для дальнейших наблюдений и анализа.**

Существующие исследования ПКС, несмотря на важность и актуальность тематики, сталкиваются с несколькими значительными ограничениями. Первое из них связано с неполнотой данных, что затрудняет возможность проведения полноценного сравнения между различными группами пациентов, переболевших COVID-19, вызванным разными штаммами вируса. Во многих случаях информация о состоянии здоровья участников исследования до и после заболевания может быть недоступной или неполной, что ограничивает возможность выявления причинно-следственных связей [10].

Второе ограничение заключается в несовпадении методологий, используемых в различных исследованиях. Разные команды исследователей могут применять различные критерии для определения ПКС, что приводит к невозможности прямого сравнения результатов. Например, некоторые исследования могут сосредоточиться на определенных симптомах, таких как усталость или одышка, в то время как другие могут учитывать широкий спектр когнитивных и психических нарушений. Это различие подходов затрудняет сопоставление и обобщение результатов, а также может ввести в заблуждение относительно реальной распространенности и тяжести ПКС.

Третье ограничение связано с временными рамками наблюдений. Значительная часть исследований проводилась в краткосрочной перспективе, что не позволяет оценить долгосрочные эффекты различных штаммов SARS-CoV-2 на здоровье переболевших [9, 10]. ПКС может проявляться через длительные промежутки времени, и отсутствие долгосрочных данных затрудняет понимание его развития и динамики.

Кроме того, выборка пациентов также может повлиять на результаты исследований. В некоторых случаях исследователи сосредотачивались на определенных группах населения, таких как госпитализированные пациенты, что может не отражать полную картину среди всех переболевших. Это ограничивает возможность обобщения выводов и может приводить к искажению данных о постковидных последствиях у более широких слоев населения.

Таким образом, чтобы получить более полное и объективное представление о связи между различными штаммами SARS-CoV-2 и ПКС необходимо преодолеть указанные ограничения. Это может быть достигнуто путем унификации методов исследования, сбора более полных данных о пациентах и проведения долгосрочных наблюдений.

В свете вышеупомянутых ограничений, будущие исследования ПКС должны учитывать несколько ключевых направлений для более глубокой и всесторонней оценки ассоциации между различными штаммами SARS-CoV-2 и последствиями инфекции для здоровья пациентов. Во-первых, необходимо разработать стандартизированные протоколы для диагностики и оценки постковидного синдрома [10, 13, 15-18]. Это позволит обеспечить сопоставимость данных из различных исследований и облегчит их интеграцию в общую картину. Важно включить в протоколы не только физические, но и когнитивные и психические аспекты, что поможет выявить полный спектр возможных последствий. Во-вторых, рекомендуется проводить многопрофильные исследования, которые будут учитывать влияние различных факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания и социально-экономическое положение [9, 10]. Это позволит более точно установить, какие группы населения наиболее подвержены риску развития ПКС в зависимости от вариаций вируса. В-третьих, необходимо организовывать долгосрочные наблюдения за пациентами, переболевшими COVID-19, с регулярной оценкой их состояния на протяжении нескольких месяцев или даже лет. Это поможет выявить динамику проявлений ПКС и их связь с определенными вариантами вируса, а также оценить эффективность различных подходов к реабилитации. Также следует уделить внимание генетическим и молекулярным аспектам вирусной инфекции, чтобы понять, как мутации в вирусном геноме могут влиять на патогенез и клинические проявления, что в свою очередь поможет в разработке целевых методов диагностики, лечения и профилактики ПКС [16-18]. В заключение, для более полного понимания ПКС и его взаимосвязи с различными штаммами SARS-CoV-2, необходимо проводить мультидисциплинарные исследования, объединяющие усилия эпидемиологов, инфекционистов, психиатров и других специалистов [9, 10]. Только комплексный подход позволит выработать эффективные стратегии профилактики и лечения, а также повысить качество жизни пациентов, страдающих от последствий перенесенной инфекции.

**Заключение.** Проведенная сравнительная оценка развития ПКС у переболевших различными вариациями вируса SARS-CoV-2 показывает, что степень и проявления данного синдрома могут варьировать в зависимости от варианта. Исследования свидетельствуют о том, что более вирулентные штаммы, такие как Дельта



(Delta) и Омикрон (Omicron), могут быть связаны с более выраженными и длительными симптомами, включая когнитивные нарушения, дыхательные проблемы и хроническую усталость. В то же время, переболевшие более ранними вариациями вируса демонстрируют менее выраженные симптомы. Это подчеркивает важность определения штаммов вируса при эпидемиологической оценке рисков развития ПКС и необходимости тщательного мониторинга состояния здоровья переболевших.

Результаты данного обзора могут свидетельствовать в пользу важности дополнительной диагностики для адекватного лечения постковидного синдрома. Понимание взаимосвязи между вариантами SARS-CoV-2 и проявлениями ПКС позволит медицинским работникам более точно оценивать риски и разрабатывать целенаправленные тактики наблюдения и лечения для пациентов, перенесших COVID-19. Важно внедрять индивидуализированные подходы к реабилитации, основываясь на данных о вариантах вируса, что может существенно повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни переболевших. Необходимо продолжать исследования в этой области, чтобы расширить и углубить понимание механизмов, лежащих в основе ПКС. Это позволит не только лучше понять причины развития заболевания, но и разработать эффективные подходы для диагностики, лечения и профилактики постковидных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (Пп. 1, 5, 7, 8, 11-14, 20, 26-28 см. REFERENCES)

2. Вступительное слово Генерального директора на пресс брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 1: 6-13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13
4. Статистика по коронавирусной инфекции в мире. Портал GOGOV [Электронный ресурс]. <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата прекращения обновления: 10.03.2023)
6. Бакаев В.В., Марданлы С.Г., Ханина М.А., Гашенко Т.Ю., и Жигалева О.Н. Эпидемиологические исследования в контексте пандемии COVID-19 и эпидемий гриппа: от настоящего к будущему (обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(1): 5-9. DOI: 10.51620/EIB-2024-29-1-5-9
9. Асфандиярова Н.С. Постковидный синдром. *Клиническая медицина*. 2021; 99(7-8): 429-435. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435
10. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)". Предварительные данные (6 мес. наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(10): 4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
15. Марданлы С.Г., Попова Т.В. Разработка иммуноферментной системы для выявления специфических IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 методом иммунного блоттинга в формате «line blot». *Эпидемиология и Вакцино-профилактика*. 2022; 21(4): 103-12. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-103-112
16. Жигалева О.Н., Ермолаев И.И., Марданлы С.Г., Гашенко Т.Ю. Анализ отечественного рынка наборов для диагностики COVID-19 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 202; 67(11): 672-77. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-672-677
17. Жигалева О.Н., Ермолаев И.И., Марданлы С.Г., Гашенко Т.Ю., Помазанов В.В. Разработка набора реагентов для обнаружения РНК вируса SARS-CoV-2 в назо- и орофарингеальных мазках методом прямой полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(12): 739-43. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-12-739-743

R E F E R E N C E S

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
2. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020. <https://www.who.int/en/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (in Russian)
3. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A. et al. Epidemiological features of the new coronavirus infection (COVID-19). Message 1: Models for the implementation of preventive and anti-epidemic measures. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; 1: 6-13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13 (in Russian)
4. Statistics on coronavirus infection in the world. GOGOV portal [Electronic resource]. <https://gogov.ru/covid-19/world> (date of termination of update: 10.03.2023)
5. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Publ. May 5, 2023. Accessed May 8, 2023.
6. Bakaev V.V., Mardanly S.G., Khanina M.A., Gashenko T.Yu., and Zhigaleva O.N. Epidemiological studies in the context of the COVID-19 pandemic and influenza epidemics: from the present to the future (literature review). *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2024; 29(1): 5-9. DOI: 10.51620/EIB-2024-29-1-5-9 (in Russian)
7. Carfi A., Bernabei R., Landi F., et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324: 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
8. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact on health. *Health Affairs*. 2021; 40(2): 179-187. DOI: 10.1101/2020.12.24.20248802
9. Asfandiyarova N.S. Post-COVID syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2021; 99(7-8): 429-435. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435 (in Russian)
10. Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G. on behalf of the co-authors. Clinical features of the post-COVID period. Results of the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have had SARS-CoV-2 infection (SARSCoV-2 ACTIVE)". Preliminary data (6 months of observation). *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2021; 26(10): 4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708 (in Russian)
11. Du M, Ma Y, Deng J, Liu M, Liu J. Comparison of Long COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19: 16010. DOI: 10.3390/ijerph19231601
12. Canas, L. S., Molteni, E., Deng, et al. Profiling post-COVID-19 condition across different variants of SARS-CoV-2: a prospective longitudinal study in unvaccinated wild-type, unvaccinated alpha-variant, and vaccinated delta-variant populations. *The Lancet Digital Health*. 2023; 5(7): e421-e434. DOI: 10.1016/S2589-7500(23)00056-0
13. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 Variants. Available online: <https://www.who.int/en/activities/trackingSARS-CoV-2-variants/>
14. Shi-Yan Ren, Wen-Biao Wang, Rong-Ding Gao, Ai-Mei Zhou. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J. Clin. Cases*. 2022; 10(1): 1-11. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i1.1
15. Mardanly S. G., Popova T. V. Development of an enzyme immunoassay system for the detection of specific IgG to the SARS-CoV-2 coronavirus by the immune blotting method in the "line blot" format. *Epidemiologiya i Vaksino-profilaktika*. 2022; 21(4): 103-12. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-103-112 (in Russian)

16. Zhigaleva O.N., Ermolaev I.I., Mardanly S.G., Gashchenko T.Yu. Analysis of the domestic market of kits for diagnostics of COVID-19 by the real-time polymerase chain reaction method. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2022; 67(11): 672-77. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-672-677 (in Russian)
17. Zhigaleva O.N., Ermolaev I.I., Mardanly S.G., Gashchenko T.Yu., Pomazanov V.V. Development of a reagent kit for detecting SARS-CoV-2 virus RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal swabs by direct real-time polymerase chain reaction. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2022; 67(12): 739-43. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-12-739-743 (in Russian)
18. Agergaard, J. Gunst J.D., Schiøttz-Christensen B., Østergaard L., Wejse C. Long-term prognosis at 1.5 years after infection with wild-type strain of SARS-CoV-2 and Alpha, Delta, as well as Omicron variants. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023; 137: 126-33 DOI: 10.1016/j.ijid.2023.10.022 1201-9712

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Керимов С.Г., Абдуллаева Г.Г., Мирзоев А.Х.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИИ МИКОЗОВ ПО РЕГИОНАМ АЗЕРБАЙДЖАНА

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени Азиза Алиева, AZ1012, Баку, Азербайджан



EDN: KSAIWH

Более 2,5 млн человек во всем мире страдают поверхностными микозами кожи (ПМК), их доля среди дерматозов достигает 37-40 %. Согласно результатам многоцентровых исследований с участием более 70 000 человек в 16 странах Европы, ПМК были зафиксированы в 35 % случаев. Заболеваемость этим заболеванием ежегодно увеличивается на 5 %. Преобладающими среди ПМК являются дерматофитии. В статье методом медицинской статистики изучается заболеваемость поверхностными грибковыми инфекциями кожи в различных регионах Азербайджана, а также проводится их сравнительный анализ. Оценивается значимость экологических, социальных, санитарных и гигиенических проблем. Разнообразие, основанное на особенностях выбранных регионов и сравнительном анализе показателей, собранных и обработанных методами медицинской статистики, можно рассматривать как шаг вперед на пути к созданию в будущем электронной версии эпидемиологической карты микозов в Азербайджанской Республике.

**Ключевые слова:** медицинская статистика; поверхностные микозы кожи; временные ряды; моделирование

**Для цитирования:** Керимов С.Г., Абдуллаева Г.Г., Мирзоев А.Х. Сравнительный анализ эпидемиологии микозов по регионам Азербайджана. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 242-248.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-242-248>

EDN: KSAIWH

**Для корреспонденции:** Керимов Санан Гуси оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии АзГИУВ, Президент ADVA (Ассоциация Дерматовенерологов Азербайджана), AZ1012, Баку, Азербайджан, e-mail: karimov.sanan@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 03.10.2024

Принята к печати 15.12.2024

*Kerimov S.G., Abdullaeva G.G., Mirzoev A.Kh.*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGY OF MYCOSES IN THE REGIONS OF AZERBAIJAN

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after Aziz Aliyev, AZ1012, Baku, Azerbaijan

Over 2.5 million people across the world suffer from superficial mycoses of the skin (SMS), their share among dermatoses reaching 37-40 %. According to the results of multicenter studies involving more than 70,000 people in 16 European countries, SMS were recorded in 35 % of cases. The incidence of the diseases increases annually by 5 %. Predominant among SMS are dermatophytoses. In the article, the incidence of superficial fungal infections of the skin in different regions of Azerbaijan is studied by methods of medical statistics, and their comparative analysis is carried out. The importance of ecological, social, sanitary and hygienic problems is evaluated. The diversity based on the peculiarities of the selected regions and comparative analysis of the indicators collected and processed by methods of medical statistics can be considered as a step forward towards the creation of an electronic version of the epidemiological map of mycoses in the Republic of Azerbaijan in the future.

**Key words:** medical statistics; superficial mycoses of the skin; time series; modeling

**For citation:** Kerimov S.G., Abdullaeva G.G., Mirzoev A.Kh. Comparative analysis of epidemiology of mycoses in the regions of Azerbaijan. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 242-248 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-242-248>

EDN: KSAIWH

**For correspondence:** Sanan G. Kerimov, MD, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, AzGIUV, President of ADVA (Association of Dermatovenereologists of Azerbaijan), AZ1012, Baku, Azerbaijan, e-mail: karimov.sanan@gmail.com

**Information about authors:**

Kerimov S.G., <https://orcid.org/0000-0002-0334-148X>;

Abdullaeva G.G., <https://orcid.org/0009-0003-2386-352X>;

Mirzoev A.Kh., <https://orcid.org/0009-0009-7894-7126>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received 03.10.2024

Accepted 05.12.2024

**Введение.** COVID-19, ставший в наши дни глобальной проблемой, еще раз напомнил нам о том, что здоровье человека тесно связано с гигиеническим состоянием тела, рук, поверхностей носа и рта. Кожа обеспечивает наше выживание в окружающей среде, поскольку выполняет защитные, терморегулирующие, сенсорные, дыхательные функции.

В целом, большинство кожных заболеваний считаются легкими с точки зрения опасности для жизни, без риска летального исхода, но поскольку они могут сопровождаться внешне непривлекательными симптомами (пигментация, ожирение, рубцы на видимых частях тела), некоторые дерматозы могут иметь тяжелые психотравматические последствия, которые достигают уровня, сопоставимого с угрожающими жизни или инвалидизирующими заболеваниями [1].

Важно отметить, что на сегодняшний день исследования микробиоты сосредоточены в основном на изучении бактерий. В условиях биологически изолированной среды (у космонавтов) выявлена персистенция в грибковой микробиоте новых необычных грибов – аскомицетовых дрожжей *Cyberlindnera jadinii*. Таким образом, кожа является сложным и полифункциональным органом, осуществляющим взаимодействие между микроорганизмами и клетками не только в межклеточном взаимодействии, но и на своей поверхности.

Более 2,5 млн человек во всем мире страдают поверхностными микозами кожи (ПМК), их доля среди дерматозов достигает 37-40 %. По результатам многоцентровых исследований с участием более 70 000 человек в 16 странах Европы, ПМК были зафиксированы в 35 % случаев. Заболеваемость этим заболеванием ежегодно увеличивается на 5 %. Преобладающими среди ПМК являются дерматофиты [3].

В Турции дерматофиты были обнаружены в 78 (59 %) случаях, дрожжеподобные грибы рода *Candida* — в 22 (41 %) случаях онихомикоза [4].

В исследовании с участием 271 пациента с сахарным диабетом I и II типов в Дании онихомикоз был выявлен в 22 % случаев, причиной заболевания стали дерматофиты в 93 % случаев, грибы рода *Candida* в 7 %. В болгарском исследовании дерматофиты были обнаружены у 90,9 % пациентов с микозом стопы, *T.rubrum* – у 14,8 % пациентов, *Tr.m.var.interdigite* – у 34,3 %, *E.inguinale* – у 1,8 %, грибы *Candida* – у 3 %, комбинация дрожжей и плесневой флоры – у 1,8 %. В Испании (Барселона) 35 лет назад среди возбудителей, вызывающих микозы, преобладали *T.rubrum* – 50 %, *Tr.m.var.interdigitale* – 29 %, *E.inguinale* – 9 %. В Италии *T.rubrum* был идентифицирован как ведущий возбудитель в 1980-х годах: он присутствовал у 41,6 % пациентов с ПМК, а сыпь (очаги) присутствовала в 100 % случаев на коже стоп и ногтях [5].

В России в 2010-2013 гг. микоз стопы встречается у 10-20 % взрослого населения, причем мужчины поражаются в 2 раза чаще, чем женщины, причем чаще встречается у пожилых людей, чем у молодых [6]; У каждого второго пациента старше 70 лет был диагностирован микоз стопы, причем две трети пациентов, обратившихся за профессиональной помощью по поводу онихомикоза, были женщинами; При обследовании школьников онихомикоз выявлялся редко (0,18 %) у мальчиков и детей, проживающих в сельской местности [7].

Известно, что микозы усугубляют прогрессирова-

ние различных соматических заболеваний и вызывают хронизацию основного патологического процесса. Обширное применение антибиотиков, гормональных препаратов, цитостатических препаратов приводит к увеличению возбудителей микоза в стопах, часто увеличивается доля флоры дрожжевых и плесневых грибов.

Обоснованы преимущества математических моделей для ряда областей практической медицины, а также приведены сводные сведения о решении стратегических и тактических задач в прогнозировании, дифференциальной диагностике и лечении с их использованием [8].

Интересно, что нет прикладных моделей для диагностики и тем более для прогнозирования грибковых заболеваний, которые стали административной проблемой в мире. Помимо статистической обработки медицинской информации, уже предложена мультиагентная информационная технология для построения имитационной модели эпидемиологического процесса.

В Азербайджане на государственном уровне в этой области осуществляют деятельность дерматовенерологический диспансеры, дерматовенерологический кабинет при действующих в городах и районах поликлиниках, центры гигиены и эпидемиологии. Несмотря на все это, данный комплекс мер не привел к серьезному снижению грибковых заболеваний кожи. Статистические исследования, проведенные в последние годы, показывают рост грибковых заболеваний в регионах Азербайджана и в городе Баку [9]. Понятно, что официальная статистика грибковых заболеваний – это лишь видимая часть их реальной заболеваемости. Поэтому в мировой практике разрабатываются новые методы обследования и лечения для оценки медико-социального веса дерматомикозов, осуществления их лечения и профилактики. Хотя в Азербайджане диагностика, обследование и лечение грибковых заболеваний в последние годы получили значительное развитие, существует необходимость в разработке более точных, качественных, эффективных методов обследования, диагностики и лечения с учетом современного климата, условий и социально-экономического положения современного Азербайджана. Специалисты различного профиля сталкиваются в своей практике с ПМК. Поэтому тема планируемой диссертационной работы является актуальной и согласуется с реализуемыми мерами в контексте реформы здравоохранения в стране.

**Постановка проблемы.** В статье проведен сравнительный анализ эпидемиологии микозов в регионах Азербайджана с использованием методов медицинской статистики. Важнейшим принципом статистики является её применение к изучению массы, а не отдельных явлений с целью определения общих закономерностей. Эти закономерности, как правило, проявляются в массе наблюдений, т.е. при изучении статистической совокупности. Целью медицинской статистики является:

1. Изучение ключевых правил статистического исследования;
2. Освоение методологии статистических исследований;
3. Правильное использование и интерпретация полученных данных для оценки состояния здоровья и медицинской помощи.

Задачами медицинской статистики являются:

1. Определение состояния здоровья населения и фак-

- торов, его определяющих;
2. Изучение персонала и деятельности учреждений здравоохранения;
  3. Применение методов медицинской статистики в экспериментальной медицине.

**Материалы и методы.** Регионы выбирались по-разному в зависимости от климата, экологии и других показателей. Для исследования были выбраны города Баку, Гянджа, Кюрдамир и Ленкорань, и их конкретные предприятия. К примеру, в 2013-2015 годах исследования проводились в ОАО «Гянджа Текстиль», мукомольном заводе «Фатоглу», кондитерской фабрике «Карамель», кондитерской фабрике «Фирдевс» в городе Гянджа; Кюрдамирский городской молочный завод, Кюрдамирский городской зерновой завод в городе Кюрдамир, Бакинский гуманитарный колледж, средняя школа № 126, Бакинский завод стальных канатов в городе Баку, Ленкоранская чайная фабрика, Ленкоранский консервный завод, Ленкоранский хлебозавод в городе Ленкорань каждый месяц отбирались и обрабатывались пробы. Были построены и проанализированы временные ряды для этих измерений.

Для решения поставленных задач был использован

социологический метод. В основу исследования был положен социологический метод, и здесь мы подсчитывали количество дерматологических пациентов с помощью специального опросника.

Еще одно исследование было основано на статистических данных за 2013-2015 годы о фактической практической регистрации и лечении пациентов с поверхностными микозами кожи в Азербайджанской Республике. Это дало возможность изучить и спрогнозировать структуру поверхностных микозов кожи.

Критерии, включенные в исследование пациенты должны работать или учиться в этих учреждениях не менее 3 лет в течение всех сезонов; школьники и студенты, входящие в здоровую группу, должны учиться в этих учреждениях в течение 3 лет в течение всех сезонов и добровольно участвовать в исследовании.

Критерии, исключенные из исследования: пациенты с сопутствующей патологией не отбирались для исследования.

Были собраны данные об относительной частоте наблюдаемых дерматомикозов, а измерения за три года исследования представлены на рис. 1 (общее количество измерений – 582).

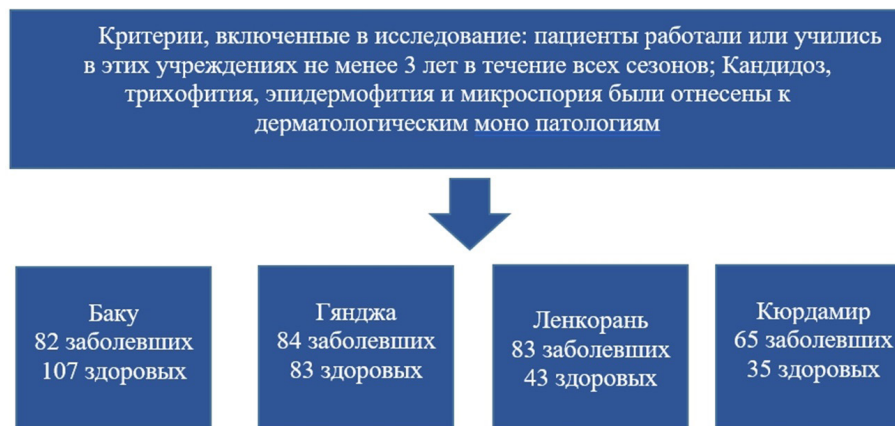


Рис 1. Разбивка участников исследования

**Результаты и обсуждение.** Основной целью исследования являлось изучение эпидемиологии поверхностных грибковых заболеваний кожи, наиболее распространенных в городе Баку и регионах Азербайджана, в соответствии с современными географическими, социально-экономическими условиями и прогнозирование путем математического моделирования и обоснование предложения более оптимальных и эффективных лечебно-профилактических мероприятий в этой области.

По данным Н.Д. Шеклаковой (1976), к микозам относятся: а) кератомикозы (pityriasis versicolor, piedra, tinea imbricata); б) дерматомикозы (эпидермофития; микоз, вызванный *Trichophyton rubrum*; трихофития, микроспория, фавус; в) кандидоз (поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек, инвазивный кандидоз, хронический генерализованный, гранулематозный кандидоз); г) глубокие (инвазивные, системные) микозы: гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, криптококкоз, геотрихоз, хромомикоз, риноспориоз,

аспергиллез, пенициллез. В нашем исследовании мы предлагаем разбить различные формы поверхностных микозов кожи – кандидоз, трихофитию, эпидермофитию и микроспорию – по дифференциально-диагностическим критериям, и сосредоточили наши исследования именно в этом направлении.

Разнообразие в соответствии с особенностями выбранных регионов и сравнительный анализ показателей, собранных и обработанных методами медицинской статистики, можно рассматривать как шаг вперед на пути к созданию электронной версии эпидемиологической карты микозов в Азербайджанской Республике в будущем.

Исследование основано на результатах исследований, проведенных в различных климатогеографических регионах Азербайджанской Республики (Баку, Гянджа, Ленкорань и Кюрдамир) с целью изучения возникновения поверхностных микозов кожи. Нами установлена разбивка различных форм поверхностных микозов кожи у пациентов, таких как кандидоз, трихо-

фития, эпидермофития и микроспория, по дифференциально-диагностическим критериям. Таким образом, случайная выборка охватывала следующие категории: средний возраст пациентов в городе Баку составил  $40,5 \pm 0,75$  лет, минимальный возрастной порог – 23 года, максимальный возрастной порог – 57 лет; в городе Гянджа составил  $40,5 \pm 0,93$  года, минимальный возрастной порог – 22 года, максимальный возрастной порог – 64 года; в городе Ленкорань составил  $35,8 \pm 0,65$  лет, минимальный возрастной порог – 18 лет, максимальный возрастной порог – 54 года; в городе Кюрдамир составил  $37,4 \pm 0,68$  года, минимальный возрастной порог – 25 лет, максимальный возрастной порог – 51 год.

На основании информации, собранной со всех образцов, была проведена лабораторная диагностика поверхностных микозов кожи. Обработка данных проводилась с помощью программного комплекса Statistica 7.0 в Институте систем управления Национальной академии наук Азербайджана [4].

Процесс моделирования включает в себя конструирование абстракций, вынесение суждений на основе аналогий и выработку научных гипотез [10]. Количественные модели в медицине в основном базируются на математической статистике [11]. В работе проведены исследования по четырем городам Азербайджана в течение трех лет. Данные образуют временной ряд. Предложена регрессионная модель. Учтявая, что оперируем количественной моделью, мы базировались на математической статистике. Большинство регулярных переменных временных рядов входят в состав двух классов: они являются либо трендовыми, либо сезонными компонентами. Динамику изменения отражает ее тренд. Тренд образуется из общего систематического линейного или нелинейного компонента закономерно меняющийся с течением времени. Сезонный компонент периодически повторяется. Использование временных рядов для про-

гноза связано с тем, что влияние определенных факторов на данные наблюдаемого процесса в прошлом, в настоящем схожи с тем же влиянием в ближайшем будущем. В работе использован пакет STATISTIKA-7.

На основе этих данных была создана база данных. На основе частотного анализа частота встречаемости различных микозов была рассчитана как  $Nm/Ngen$ . Например,  $Nm/Ngen = 0.2389$  для данных из Кюрдамира,  $Nm/Ngen = 0.3156$  для Гянджи и т.д. Временной ряд состоит из 36 векторов (ежемесячные измерения за 3 года, затем сгруппированные по сезонам и годам).

В простом случае независимая переменная  $X_i$  представляет факторы внешней среды, а  $Y$  является результатом воздействия. Затем между ними может быть создана регрессионная связь. Это также можно сделать при наличии временного ряда. Мы использовали общее уравнение регрессии для многомерных временных рядов:

$$E(Y) = a_0 + \sum(a_i f_i(X_i)) + \varepsilon,$$

где  $Y$  – результат удара (количество);  $K_{сш}$  – факторы окружающей среды;  $i$  – индекс фактора окружающей среды (текущее число),  $i=1,2,\dots,n$ ;  $n$  – количество факторов;  $E$  и  $f_i$  – функции связи и преобразования рядов;  $a_0, \dots, a_i$  – коэффициенты тренда (начальные значения);  $\varepsilon$  – порог невязки (ошибка метода).

Цель состоит в том, чтобы определить коэффициенты  $a_i$  в уравнении. Функция  $E$  определяется типом распределения зависимой переменной, функция  $f_i$  – фильтрами для исключения влияния трендов.

Задача анализа ряда и прогнозирования ситуации на его основе должна выполняться в нескольких вариантах:

а) следует учитывать временные ряды для каждого сезона (Таблицы 1-4 для каждого сезона 2015 года приведены ниже):

Таблица 1

Баку – Нозология	Весна – 182 человека	Лето – 179 человек	Осень – 179 человек	Зима – 187 человек
Кандидоз	24 (13.2%)	22 (12.3%)	24 (13.4%)	21 (11.2%)
Трихофития	16 (8.8%)	15 (8.4%)	16 (8.9%)	12 (6.4%)
Эпидермофития	28 (15.4%)	23 (12.8%)	25 (13.9%)	18 (9.6%)
Микроспория	6 (3.3%)	6 (3.4%)	6 (3.4%)	4 (2.1%)
Итого: больных	74 (40.7%)	66 (36.9%)	71 (39.6%)	55 (29.3%)
Здоровые	108 (59.3%)	113 (63.1%)	108 (60.3%)	132 (70.6%)

Таблица 2

Гянджа – Нозология	Весна – 154 человека	Лето – 153 человека	Осень – 154 человека	Зима – 162 человека
Кандидоз	21 (13.6%)	21 (13.7%)	22 (14.3%)	19 (11.7%)
Трихофития	31 (20.1%)	30 (19.6%)	32 (20.8%)	24 (14.8%)
Эпидермофития	13 (8.4%)	13 (8.5%)	13 (8.4%)	11 (6.8%)
Микроспория	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)
Итого: больных	68 (44%)	67 (43.7%)	70 (45.4%)	57 (35.2%)
Здоровые	86 (55.8%)	86 (56.2%)	84 (54.5%)	105 (64.8%)

Таблица 3

Ленкорань – Нозология	Весна – 116 человек	Лето – 113 человек	Осень – 111 человек	Зима – 120 человек
Кандидоз	36 (31%)	22 (19.5%)	36 (32.4%)	17 (14.2%)
Трихофития	31 (26.7%)	22 (19.5%)	30 (27%)	27 (22.5%)
Эпидермофития	29 (25%)	21 (18.6%)	25 (22.5%)	12 (10%)
Микроспория	6 (5.2%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	5 (4.2%)
Итого: больных	102 (87.9%)	68 (60.3%)	96 (86.4%)	61 (50.9%)
Здоровые	14 (12.1%)	45 (39.8%)	15 (13.5%)	59 (49.2%)

Таблица 4

Кюрдамир –Нозология	Весна – 85 человек	Summer – 82 человека	Autumn – 84 человека	Winter – 97 человек
Кандидоз	17 (20%)	15 (17.6%)	19 (22.6%)	16 (16.5%)
Трихофития	12 (14.1%)	10 (11.8%)	12 (14.3%)	7(7.2%)
Эпидермофития	15 (17.6%)	12 (14.1%)	16 (19%)	10(10.3%)
Микроспория	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1(1.03%)
Итого: больных	45 (52.9%)	38 (44.7%)	48 (57.1%)	34 (35.03%)
Здоровые	40 (47.1%)	47 (55.3%)	36 (42.9%)	63 (64.9%)

б) временные ряды также следует рассматривать в совокупности по всем сезонам (например, результаты, полученные нами за 2013-2015 гг., можно увидеть в таблицах 5-8):

Таблица 5

Баку	Кандидоз	Трихофития	Эпидермофития	Микроспория
2013	116(48.1%)	58(30.1%)	115(62.2%)	22(11.9%)
2014	71(42.6%)	60(33.2%)	102(56.4%)	21(21.6%)
2015	70(38.9%)	47(26.1%)	76(42.1%)	18(10.1%)

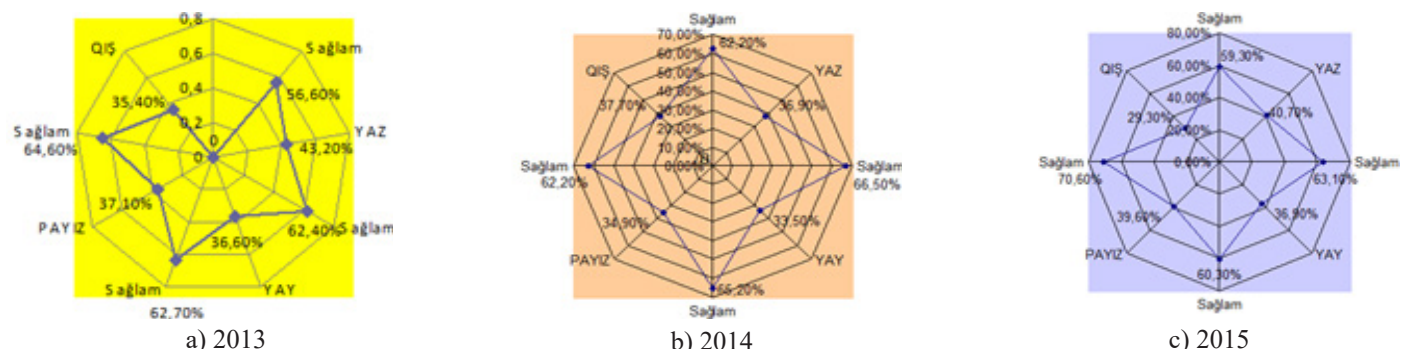


Рис.2 Статистические сезонные показатели по городу Баку

Таблица 6

Гянджа	Кандидоз	Трихофития	Эпидермофития	Микроспория
2013	101(61.9%)	137(60.6%)	54(24.1%)	12(7.4%)
2014	90(57.6%)	123(78.9%)	50(32.1%)	12(7.6%)
2015	64(41.6%)	93(60.5%)	39(25.3%)	9(5.7%)

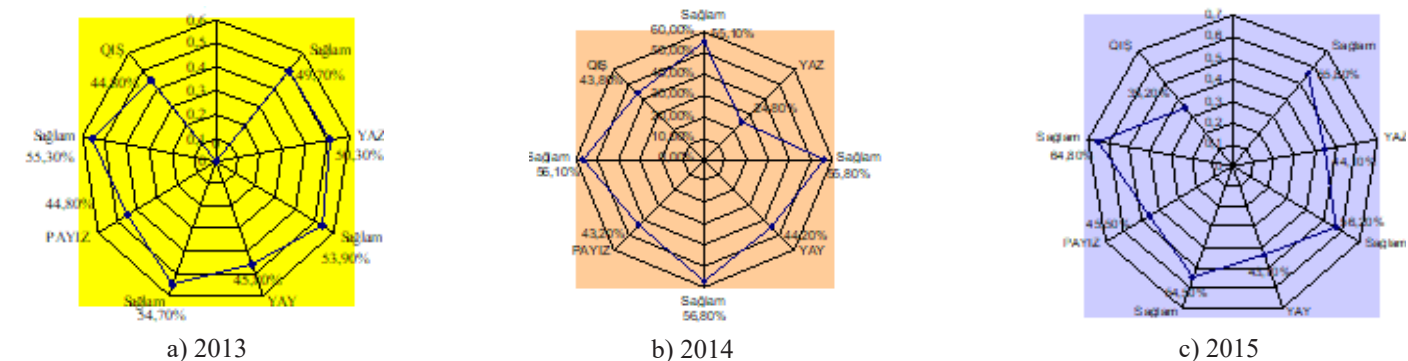


Рис 3. Статистические сезонные показатели по городу Гянджа

Таблица 7

Ленкорань	Кандидоз	Трихофития	Эпидермофития	Микроспория
2013	144(115.4%)	122(97.8%)	128(102.6%)	17(13.6%)
2014	121(101.6%)	122(102.4%)	96(79.7%)	20(16.7%)
2015	94(82.9%)	83(73.2%)	75(66.1%)	14(12.4%)

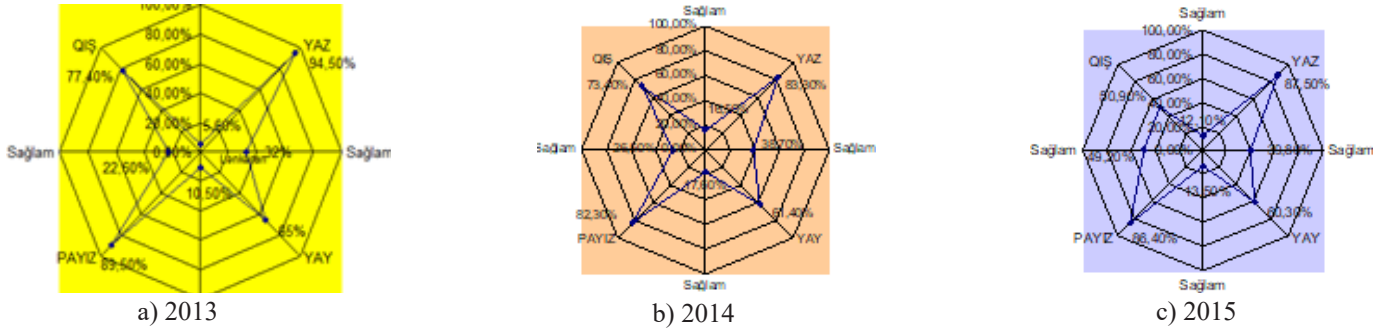


Рис 4. Статистические сезонные показатели по городу Ленкорань

Таблица 8

Кюрдамир	Кандидоз	Трихофития	Эпидермофития	Микроспория
2013	71 (18,93%)	46 (12,26%)	62 (16,53%)	8 (2,3%)
2014	67(19,4%)	37 (10,72%)	61 (17,68%)	4 (1,16%)
2015	67 (19,25%)	41 (11,7%)	53 (15,22%)	4 (1,15%)

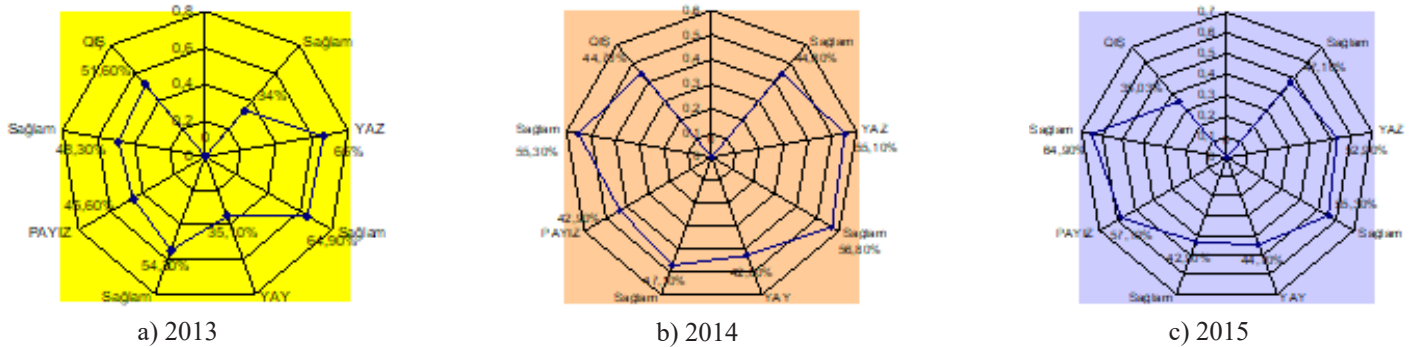


Рис.5. Статистические сезонные показатели по городу Кюрдамир

Данные из Турции, Дании, России и других стран в очередной раз демонстрируют заболеваемость микозами кожи. Впервые в нашем исследовании мы:

- оценили реальную заболеваемость поверхностными микозами кожи в различных регионах Азербайджанской Республики;
- исследована корреляция между частотой поверхностных микозов кожи с полом, возрастом, социальным статусом пациентов как основными факторами риска, что может позволить разработать организационно-функциональную модель профилактики на муниципальном уровне;
- предпринята попытка систематизировать количественную модель для идентификации типов дерматомикозов.

Проведенное нами исследование дерматомикозов в различных группах населения регионов на основе анамнеза и результатов социологического опроса показало, что они встречаются преимущественно у мужчин и лиц в возрасте 30 лет и старше. Среди поверхностных микозов кожи наиболее распространенными были эпидермофитии в Баку (62,2 %), кандидоз и трихофитии в Гяндже (61,9 % и 60,6 % соответственно), кандидоз в Ленкорани (115,4 %) и эпидермофитии в Кюрдамире (75,3 %). Процент микроспории в регионах составил 8,4-13,6 %. Количественная оценка частоты встречаемости клинических

проявлений поверхностных микозов кожи позволила выявить дифференциально-диагностические критерии эпидермофитии, трихофитии, кандидоза и микроспории с вероятностной достоверностью. Модель прогнозирования поверхностных микозов кожи основывалась на тренде или сезонных компонентах временных рядов. По наблюдениям, эпидемиологическая эффективность составила 52,9-76,8 % в летне-осенний период 2013-2015 гг. и 33,5-66,7 % в зимне-весенний период.

**Заключение.** Основная тенденция эпидемиологической ситуации по дерматомикозам в 2013-2015 годах показала более высокую заболеваемость эпидермофитозами в Баку, трихофитиозами в Гяндже, кандидомикозами в Лянъяране и Кюрдамире. Заболеваемость микроспорией в этих регионах в эти годы имела тенденцию к снижению. Использование временных рядов для прогнозирования мотивировано тем, что влияние тех или иных факторов на данные наблюдаемого процесса в прошлом и в настоящем аналогично влиянию в ближайшем будущем. Разнообразие в соответствии с особенностями выбранных регионов и сравнительный анализ показателей, статистических и обработанных методами медицинской статистики, можно рассматривать как шаг вперед на пути к созданию электронной версии эпидемиологической карты микозов в Азербайджанской Республике в будущем.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дороженко И.Ю., Снарская Е.С., Шенберг В.Г. Красный плоский лишай и ассоциированные психосоматические расстройства. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; 4: 27-32.
2. Sugita T., Yamazaki T., Makimura K. et al. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. *Med Mycol*. 2016; 14. pii: myv121 [Epub ahead of print].
3. Степанова Ж.В. Современные методы противомикозной терапии у детей. Успехи медицинской микологии: Труды I Всероссийского съезда медицинских микологов. М., 2003.
4. Ilkit M. Onychomycosis in Adana, Turkey: a 5-year study. *Int. J. Dermatol*. 2005; 44 (10): 851 – 854.
5. Saunte D.M., Holgersen J.B., Haedersdal M., Strauss G., Bitsch M., Svendsen O.L. et al. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Dermatol. Venerol*. 2006; 86 (5): 425 – 428.
6. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Клинико-эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в России и совершенствование терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011; 4: 27 – 31.
7. Chi C.C., Wang S.H., Chou M.C. The causative pathogens of onychomycosis in southern Taiwan. *Mycoses*. 2005; 48 (6): 413 – 420.
8. Abdullayeva G.G., Mirzayev A.Kh. Modeling in medical biological research and the study of time series in the epidemiology and incidence of mycoses. Republican Scientific and Practical Conference "Interdisciplinary Problems of Electronic Medicine". Baku, 2016.
9. Kerimov S.G., Abdullayeva G.G., Mirzoyev A.H. Development of system that analyzes and forecasts the epidemiology of mycoses. *The scientific heritage*. 2018; 22; 1: 3-8.
10. Самарский А.А., Михайлов А.П. Математическое моделирование: Идеи. Методы. Примеры. М.: Физмат, 2005.
11. Карякина О.Е. и др. Применение математических моделей в клинической практике. *Экология человека*. 2012; 7: 103-106.

REFERENCES

1. Dorozhenok I.Yu., Snarskaya E.S., Shenberg V.G. Lichen planus and associated psychosomatic disorders. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016; 4: 27-32. (in Russian)
2. Sugita T., Yamazaki T., Makimura K. et al. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. *Med Mycol*. 2016; 14. pii: myv121 [Epub ahead of print].
3. Stepanova Z.V. Modern methods of antifungal therapy in children. *Uspekhi meditsinskoy mikologii: Trudy I Vserossiyskogo s'ezda meditsinskikh mikologov*. M., 2003. (in Russian)
4. Ilkit M. Onychomycosis in Adana, Turkey: a 5-year study. *Int. J. Dermatol*. 2005; 44 (10): 851 – 854.
5. Saunte D.M., Holgersen J.B., Haedersdal M., Strauss G., Bitsch M., Svendsen O.L. et al. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Dermatol. Venerol*. 2006; 86 (5): 425 – 428.
6. Sokolova T.V., Malarchuk A.P., Malarchuk T.A. Clinical and epidemiological monitoring of superficial mycoses in Russia and improvement of therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011; 4: 27 – 31. (in Russian)
7. Chi C.C., Wang S.H., Chou M.C. The causative pathogens of onychomycosis in southern Taiwan. *Mycoses*. 2005; 48 (6): 413 – 420.
8. Abdullayeva G.G., Mirzayev A.Kh. Modeling in medical biological research and the study of time series in the epidemiology and incidence of mycoses. Republican Scientific and Practical Conference "Interdisciplinary Problems of Electronic Medicine". Baku, 2016. (in Azerbaijani)
9. Kerimov S.G., Abdullayeva G.G., Mirzoyev A.H. Development of system that analyzes and forecasts the epidemiology of mycoses. *The scientific heritage*. 2018; 22; 1: 3-8.
10. Samarskii A.A., Mikhailov A.P. Mathematical modeling: Ideas. Methods. Examples. M.: Fizmat, 2005. (in Russian)
11. Karyakina O.E. et al. Application of mathematical models in clinical practice. *Ekologiya cheloveka*. 2012; 7: 103-106. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Кумпан Л.В.<sup>1,2</sup>, Блох А.И.<sup>1,2</sup>, Рудаков Н.В.<sup>1,2</sup>

## ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИБИРСКИМ КЛЕЩЕВЫМ ТИФОМ В РФ



EDN: FCBNSJ

<sup>1</sup>ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644050, Омск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 644099, Омск, Россия

**Обоснование обзора** – охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по сибирскому клещевому тифу (СКТ) за весь период наблюдений в Российской Федерации. На фоне некоторого снижения показателей заболеваемости населения клещевыми риккетсиозами в период пандемического распространения COVID-19 отмечается сохранение многолетней цикличности эпидемического процесса, что определяет возможность роста заболеваемости в прогнозируемом пятилетнем периоде. Провести сравнение с допандемическим периодом в 2002-2019 г. в сравнении с «ковидными» 2020–2021 гг. и дать прогноз эпидемиологической ситуации в регионах Сибири по сибирскому клещевому тифу на период 2022-2026 гг. Разработка модели для прогнозирования заболеваемости населения осуществлялась с помощью языка статистического программирования R 4.0.3. Исходными данными послужили сведения формы федерального статистического наблюдения N 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

**Цель обзора** – описать этапы развития заболеваемости СКТ в РФ, провести анализ многолетней динамики заболеваемости СКТ и дать прогноз эпидемиологической ситуации в регионах Сибири по сибирскому клещевому тифу.

**Ключевые слова:** клещевые риккетсиозы; сибирский клещевой тиф; заболеваемость; прогноз

**Для цитирования:** Кумпан Л.В., Блох А.И., Рудаков Н.В. Этапы развития и прогноз заболеваемости Сибирским клещевым тифом в РФ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 249-253

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-249-253>

EDN: FCBNSJ

**Для корреспонденции:** Кумпан Людмила Валерьевна, к.м.н., доцент, ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644050, Омск, Россия, e-mail: Ludmilavirus@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 17.10.2024

Принята к печати 18.12.2024

*Kumpan L.V.<sup>1,2</sup>, Blokh A.I.<sup>1,2</sup>, Rudakov N.V.<sup>1,2</sup>*

## STAGES OF DEVELOPMENT AND FORECAST OF ANTHRAX TICK-BORNE TYPHUS MORBIDITY IN RUSSIA

<sup>1</sup> Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections, 644050, Omsk, Russia;

<sup>2</sup> Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, 644099, Omsk, Russia;

*The rationale for the review is to characterize the epidemiological situation for Siberian tick-borne typhus (STT) over the entire observation period in the Russian Federation. Against the background of a slight decrease in the incidence of tick-borne rickettsiosis in the population during the pandemic spread of COVID-19, the long-term cyclicity of the epidemic process is preserved, which determines the possibility of an increase in morbidity in the forecast five-year period. To compare with the pre-pandemic period in 2002-2019 in comparison with the "covid" 2020-2021 and give a forecast of the epidemiological situation in the regions of Siberia for Siberian tick-borne typhus for the period 2022-2026. The development of a model for forecasting the incidence of the population was carried out using the statistical programming language R 4.0.3. The initial data were the information from the federal statistical observation form No. 2 "Information on infectious and parasitic diseases". The objective of the review is to describe the stages of development of STT incidence in the Russian Federation, to analyze the long-term dynamics of STT incidence and to forecast the epidemiological situation in the regions of Siberia for Siberian tick-borne typhus.*

**Key words:** tick-borne rickettsiosis; Siberian tick-borne typhus; morbidity; forecast

**For citation:** Kumpan L.V., Blokh A.I., Rudakov N.V. Stages of development and forecast of anthrax tick-borne typhus morbidity in Russia. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 249-253 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-249-253>

EDN: FCBNSJ

**For correspondence:** Lyudmila V. Kumpan, Ph.D., Associate Professor, Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections, 644050, Omsk, Russia, e-mail: Ludmilavirus@mail.ru

**Information about authors:**

Kumpan L.V., <https://orcid.org/0000-0002-5230-1388>;

Blokh A.I., <https://orcid.org/0000-0002-0756-2271>;

Rudakov N.V., <https://orcid.org/0000-0001-9566-9214>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received 17.10.2024

Accepted 18.12.2024

**Введение.** Риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) или клещевые риккетсиозы (КР) – группа облигатно-трансмиссивных природно-очаговых риккетсиозов, возбудители которых передаются иксодовыми клещами [1]. В соответствии с приказом Росстата № 645 2013 г. утверждена статистическая отчетность по формам № 1, 2. В форме № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» предусмотрена регистрация двух нозологических форм риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ): «Сибирский клещевой тиф» (СКТ), вызываемый *Rickettsia sibirica* subsp. *sibirica*, и «Астраханская пятнистая лихорадка» (АПЛ) с этиологическим агентом *R. conorii* subsp. *caspii*. В работе проведен анализ многолетней заболеваемости КР в РФ.

В России наиболее распространён сибирский клещевой тиф (СКТ), который передаётся человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus* и *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*) [6]. В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica* - *R. sibirica* subsp. *sibirica*, *R. sibirica* subsp. *BJ-90*, *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae*. На территории России распространены два первых подвида, причем *R. sibirica* subsp. *BJ-90* – только на Дальнем Востоке. Документированные случаи СКТ в РФ связаны с *R. sibirica* subsp. *sibirica* [4].

Астраханская пятнистая лихорадка развивается при заражении *R. conorii* subsp. *caspia* после присасывания иксодовых клещей *Rhipicephalus pumilio*. Очаги эпидемически активны преимущественно в Астраханской области, их существование выявлено в Калмыкии, предполагается наличие очагов и в Волгоградской области. По ежегодному числу случаев в структуре заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями (КТИ) риккетсиозы группы КПЛ стабильно уступают только иксодовым клещевым боррелиозам (ИКБ), опередив клещевой энцефалит (КЭ) в 2018-2020 гг. При этом следует отметить, что реальная эпидемическая значимость клещевых риккетсиозов группы КПЛ в России недооценена, поскольку, в отличие от КЭ и ИКБ, лабораторная верификация КР крайне затруднительна в связи с отсутствием сертифицированных эффективных диагностических тест-наборов [5, 7].

Для всех КТИ, включая КР, характерна не только территориальная неравномерность, но и цикличность проявлений эпидемического процесса в связи с влиянием многих биотических и абиотических факторов, что снижает точность линейных трендовых прогнозов и делает невозможным их применение на среднесрочную перспективу.

Нами с помощью простой линейной регрессии анализа динамики относительной инцидентности СКТ на протяжении 2010-2020 гг. не удалось выявить статистически значимых трендов к изменению уровней заболеваемости, как в целом по РФ, так и в 10 из 17 эндемичных по СКТ субъектах.

**Материалы и методы.** Разработка модели для прогнозирования заболеваемости населения в регионах, эндемичных по КТИ, осуществлялась с помощью языка статистического программирования R 4.0.3 в интегрированной среде разработки RStudio. Учитывая наличие типичных для изученной патологии многолетних циклов, было принято решение использовать множественную регрессию с синусоидальным компонентом, моделирующим вышеуказанную цикличность [9]. Итоговая модель для каждого региона имела вид:

$$\ln(I) = ax + n * \sin\left(\frac{2\pi t}{p}\right) + m * \cos\left(\frac{2\pi t}{p}\right) + c,$$

где

$\ln(I)$  – натуральный логарифм заболеваемости в регионе, на 100 тыс. населения;

$n * \sin\left(\frac{2\pi t}{p}\right) + m * \cos\left(\frac{2\pi t}{p}\right)$  – два периодических ком

понента;

$c$  – свободный коэффициент.

Исходными данными для обучения модели послужили сведения формы федерального статистического наблюдения N 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 10 лет по каждому региону. Были рассчитаны показатели заболеваемости населения на 100000 жителей соответствующего региона, а при отсутствии регистрации случаев вводили поправку: в соответствующем году считали, что выявлено 0,5 случая болезни. Затем получившиеся временные ряды показателей логарифмировали, и по полученным в результате данным вычислялась множественная регрессия с периодом от 3 до 7 лет. Выбор наиболее точной модели проводили по минимальной величине средней квадратической ошибки (RMSE) [10].

Для каждого региона на основе наиболее точной из моделей, полученных вышеописанным способом, вычислены прогностические показатели (с 95 % доверительным интервалом) заболеваемости населения СКТ, АПЛ и СЛ на эндемичных территориях на период 2022-2026 гг.

**Результаты.** Сибирский клещевой тиф (СКТ) как самостоятельная нозологическая форма впервые выявлен в азиатской части Российской Федерации в 30-х годах прошлого столетия. С момента регистрации в 1936 г. по 2023 г. выявлено около 90 тысяч случаев данной инфекции. За более чем 85-летнюю историю изучения неоднократно отмечались периоды с различной эпидемиологической активностью очагов, свидетельствующие о цикличности эпизоотического процесса. Нами проведен анализ вклада территорий в общероссийский показатель заболеваемости СКТ, что позволило выделить четыре периода заболеваемости. Первый период наблюдался с 1943 по 1968 гг., он характеризовался подъемом уровня заболеваемости СКТ в стране, с регистрацией наибольшего количества случаев заболевания в 1945, 1954 и 1967 гг. преимущественно за счет

Восточной Сибири. Во второй период (с 1968 по 1978 гг.) наблюдалось значительное снижение регистрации заболеваемости СКТ. Третий период с 1979 г. по 2002 г, в это период наблюдался подъем уровня заболеваемости СКТ с ростом показателей в 10 раз, преимущественно за счет Западной Сибири (Алтайский край). По заболеваемости этой инфекцией Алтайский, Красноярский края и Республика Алтай имеют наиболее высокие показатели в стране и составили более 80% случаев СКТ. Третий период был отмечен возникновением новых (или ранее неизвестных) эпидемически активных очагов СКТ на периферии нозоареала, а именно в Новосибирской, Тюменской и Курганской областях. В Восточной Сибири наиболее высокие показатели заболеваемости были отмечены в Красноярском крае, отдельные случаи - на большинстве других территорий

юга региона (Бурятия, Иркутская и Читинская области, Тыва). Заболеваемость СКТ постоянно регистрировалась и на Дальнем Востоке - в Хабаровском и Приморском краях, Амурской области [2]. За этот период наибольшее число случаев было зарегистрировано 2001г. (3460 чел.). В этом периоде проведенные исследования (3) позволили выявить риккетсии «новых» видов в переносчиках в очагах КР.

Сопоставление территориального распределения заболеваемости СКТ за период с низким уровнем заболеваемости (60-70-е годы) и период резкого роста (1993-2002 гг.) свидетельствует о его изменениях за счет увеличения доли заболеваемости в Западной Сибири (с 24,5 до 55,0 %) и на Дальнем Востоке (с 7,5 до 23 %). При этом доля заболеваемости в Восточной Сибири снизилась с 68,0 до 22 %. (рис. 1)

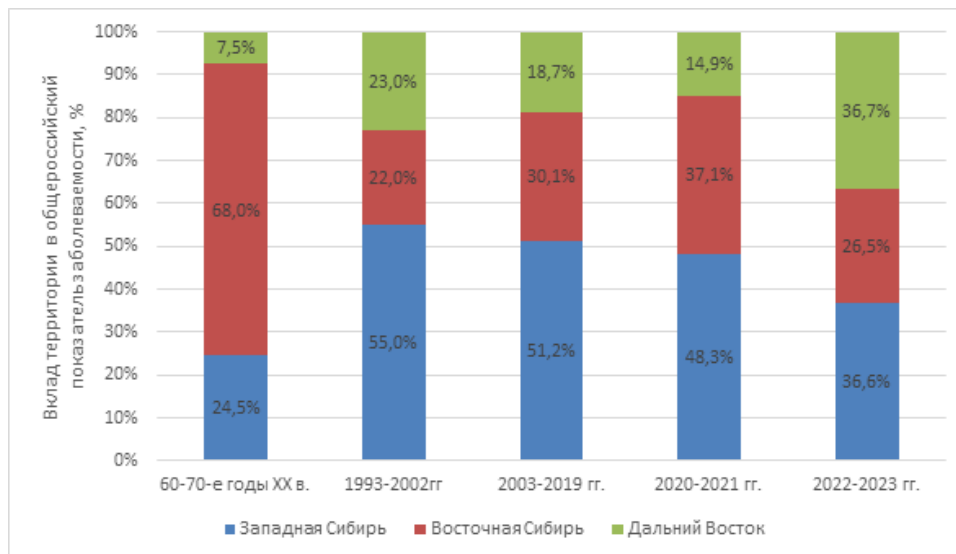


Рис. 1. Территориальное распределение заболеваемости сибирским клещевым тифом в РФ

В динамике многолетней заболеваемости КР в Российской Федерации (РФ) после периода непрерывающегося роста (1979-2002 гг.), с 2003 года (в четвертом периоде) отмечена тенденция к снижению заболеваемости. По данным официальной статистики, всего с 2002 по 2023 год в России зарегистрировано 34699 случаев СКТ. В среднем по РФ в соответствии с данными Роспотребнадзора уровень заболеваемости СКТ варьирует от 1,1 до 2,8 случаев на 100 тыс. населения. За

указанный период (2002-2023) природные очаги СКТ регистрировались на 22 административных территориях РФ, шести федеральных округов.

Подавляющее большинство случаев СКТ в 2002-2023 гг. регистрировалось в СФО (77,3%), заболеваемость населения так же являлась наибольшей в СФО, однако во всех округах кроме ДФО и ПФО отмечалась тенденция к снижению показателей заболеваемости населения СКТ (в ДФО отмечен прирост на 1,1 % в год; табл.1).

Таблица 1

Характеристика заболеваемости населения СКТ по федеральным округам в 2002-2023 гг.

Территория	Случаев, абс.	Доля, %	Заболеваемость, на 100 тыс.	T <sub>пр/сл</sub> , %
РФ	34699	100,00	1,1 (1,1-1,1)	-2,56
Сибирский ФО	26828	77,32	7,1 (7,0-7,1)	-3,09
Дальневосточный ФО	7622	21,97	4,2 (4,1-4,2)	1,10
Уральский ФО	234	0,67	0,1 (0,1-0,1)	-4,90
Центральный ФО	12	0,03	0,0 (0,0-0,0)	-5,84
Северо-Западный ФО	2	0,01	0,0 (0,0-0,0)	-0,02
Приволжский ФО	1	0,00	0,0 (0,0-0,0)	13,66

Эти показатели значительно меняются по субъектам РФ и достигают в отдельные годы 41,0 и 130,0

случаев на 100 тыс. населения в Алтайском крае и Республике Алтай соответственно. Наиболее эпиде-

мически значимы горностепные очаги СКТ с переносчиком *D. nuttalli* и лесостепные очаги, связанные с *D. nuttalli*, *D. silvarum* и *D. marginatus*. Там показатели достигают до 500-700 случаев (на 100 тысяч населения).

Среднегодовой показатель заболеваемости населения РФ СКТ за период 2002-2023 гг. составил 1,09 (95 % ДИ 1,08-1,10) на 100 тыс. населения. Наименьшее число зарегистрированных случаев было отмечено в 2021 году (рис.2).

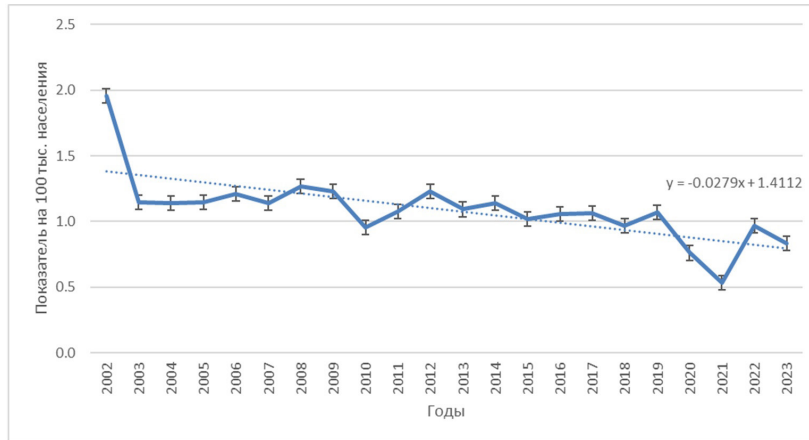


Рис. 2. Заболеваемость СКТ РФ в 2002-2023гг, на 100 тыс. населения.

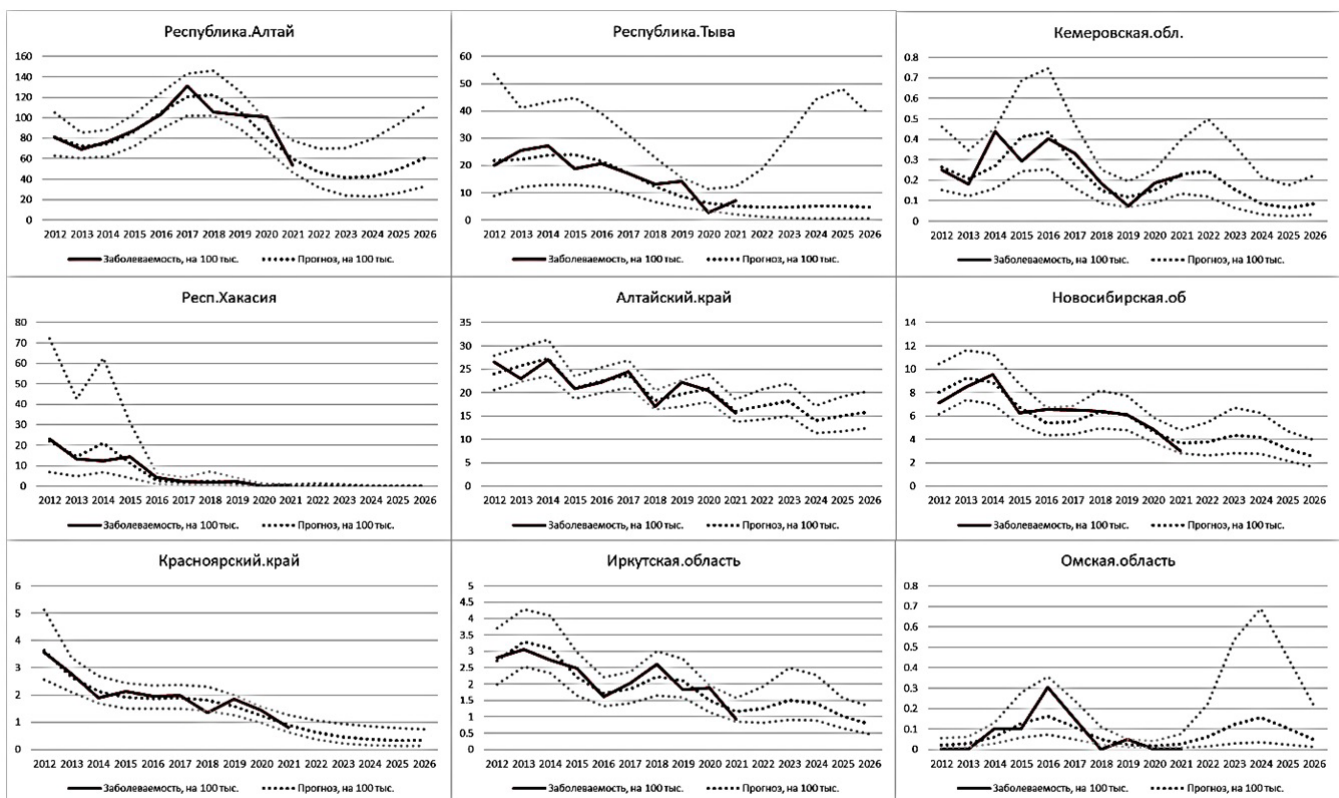


Рис. 3. Прогноз заболеваемости населения сибирским клещевым тифом в регионах Сибирского Федерального округа до 2026 г., на 100 тыс. населения

Резкое снижение показателей регистрируемой заболеваемости в 2020–2021 гг. с последующим их увеличением в 2022 отмечено на всех эндемичных территориях (8).

Регистрируемая заболеваемость СКТ в период пандемии COVID-19 в целом по РФ снизилась в 2020 г. в 1,4 раза (1,10 тыс. против 1,57 тыс. случаев), а в 2021 г. – в 2 раза относительно среднегогодового допандемического уровня (0,78 тыс. против 1,57 тыс. случаев).

На фоне некоторого снижения показателей заболеваемости населения клещевыми риккетсиозами в период пандемического распространения COVID-19 отмечается сохранение многолетней цикличности эпидемического процесса, что определяет возможность роста заболеваемости в прогнозируемом пятилетнем периоде.

В период эпидемии COVID-19 в течение 2020-2021 годов вполне очевидной представляется перегрузка

систем здравоохранения и санитарно-эпидемиологической службы, что приводило к значительному искажению истинной картины эпидемического проявления активности природных очагов клещевых риккетсиозов. Вместе с тем, линейные модели имели медианную RMSE 0,42 (0,22; 0,69), тогда как для периодических моделей медианная RMSE почти вдвое ниже - 0,25 (0,13; 0,42), что определило использование периодических моделей как более точных.

На фоне характерной для КТИ цикличности проявления эпидемического процесса, для среднесрочного прогнозирования обоснованной на эндемичных территориях России на 2022-2026 гг. оказывается периодическая модель. Прогнозируемые показатели заболеваемости на пятилетний период в регионах Сибирского федерального округа, граничащего с Республикой Казахстан, представлены на рис. 3.

Не вызывает сомнения тот факт, что значительное снижение показателей заболеваемости, произошедшее в 2020-2021 гг., оказало влияние на формирование нисходящего тренда в ближайшие 5 лет на фоне некоторых колебаний значений показателей заболеваемости, что, в отсутствие стабилизации эпидемической ситуации по COVID-19, проявится дальнейшим выраженным снижением регистрируемой заболеваемости на подавляющем большинстве эндемичных по КР территорий. Исключения составляют территории очень высокой степени эпидемической опасности по СКТ (Республика Алтай и Алтайский край), где в ближайшие четыре года показатели заболеваемости останутся на уровне 2020-2021 гг., а к 2026 году восстановятся на допандемическом уровне.

**Заключение.** Нами проведен анализ вклада территорий в общероссийский показатель заболеваемости СКТ, что позволило выделить четыре периода заболеваемости. Проведен анализ общих закономерностей и региональных особенностей эпидемического процесса сибирского клещевого тифа (СКТ) в Российской Федерации. Не смотря на снижения показателей заболеваемости населения клещевыми риккетсиозами в период пандемического распространения COVID-19, отмечается сохранение многолетней цикличности эпидемического процесса, что определяет возможность роста заболеваемости в прогнозном пятилетнем периоде. Для долгосрочного прогнозирования мы использовали периодическую модель. Использование синусоидальной функции позволило приблизить модель уровня заболеваемости населения к наблюдаемой действительности посредством учета внутренних закономерностей, характерных для эпидемического процесса трансмиссивных природно-очаговых инфекций.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Parola P., Paddock Ch.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Medannikov O., Kernif T. et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013; 26(4): 657–702. doi: 10.1128/CMR.00032-13
- Рудаков Н. В. Клещевой риккетсиоз. Омск: Издательство ОмГМА, 2001.
- Рудаков Н. В., Штрек С. В., Блох А. И., Пеньевская Н.А., Щучинова Л.Д. Возможности серологической верификации сибирского клещевого тифа с использованием тест-системы для выявления антител к *Rickettsia sibirica*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 9: 553-559. DOI 10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559
- Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Савельев Д.А., Рудакова С.А., Штрек С.В., Андаев Е.И. и др. Дифференциация эндемичных территорий по уровням заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями как основа выбора стратегии и тактики профилактики. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019; 12 (321): 66-71.
- Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Пеньевская Н.А., Блох А.И., Решетникова Т.А., Самойленко И.Е. и др. Особенности эпидемической ситуации по клещевым риккетсиозам в Российской Федерации в 2010-2020 гг. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 1: 70-78. DOI: https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-1-73-80
- Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Кумпан Л.В., Шпынов С.Н., Транквилевский Д.В., Штрек С.В. Эпидемиологическая ситуация по риккетсиозам группы клещевой пятнистой лихорадки в Российской Федерации в 2012-2021 гг. и прогноз на 2022-2026 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 1: 54-63.
- Robinson M.T., Satjanadumrong J., Hughes T., Stenos J., Blacksell S.D. Diagnosis of spotted fever group Rickettsia infections: the Asian perspective. *Epidemiol Infect.* 2019; 7; 147: e286. doi: 10.1017/S0950268819001390
- Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Блох А.И., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А. и др. Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г. в Российской Федерации в сравнении с 2013-2021 гг., прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2: 35–48.
- Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1999; 53(4): 235-238. doi:10.1136/jech.53.4.235
- Hyndman, R.J., & Athanasopoulos, G. (2018) *Forecasting: principles and practice*, 2nd edition, OTexts: Melbourne, Australia. OTexts.com/fpp2. Accessed on 01.01.2022.

#### REFERENCES

- Parola P., Paddock Ch.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Medannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P-E, Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013; 26(4): 657–702. doi: 10.1128/CMR.00032-13
- Rudakov, N. V. Tick-borne rickettsiosis. Omsk: Izdatel'stvo OmGMA, 2001. (in Russian)
- Rudakov N. V., Shtrek S. V., Blokh A. I., Pen'yevskaya N. A., Shchuchinova L. D. Possibilities of serological verification of Siberian tick-borne typhus using a test system for detecting antibodies to Rickettsia conorii. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2019; 9: 553-559. DOI 10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559 (in Russian)
- Rudakov N.V., Pen'evskaja N.A., Savel'ev D.A., Rudakova S.A., Shtrek S.V., Andaev E.I. et al. Differentiation of endemic territories by the incidence rates of tick-borne infections as a basis for choosing a prevention strategy and tactics. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. 2019; 12 (321): 66-71. (in Russian)
- Features of the epidemic situation for tick-borne rickettsiosis in the Russian Federation in 2010-2020 and the forecast for 2021. *Problemy osobo opasnyh infekcij*. 2021; 1: 70-78. DOI: https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-1-73-80. (in Russian)
- Epidemiological situation of tick-borne spotted fever rickettsioses in the Russian Federation in 2012-2021 and forecast for 2022-2026. *Problemy osobo opasnyh infekcij*. 2022; 1: 54-63. (in Russian)
- Robinson M.T., Satjanadumrong J., Hughes T., Stenos J., Blacksell S.D. Diagnosis of spotted fever group Rickettsia infections: the Asian perspective. *Epidemiol Infect.* 2019; 7;147: e286. doi: 10.1017/S0950268819001390
- Pen'evskaja N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Bloh , Trankvilevskij D.V., Savel'ev D.A. et al. Review of the epidemiological situation of tick-borne rickettsiosis in 2022 in the Russian Federation in comparison with 2013-2021, forecast for 2023. *Problemy osobo opasnyh infekcij*. 2023; 2: 35–48. (in Russian)
- Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1999; 53(4): 235-238. doi:10.1136/jech.53.4.235
- Hyndman, R.J., & Athanasopoulos, G. (2018) *Forecasting: principles and practice*, 2nd edition, OTexts: Melbourne, Australia. OTexts.com/fpp2. Accessed on 01.01.2022.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Леонова О.Н.<sup>1</sup>, Грибова А.В.<sup>2</sup>, Черкес Н.Н.<sup>2</sup>, Краснова О.Г.<sup>2</sup>, Иванов И.Б.<sup>2</sup>, Эсауленко Е.В.<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, УМЕРШИХ В ОТЧЕТНЫЙ ГОД ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА



EDN: BHYMEK

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области» Центр по профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями, 236006, Калининград, Россия

*Целью исследования являлось изучение клинической и эпидемиологической характеристик, а также причин летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год постановки диагноза в Калининградской области за период 2019–2023 гг. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации 192-х впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией, умерших в год постановки диагноза в Калининградской области. Наиболее частой этиологической причиной смерти пациентов в первый год постановки диагноза ВИЧ-инфекция была соматическая патология (46,4 %), среди которой преобладала патология сердечно-сосудистой системы (28,1 %); причины, связанные с ВИЧ-инфекцией, составляли 35,3 %. Все пациенты с установленной клинической стадией находились в стадии вторичных заболеваний, 66,6 % из них имели сочетание двух и более СПИД-ассоциированных заболеваний. Средняя продолжительность жизни впервые выявленных пациентов с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекция составила 59,9 дней. Превалирование в структуре смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение года постановки диагноза соматической патологии свидетельствует о необходимости повышения настороженности врачей для обеспечения более ранней диагностики ВИЧ-инфекции и оптимизации профилактических мероприятий и системы эпидемиологического надзора в регионе.*

**Ключевые слова:** смертность; ВИЧ-инфекция; оппортунистические заболевания; коморбидность; туберкулез

**Для цитирования:** Леонова О.Н., Грибова А.В., Черкес Н.Н., Краснова О.Г., Иванов И.Б., Эсауленко Е.В. Клинико-эпидемиологический анализ летальных исходов пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год постановки диагноза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 254–261.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-254-261>

EDN: BHYMEK

**Для корреспонденции:** Грибова Алина Вячеславовна, врач-эпидемиолог ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области» Центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями. 236006, Калининград, ул. Фрунзе, 48, e-mail: [ershova.alina88@yandex.ru](mailto:ershova.alina88@yandex.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 21.10.2024

Принята к печати 04.12.2024

Leonova O.N.<sup>1</sup>, Gribova A.V.<sup>2</sup>, Cherkes N.N.<sup>2</sup>, Krasnova O.G.<sup>2</sup>, Ivanov I.B.<sup>2</sup>, Esaulenko E.V.<sup>1</sup>

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC ANALYSIS OF MORTALITY IN PATIENTS WITH HIV INFECTION WHO DIED IN THE REPORTING YEAR OF DIAGNOSIS

<sup>1</sup> FSBEI of HE "Saint Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> SBHI «Infectious Diseases Hospital of Kaliningrad Oblast» Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 236006, Kaliningrad, Russia

*The purpose of the study was to investigate the clinical and epidemiological characteristics, as well as the causes and trends of mortality in patients with HIV infection who died in the reporting year of diagnosis in the Kaliningrad region for the period 2019–2023, for which a descriptive-evaluative retrospective study of medical records of 192 newly diagnosed patients with HIV infection who died in the year of diagnosis was conducted. The most frequent etiologic cause of death in the first year of HIV infection diagnosis was somatic pathology (46.4 %), with cardiovascular pathology predominating (28.1 %); HIV-related causes accounted for 35.3 %. All patients with an established clinical stage were in the secondary disease stage; 66.6 % of them had a combination of two or more AIDS-associated diseases. The average life expectancy of newly diagnosed patients from the moment of HIV diagnosis was 59.9 days. The prevalence of somatic pathology in the mortality structure of HIV-infected patients during the year of diagnosis indicates the need for increased vigilance of doctors to ensure earlier diagnosis of HIV infection and optimization of preventive measures and the system of epidemiological surveillance in the region.*

**Key words:** mortality; HIV - infection; opportunistic diseases; comorbidity; tuberculosis

**For citation:** Leonova O.N., Gribova A.V., Cherkes N.N., Krasnova O.G., Ivanov I.B., Esaulenko E.V. Clinical and epidemiologic analysis of mortality in patients with HIV infection who died in the reporting year of diagnosis. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 254–261 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-254-261>

EDN: BHYMEK

**For correspondence:** Alina V. Gribova, epidemiologist of the SBHI "Infectious Diseases Hospital of Kaliningrad Oblast" Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases. 236006, Kaliningrad, 48 Frunze St., e-mail: [ershova.alina88@yandex.ru](mailto:ershova.alina88@yandex.ru).

**Information about authors:**

Leonova O.N., <https://orcid.org/0000-0002-4661-5591>;

Gribova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3620-5166>;

Esaulenko E.V., <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received 21.10.2024

Accepted 04.12.2024

**Введение.** С 2016 года эпидемия ВИЧ-инфекции в России перешла из концентрированной стадии в генерализованную, все больше распространяясь среди трудоспособного социально-благополучного населения. На данный момент активное применение антиретровирусной терапии (АРТ) позволяет говорить о ВИЧ-инфекции как о хроническом управляемом заболевании. Однако с увеличением стажа ВИЧ-инфекции возникают трудности, связанные с лечением как оппортунистических инфекций, так и соматических заболеваний, требующих привлечения не только врачей-инфекционистов, но и специалистов различных специальностей [1, 2]. В структуре смертности населения России от всех причин доля ВИЧ-инфекции увеличивается: в 2005 г. она составляла 0,07 % в 2014 г. – 0,66 %, а в 2023 году – 1,9 %, также нарастает доля ВИЧ в структуре смертности от наиболее значимых инфекционных и паразитарных заболеваний – к 2020 г. до 61,3 % [3, 4]. Отдельно стоит отметить сохраняющуюся высокую летальность среди ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне стабилизации показателей выявляемости, что скорее всего отражает тенденцию увеличения числа больных, доживших до поздних стадий ВИЧ-инфекции и не знающих о своем диагнозе, соответственно не получавших АРТ и профилактику оппортунистических инфекций, а также поступающих в специализированные стационары из многопрофильных клиник в тяжелом состоянии [3, 5]. Для пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции характерно сочетание коморбидной патологии и тяжелого течения ВИЧ-инфекции, при этом, смертность непосредственно от ВИЧ-инфекции и осложнений снижается, уступая место соматической патологии [6, 7].

Позднее выявление ВИЧ-инфекции остается одной из основных сложностей не только в России, но и в мире. В Европе доля пациентов с поздно диагностированной ВИЧ-инфекцией достигла 53 % в 2022 году [8], представляя собой серьезную проблему, как с медицинской, так и с экономической точки зрения [9]. Летальность при этом во многом зависит от социального статуса, лечебного учреждения, выявившего больного и периода развития эпидемии [10]. Важность анализа причин летальности у пациентов с ВИЧ-инфекцией как среди клиницистов, так и организаторов здравоохранения, обусловлена высоким уровнем смертности пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, что в целом отражает уровень организации оказания медицинской помощи таким больным [11]. Возможность спрогнозировать число больных с вторичными и соматическими заболеваниями позволяет реально оценивать возможности специализированных центров и планировать увеличение нагрузки на медицинские

организации общего звена здравоохранения [1].

Число вновь выявленных больных с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации за 2023 год составило 58 740 (по форме №2), показатель заболеваемости составил 40,04 на 100 тыс. населения, что на 38,7 % меньше аналогичного показателя за 2019 год (65,4 на 100 тыс. населения). Пораженность ВИЧ-инфекцией в 2023 г. составила 817,6 на 100 тыс. населения России, то есть с ВИЧ жили 0,8 % всего населения России [12]. В Калининградской области в 2023 году было выявлено 406 человек с ВИЧ-инфекцией, показатель заболеваемости составил 39,3 на 100 тыс. населения, что на 6% процентов ниже уровня 2019 года (41,3 на 100 тыс. населения). Изучение причин и структуры смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно умерших в течение первого года постановки диагноза, позволяет намного глубже понять особенности эпидемического процесса, что и определило актуальность данного исследования на примере Калининградской области.

**Цель.** Провести анализ клинической и эпидемиологической характеристики, а также причины и тенденции летальных исходов у 192 пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год постановки диагноза в Калининградской области за период 2019-2023 гг.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 192 карт впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией, умерших в год постановки диагноза, в том числе карт эпидемиологического расследования случая ВИЧ-инфекции, диспансерного наблюдения (форма 025-4/у), карт пациентов, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях (форма 003/у). Отбор и анализ демографических и лабораторных показателей осуществлялся из базы данных медицинской информационной системы «Инит-МЕД». Данные о причинах смерти были получены из заключений патологоанатомических протоколов. Рассмотрены причины летальных исходов пациентов по категориям: связанные с ВИЧ-инфекцией (обусловленные наличием вторичных заболеваний), не связанные с ВИЧ-инфекцией – различные группы соматической патологии, а также травмы, отравления и другие воздействия внешних причин.

**Результаты и их обсуждение.** Калининградская область — самая западная и самая маленькая по площади область Российской Федерации, входящая в состав Северо-Западного федерального округа. Ее полу-эксклавный характер, а также интенсивные миграционные процессы во многом определяют особенности течения эпидемии ВИЧ-инфекции на территории региона.

В настоящее время среди субъектов Российской Федерации Калининградская область не входит в число 30 субъектов с наиболее высокими эпидемиологическими показателями. За весь период эпидемии (29-й год)



ВИЧ-инфекции по состоянию на 31.12.2023 в Калининградской области выявлено 12 923 человека с наличием антител к ВИЧ (подтвержденные иммуноблотом). Число лиц, живущих с ВИЧ составляет - 6985 человек, из них на диспансерном наблюдении состоят 5959 человек, основную часть когорты представляют люди в возрасте 35-49 лет. Пораженность ВИЧ-инфекцией (В20-В24) в 2023 году составила 513,6 на 100 тыс. населения, что ниже общероссийского показателя на 36,6 % (810,1 на 100 тыс. населения). В когорте лиц, живущих с ВИЧ, в 2023 году мужчины составляли 4044 чел. – 57,9 %, женщины - 2884 чел.- 41,3 %, дети – 57 чел. - 0,8 %. При этом обращает на себя внимание факт, что абсолютное большинство женщин с выявленной ВИЧ-инфекцией, находятся в репродуктивном периоде и в перспективе планируют иметь детей. С 1996 по 2003 год преобладало заражение ВИЧ посредством инъекционного употребления наркотиков (до 90,1 % в 1997 году), в 2003 году соотношение парентерального (наркотического) и полового путей передачи сравнялось (по 49 %), начиная с 2005 года преобладающим является половой путь передачи инфекции (до 84,8 % в 2018 году) с выраженной тенденцией к снижению в структуре путей передачи удельного веса парентерального инфицирования. Новые случаи ВИЧ-инфекции ежегодно регистрируются на территории всех 22 муниципальных образований Калининградской области. Превышение общеобластного показателя заболеваемости регулярно отмечаются в 12 округах. Часть из них - это западные приморские территории, где сосредоточена основная часть трудоспособного населения области и выше процент обследования на ВИЧ-инфекцию (Янтарный, Пионерский). Центральная и восточная части области (а особенно приграничные территории) характеризуются высоким уровнем безработицы и низкой заработной платой имеющихся трудовых ресурсов, оттоком молодого на-

селения и высокими показателями заболеваемости социально-значимыми инфекциями, в частности туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (Советск, Ладушкин, Мамоново, Гвардейск, Багратионовск, Озерск, Неман). Всего с первого летального исхода от ВИЧ-инфекции в 1997 году на 31.12.2023 г. умерло 5993 человек из числа ВИЧ-инфицированных, что составляет 580,5 на 100 тыс. населения, в том числе от СПИДа – 916 человек (88,7 на 100 тыс. населения)

Летальность при ВИЧ-инфекции - это показатель, который не всегда можно однозначно интерпретировать как процент умерших среди заразившихся. Причина заключается в том, что пациенты умирают не только от осложнений, вызванных ВИЧ, спустя много лет после заражения, но и из-за других заболеваний или состояний, которые развились у них в течение жизни, а также в связи с развитием нежелательных побочных явлений на прием АРТ, в особенности у пациентов активных наркопотребителей и с сопутствующим хроническим гепатитом С. В связи с этим понятие "летальность" при ВИЧ-инфекции часто связывают с годовой летальностью - процентным соотношением умерших от ВИЧ-инфекции к общему числу зарегистрированных ВИЧ-позитивных за год.

Пациенты обращались в медицинские учреждения Калининграда и области с различными диагнозами. Процент выявляемости ВИЧ-инфекции в зависимости от профиля медицинской организации в Калининградской области за период 2019-2023 гг составил: в стационарах лечебной сети – 970 человек (49,09 %), непосредственно в Центре СПИД выявлено 319 (16,1 %) случаев, 269 человек (13,6 %) выявлены в специализированных медицинских учреждениях, таких как противотуберкулезный диспансер, наркологический диспансер и инфекционные стационары области, в поликлинических отделениях города – 248 человека (12,5 %), в системе УФСИН – 170 человек (8,6 %).

Таблица 1

Социальный портрет анализируемых пациентов (n=192)

Год/анализируемый показатель	2019		2020		2021		2022		2023		Всего:
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Пол</b>											
Мужчины	14	37,84	23	67,65	24	60	27	69,23	33	78,57	121
Женщины	23	62,16	11	32,35	16	40	12	30,77	9	21,43	71
<b>Место жительства:</b>											
город	19	51,3	24	70,5	28	70,0	23	58,9	28	66,7	122
село	18	48,7	10	29,5	12	30,0	16	41,1	14	33,3	70
<b>Путь передачи:</b>											
Парентеральный	4	10,81	7	20,59	6	15	6	15,38	5	11,90	28
Половой	26	70,27	21	61,76	27	67,5	27	69,23	29	69,05	130
Неизвестно	7	18,92	6	17,65	7	17,5	6	15,38	8	19,05	34
<b>Вредные привычки:</b>											
Активные потребители инъекционных наркотиков	4	10,81	2	5,88	3	7,5	3	7,69	5	11,90	17
Злоупотребляют алкоголем	13	35,14	13	38,24	20	50	12	30,77	21	50,00	79
<b>Работа:</b>											
Имеют официальную работу	16	43,24	17	50,00	12	30	8	20,51	11	26,19	64
Не работают	10	27,03	3	8,82	5	12,5	4	10,26	3	7,14	25
нет данных	11	29,73	14	41,18	23	57,5	27	69,23	28	66,67	103

Из 1 436 230 обследованных за 2019 – 2023 гг., удельный вес случаев ВИЧ-инфекции выявленной среди различных групп населения составил: по коду прочие (118) – 39,5 %, по клиническим показаниям – 28,6 %, лица, находящиеся в МЛС – 8,4%, контактные лица – 7,8 %, группы риска – 7,5 %, в т.ч. наркопотребители – 4,1 %, беременные – 3,3 %, обследованные по собственной инициативе – 3,3 %, поступающие на военную службу – 0,55 %, доноры – 0,5 %, половые партнеры беременных женщин – 0,3 % и дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями – 0,25%. Усиление обследования в индикаторных группах, несомненно, привело бы к увеличению количества впервые выявленных случаев. По причинам поступления в стационар особенно можно выделить такие состояния как заболевания нервной системы – 24 человека (17 %), в том числе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 7 человек (4,9 %) и пневмонии – 27 человек (19,1 %).

За исследуемый период 2019 – 2023гг. непосредственно в год постановки диагноза ВИЧ-инфекция умерло 192 человека, что составляет 12,7 % от общего числа умерших за этот период.

В стационарах общего профиля области умер 91 человек (47,4 %), остальные пациенты умерли дома – 101 человек (52,6%). Возраст пациентов, скончавшихся в первый год постановки диагноза варьировал от 18 до 75 лет, при этом большинство из них находилось в возрастном промежутке 30-49 лет – 128 человек (66,7 %). Мужчин среди умерших было 121 человек (63,1 %), женщин – 71 человек (36,9 %). Городское население преобладало над сельским – 122 человека (63,5 %) и 70 человек (36,5 %) соответственно. Согласно данным проведенных эпидемиологических исследований основным путем передачи являлся половой, предполагаемый у 130 пациентов (67,7 %), парентеральный путь передачи выявлен у 28 человек (14,6 %), у 34 человек (17,7 %) путь передачи не установлен. Активно употребляли инъекционные наркотики 17 умерших (8,8 %), злоупотребляли алкоголем 79 человек (41 %), только 64 человека (33 %) были официально трудоустроены и всего 10 человек (5,2 % всех пациентов) имели высшее образование.

Показатель летальности в среднем составил 9,62 с незначительной тенденцией к росту в последние годы.



Рис. 1. Летальность пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в первый год постановки диагноза за 2019 – 2023гг в Калининградской области

Анализ причин госпитализации, а также летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией является важным не только для клинического звена, но и для различных уровней организации здравоохранения, т.к. понимая тенденции уровней летальности пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ, можно судить об уровне оказания медицинской помощи таким пациентам, ее доступности и эффективности, а также планировать нагрузку на специализированные учреждения с учетом возможного роста больных с вторичными заболеваниями и тяжелой соматической патологией.

За исследуемый период стационарную помощь получило 142 больных с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год установкой диагноза. При этом в соматические стационары области было госпитализировано 65 человек (45,8%), в инфекционные стационары 49 человек (34,5%), в больницу скорой медицинской помощи с травмами, отравления-

ми и прочими неотложными состояниями – 19 человек (13,4%), в областной противотуберкулезный диспансер – 8 человек (5,6%), в наркологический диспансер – 1 человек (0,7%).

Таблица 2. Профиль медицинских организаций, оказавших стационарную помощь больным с ВИЧ-инфекцией, умерших в первый год постановки диагноза.

Распределение пациентов по профилю стационара демонстрирует превалирование соматической патологии, как основной причины госпитализации за наблюдаемый период, за исключением 2020 года, когда 14 из 25 (56%) впервые выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год постановки диагноза, получали стационарную помощь в учреждениях инфекционного профиля ввиду распространения пандемии новой коронавирусной инфекции.

Максимальное число госпитализаций в течение года составило 4 для одного пациента. Количество койко-

дней, проведенных пациентами в стационарах области, составило 3104 за 5 лет, среднее значение 22,4 ( $\sigma = 26,1$  ввиду большого колебания продолжительности пребывания пациентов в стационаре – от 1 до 155 дней).

Основными диагнозами при госпитализации пациентов были: заболевания органов дыхания – 32 человека (22,5 %), в т.ч. пневмония – в 27 случаях (19,1 %), неврологический профиль – 24 человека (16,9 %), заболевания желудочно-кишечного тракта – 21 пациент

(14,7 %), инфекционные заболевания – 20 человек (14,1 %), в т.ч. новая коронавирусная инфекция – 6 (4,2 %), непосредственно с диагнозом ВИЧ-инфекция в стационары было госпитализировано 19 человек (13,3 % пациентов), отравления – 8 человек (5,6%), травмы – 6 пациентов (4,2 %), онкология – 6 пациентов (4,2 %), заболевания сердечно-сосудистой системы – 5 человек (3,5 %) и 1 женщина с преждевременными родами без родоразрешения (0,7 %).

Таблица 2

Профиль медицинских организаций, оказавших стационарную помощь больным с ВИЧ-инфекцией, умерших в первый год постановки диагноза.

Профиль стационара / количество пациентов по годам	2019		2020		2021		2022		2023		Итого
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
соматические стационары	14	56,00	6	24,00	16	57,14	12	42,86	17	47,22	65
инфекционные стационары	6	24,00	14	56,00	8	28,57	9	32,14	12	33,33	49
БСМП	3	12,00	2	8,00	3	10,71	6	21,43	5	13,89	19
противотуберкулезный диспансер	2	8,00	2	8,00	1	3,57	1	3,57	2	5,56	8
наркологический диспансер		0,00	1	4,00		0,00		0,00		0,00	1
ИТОГО:	25	100%	25	100	28	100	28	100	36	100	142

Таблица 3

Диагнозы пациентов на момент госпитализации в стационары области (n=142) за 2019 – 2023гг

Диагноз при поступлении в стационар	Абс. значения	%
Заболевания органов дыхания, в т.ч.	32	22,5
- пневмония	27	19
заболевания нервной системы, в т.ч.	24	16,9
- острое нарушение мозгового кровообращения	7	4,9
- энцефалопатия смешанного генеза (гипертензивная, алкогольная и токсическая)	5	3,5
- ВИЧ-ассоциированный энцефалит	2	1,4
- транзиторная ишемическая атака	2	1,4
- энцефалит неуточненный	1	0,7
- менингит неуточненный	1	0,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта, в т.ч.	21	14,7
- обострение гастрита и панкреатит	8	5,6
- цирроз печени	6	4,2
- хронический гепатит С	2	1,4
ВИЧ-инфекция	19	13,3
инфекционные заболевания, в т.ч.	20	14,1
- новая коронавирусная инфекция	6	4,2
- туберкулез	4	2,8
- инфекционный гастроэнтерит	3	2,1
- лихорадка неясной этиологии	2	1,4
отравления различной этиологии	8	5,6
Травмы	6	4,2
онкология	6	4,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч.	5	3,5
- сердечно-сосудистая недостаточность	3	2,1
- тромбоэмболия легочной артерии	2	1,4
преждевременные роды без родоразрешения	1	0,7

Превалирующими жалобами на момент госпитализации были: слабость (44 человека - 31,0 %), температура (34 человека - 23,9 %), кашель (30 человек - 21,1%), резкое снижение массы тела (14 человек – 9,8 %), нарушение сознания (12 человек - 8,4 %).

Среди умерших в отчетный год постановки диагноза, от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией умерло 68 человек (35,4 %), от соматических забо-

леваний – 89 человек (46,4 %), от травм, отравлений и воздействий внешней причин – 30 человек (15,6 %), от новой коронавирусной инфекции – 5 человек (2,6 %).

Среди 192 случаев впервые выявленных лиц с ВИЧ-инфекцией и умерших в отчетный год СПИД-индикаторные заболевания были выявлены у 78 человек (40,6 %).

Таблица 4

Оппортунистические инфекции у умерших пациентов  
(n=78 человек)

№	Оппортунистические инфекции	Абс.число	%
1	Орофарингеальный кандидоз	38	48,7
2	Токсоплазмоз ГМ	26	33,3
3	Цитомегаловирусная инфекция	15	19,2
4	Пневмоцистная пневмония	13	16,6
5	ВИЧ ассоциированная энцефалопатия	10	12,8
6	кандидоз пищевода	4	5,1
7	Генерализованный ТБС	4	5,1
8	Криптококкоз ГМ	3	3,8
Онкология:			
9	Неходжкинская лимфома	4	5,1
10	Саркома Капоши	2	2,5
11	Генерализованный сальмонеллез	1	1,2
12	Волосистая лейкоплакия языка	2	2,5
13	ВИЧ-ассоциированная нефропатия	2	2,5

Оппортунистические инфекции были представлены орофарингеальным кандидозом (38 – 48,7 %), токсоплазмозом головного мозга (26 – 33,3 %), цитомегаловирусной инфекцией (15 – 19,2 %), пневмоцистной пневмонией (13 – 16,6 %), ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией (10 – 12,8 %), туберкулезом (10 – 12,8 %), в том числе генерализованная форма туберкулеза (4 – 5,1 %), неходжкинской лимфомой (4 – 5,1 %), а также по два случая саркомы Капоши, волосистой лейкоплакии языка и ВИЧ-ассоциированной нефропатии (по 2,5%) и единичные случаи сальмонеллеза и криптококкового сепсиса (по 1,2 %). Более чем у половины пациентов отмечено сочетание нескольких СПИД-ассоциированных заболеваний (52 – 66,6 %), наиболее частым из которых является сочетание токсоплазмоза и кандидоза (18 – 23,1 %). У 16 пациентов (20,5 %) наблюдалось одновременно три и более оппортунистические инфекции, например, пациент с пневмоцистной пневмонией, токсоплазмозом головного мозга, криптококковым менингитом и кандидозом ротоглотки, а также пациент с саркомой Капоши, кандидозным стоматитом, ВИЧ-энцефалопатией, токсоплазмозом головного мозга и активацией цитомегаловирусной инфекции.

Из 192 умерших пациентов сопутствующие соматические заболевания отмечены у 124 пациентов (64,5 %). Среди них преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (35 – 28,2 %), в том числе панкреатит (19 – 15,3 %), токсический гепатит (7 – 5,6 %), язвенная болезнь желудка (7 – 5,6 %), токсический цирроз (6 – 4,8 %), алкогольный цирроз (2 – 1,6 %); анемии (34 – 27,4 %), с хроническими гепатитами – 31 больной (25 %), из которых у 10 пациентов была диагностирована цирротическая стадия, заболевания сердечно-сосудистой системы (19 – 15,3 %), в том числе гипертоническая болезнь (10 – 8,1 %), сердечно-сосудистая недостаточность (4 – 3,2 %), алкогольная кардиомиопатия (4 – 3,2 %), тромбоэмболия легочной артерии (2 – 1,6 %), единичные случаи трикуспидальной недостаточности и атеросклероза; заболевания нервной системы (9 – 7,2%), в том числе энцефалопатии различного генеза – алкогольного и смешанного (токсическая и сосудистая, сосудистая и ВИЧ-ассоциированная) (8 – 6,4 %), полинейропатии (5 – 4,1 %), острое нарушение мозгового

кровообращения (4 – 3,2 %), единичные случаи эпилепсии, инфаркта мозга и параноидальной шизофрении; заболевания органов дыхания (15 – 12,1 %), в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (4 – 3,2 %), хронический бронхит (3 – 2,4 %), единичные случаи эмфиземы легких, бронхоэктатической болезни, гидроторакса, пиоторакса, пневмотракса, плеврита; онкология (6 – 4,8 %), сахарный диабет (4 – 3,2 %).

Таблица 5

Основные сопутствующие заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год постановки диагноза.  
(n=124)

Сопутствующие соматические заболевания	Абс. значения	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта, в т.ч.	35	28,2
- панкреатит	19	15,3
- токсический гепатит	7	5,6
- язвенная болезнь желудка	7	5,6
- токсический цирроз	6	4,8
- алкогольный цирроз	2	1,6
Хронический вирусный гепатиты, в т.ч.	31	25
- в цирротической стадии	10	8,1
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч.	19	10
- гипертоническая болезнь	10	8,1
- сердечно-сосудистая недостаточность	4	3,2
- алкогольная кардиомиопатия	4	3,2
- тромбоэмболия легочной артерии	2	1,6
Заболевания нервной системы, в т.ч.	9	7,2
- энцефалопатии различного генеза	8	6,4
- полинейропатии	5	4,1
- острое нарушение мозгового кровообращения	4	3,2
Заболевания органов дыхания, в т.ч.	15	12,1
- хроническая обструктивная болезнь легких	4	3,2
- хронический бронхит	3	2,4
анемии	34	27,4

Многие пациенты были клинически и лабораторно недостаточно обследованы, отчасти ввиду краткосрочности их пребывания в стационаре (54 пациента провели в больнице 7 и менее дней), а также ввиду госпитализации в соматические стационары исходя из преобладающей симптоматики и отсутствия показаний к обследованию на иммунологический статус. Клинические стадии ВИЧ-инфекции были установлены 78 пациентам, получившим стационарное лечение. Все из них находились в стадии вторичных проявлений, при этом подавляющее большинство в стадии 4 В – 67 человек (85,9 %). Пациенты в стадиях 4А и 4Б составили 11 человек (14,1 %), при этом только двое из них были изначально госпитализированы с диагнозом ВИЧ-инфекция, у остальных же ВИЧ-инфекция была выявлена в процессе обследования при лечении в соматических стационарах.

Таблица 6

Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции (n=78)

Стадия ВИЧ-инфекции	Абс. количество	%
4 А	7	9
4Б	4	5,1
4В	67	85,9

Иммунологическое обследование было проведено 66 пациентам из числа имевших оппортунистические заболевания (86,8 %). Только у 4 пациентов уровень CD4-лимфоцитов был выше 350 кл/мкл, у 60 пациентов - ниже 200 кл/мкл (90,9 %), в т.ч. у 31 ниже 50 кл/мкл (47 %). Средний уровень CD4-лимфоцитов среди обследованных пациентов составил  $91,1 \pm 15,3$  кл/мкл. На диспансерный учет было поставлено 56 человек (29,1 %). Средняя продолжительность жизни впервые выявленных пациентов с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекция составила 59,9 дней ( $\sigma=167,3$ ).

Причины смерти разделялись на связанные с ВИЧ-инфекцией (68 человек), не связанные с ВИЧ-инфекцией - соматическая патология (89 человек) и травмы и воздействия внешних причин (30 человек), новая коронавирусная инфекция – 5 человек.

От воздействия внешних причин, травм и отравлений умерло 30 человек из числа впервые выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в год постановки диагноза. Среди них от отравления неустановленным веществом умерло 12 человек (40,0 %), отравления установленной этиологии - 4 человека (13,3 %), куда вошли отравления метадоном (1 человек), спиртом (1 человек), грибами (2 человека), травм – 3 человека (10,0 %), в том числе падение с высоты (2 человека) и черепно-мозговая травма (1 человек), дорожно-транспортные происшествия – 3 человека (10,1 %), самоубийства посредством повешения – 8 человек (26,7 %). Все пациенты, совершившие самоубийства страдали алкогольной зависимостью, трое из них были активными потребителями внутривенных наркотиков.

Таблица 7

Смерти от воздействия внешних причин среди пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, умерших в год постановки диагноза (n=30)

Причина смерти:	Абс. значения	%
Отравление н/у веществом	12	40,0
Отравление известной этиологии	4	13,3
Травмы	3	10,0
Дорожно-транспортные происшествия	3	10,0
Самоубийства	8	26,7
Всего	30	100

Соматическая патология как причина смерти в первый год постановки диагноза зарегистрирована у 89 ВИЧ-инфицированных пациентов (46,3 %). Заболевания сердечно-сосудистой системы занимали лидирующую позицию в структуре смертности среди хронических заболеваний – 25 человек (28,1 %), из них сердечно-сосудистая недостаточность – 7 человек (7,8 %), алкогольная кардиомиопатия как причина смерти - 6 человек (6,7 %), инфаркт миокарда – 5 человек (5,6 %), левожелудочковая недостаточность и легочная эмболия – по 2 человек (2,2 %). Заболевания ЖКТ как ведущая причина смерти зарегистрирована у 21 больных (23,6%), из них исход цирроза печени – 10 (11,2%), печеночная недостаточность – 4 (4,4 %), панкреатит – 3 (3,3 %), хронический гепатит С – 2 (2,2 %) и 1 - язва желудка- желудочно-кишечное кровотечение (1,1 %). Заболевания органов дыхания как ведущая причина смерти установлены у 20 пациентов (22,4 %), в т.ч.

пневмония – 19 (21,3 %) и 1 случай тотальный гидроторакс (1,1 %). Туберкулез, как основная причина смерти, зарегистрирован в 6 случаях (6,7 %) за исследуемый период, при этом преобладающей клинической формой являлась инфильтративная – 4 человека.).

Таблица 8

Основные соматические заболевания как причина смерти у пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в отчетный год постановки диагноза

Причина смерти	Абс. значения	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч.	25	28,1
- <i>сердечно-сосудистая недостаточность</i>	7	7,8
- <i>алкогольная кардиомиопатия</i>	6	6,7
- <i>инфаркт миокарда</i>	5	5,6
- <i>левожелудочковая недостаточность</i>	2	2,2
- <i>легочная эмболия</i>	2	2,2
Заболевания желудочно-кишечного тракта, в т.ч.	21	23,6
- <i>исход цирроза печени</i>	10	11,2
- <i>печеночная недостаточность</i>	4	4,4
- <i>панкреатит</i>	3	3,3
- <i>хронический гепатит с</i>	2	2,2
- <i>язва желудка</i>	1	1,1
Заболевания органов дыхания, в т.ч.	20	22,4
- <i>пневмония</i>	19	21,3
- <i>тотальный гидроторакс</i>	1	1,1

Причины, связанные с ВИЧ, стали причиной смерти для 68 человек (35,4 % случаев), из них наибольшее число - 24 человека (35,2 % случаев) – пациенты с диагнозом «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций» (В20.7). Среди оппортунистических инфекций у 7 пациентов (10,2 %) причинами смерти был токсоплазмоз, по 4 случая (5,8 %) пришлось на пневмоцистную пневмонию и лимфопрлиферативные заболевания, по 2 случая - криптококковая инфекция, генерализованная цитомегаловирусная инфекция (2,9 %). Также зарегистрированы по 1 случаю саркомы Капоши и сальмонеллезного сепсиса. У пациентов с диагнозом В20.7 «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций» преобладающим осложнением основного заболевания являлся отек головного мозга – 8 человек (11,7 %). Также, было зарегистрировано 4 случая летальных исходов от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза – 3 случая милиарного туберкулеза, в том числе с поражением кишечника у одного из пациентов и 1 случай диссеминированного туберкулеза с поражением лимфоузлов.

**Заключение.** 38,1 % впервые выявленных пациентов, получавших стационарную помощь, были недостаточно охвачены клинико-лабораторной диагностикой из-за краткосрочности пребывания в стационаре, госпитализации в соматические отделения ввиду преобладающей симптоматики и отсутствия показаний к обследованию на иммунный статус. 19,8 % пациентов поступало в стационары в тяжелом состоянии и ВИЧ-инфекция у них была диагностирована за несколько дней до летального исхода. Основными клиническими проявлениями при госпитализации пациентов в стационар была температура – 34 человека (24,1 %), причем у одной трети из них продолжительность лихорадки составляла более 1 месяца, а также пневмонии различной этиологии – 27 человек (19,1 %). Основными причина-

ми смерти пациентов практически в половине случаев явилась соматическая патология – 89 человек (46,3 %), среди которой преобладали пневмония, исходы цирроза печени, сердечно-сосудистая патология. Основными причинами смерти, связанными с ВИЧ, стали осложнения множественных ВИЧ-ассоциированных инфекций, токсоплазмоз и пневмоцистная пневмония. Пациенты имели выраженный иммунодефицит - все 78 пациентов, которым были установлены стадии ВИЧ-инфекции, находились в стадии вторичных заболеваний, уровень CD4 клеток был выше 350 кл/мкл только у 4 пациентов из 66 обследованных на иммунный статус. Сложившаяся ситуация требует определенно более осторожного подхода медицинских работников при оказании помощи пациентам с соматической патологией для более дифференцированного подхода в диагностике заболеваний, распознавания имеющихся клинических показаний к обследованию на ВИЧ-инфекцию для обеспечения более ранней диагностики инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В.. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014; 6(1): 7-18. DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-7-18
2. Азовцева О.В., Архипов Г.С., Архипова Е.И., Смирнов А.В., Вебер В.Р. Сравнительный анализ причин смертности у ВИЧ-инфицированных больных. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015; 7(4): 86-91. DOI: 10.22328/2077-9828-2015-7-4-86-91
3. Розенберг В.Я., Плотникова Ю.К., Воронин Е.Е. Анализ смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией на примере региона с высокой распространенностью инфекции. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(1): 40-47. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-40-47
4. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Громов А.В., Кудрина В.Г., Михайлов А.Ю. Смертность от основных инфекционных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и её динамика в 2015–2020 гг. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022; 3. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-40-65
5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Бузунова С.А. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016; 8(3): 9-25. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
6. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017; 9(1): 55-64. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64
7. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Леонова О.Н., Степанова Е.В., Бобрешова А.С. Интегральная оценка тяжести состояния больного на фоне коморбидности при ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017; 9(3): 47-53. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-47-53
8. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023–2022 data. Stockholm: ECDC, 2023. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2023-2022-data>
9. Азовцева О.В., Богачёва Т.Е., Вебер В.Р., Архипов Г.С. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018; 10(1): 84-91. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-1-84-91
10. Леонова О.Н., Рассохин В.В., Рахманова А.Г. Анализ летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам отделения паллиативной медицины. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2009; 1(2): 63-68
11. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(3): 107-115.
12. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2023 года»/ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, М., 2024.

#### REFERENCES

1. Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Rozental V.V., Leonova O.N., Panteleeva O.V. Secondary and somatic diseases in HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2014; 6(1): 7-18. DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-7-18 (in Russian)
2. Azovtseva O.V., Arkhipov G.S., Arkhipova E.I., Smirnov A.V., Weber V.R. Comparative analysis of the causes of mortality in HIV-infected patients. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2015; 7(4): 86-91. DOI: 10.22328/2077-9828-2015-7-4-86-91 (in Russian)
3. Rosenberg V.Ya., Plotnikova Yu.K., Voronin E.E. Analysis of mortality in patients with HIV infection using the example of a region with a high prevalence of infection. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 17(1): 40-47. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-40-47 (in Russian)
4. Sterlikov S.A., Mikhailova Yu.V., Golubev N.A., Gromov A.V., Kudrina V.G., Mikhailov A.Yu. Mortality from major infectious and parasitic diseases: HIV-induced disease, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in the Russian Federation and its dynamics in 2015–2020. *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2022; 3. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-40-65 (in Russian)
5. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Panteleev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A. et al. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2016; 8(3): 9-25. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25 (in Russian)
6. Leonova O. N., Stepanova E. V., Belyakov N. A. Severe and comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2017; 9(1): 55-64. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64 (in Russian)
7. Belyakov N. A., Rassokhin V. V., Leonova O. N., Stepanova E. V., Bobreshova A. S. Integral assessment of the severity of the patient's condition against the background of comorbidity in HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2017; 9(3): 47-53. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-47-53 (in Russian)
8. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023–2022 data. Stockholm: ECDC, 2023. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2023-2022-data>
9. Azovtseva O.V., Bogacheva T.E., Weber V.R., Arkhipov G.S. Analysis of the main causes of death in HIV-infected patients. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2018; 10(1): 84-91. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-1-84-91 (in Russian)
10. Leonova O.N., Rassokhin V.V., Rakhmanova A.G. Analysis of fatal outcomes in patients with HIV infection based on the materials of the palliative medicine department. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2009; 1(2): 63-68. (in Russian)
11. Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., Smirnova N.L. Opportunistic diseases as causes of central nervous system damage in patients with HIV infection. *Zhurnal infektologii*. 2016; 8(3): 107-115. (in Russian)
12. Certificate “HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2023”/ Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Federal Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Epidemiology” of Rosпотребнадзор, М., 2024. (in Russian)

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



EDN: FQMCNU

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Латыпов А.Б.<sup>1</sup>, Валишин Д.А.<sup>1</sup>, Яппаров Р.Г.<sup>1,2</sup>, Валишина А.Д.<sup>1</sup>

### ВАКЦИНАЦИЯ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, КАК КОМПЛЕКСНАЯ ПРОБЛЕМА ПРОФИЛАКТИКИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), 450008, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ), 450005, Уфа, Россия

**Цель исследования:** систематизировать основные аспекты научных исследований, посвященных вакцинации взрослых людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ). **Материал и методы.** Материалом исследования были данные, опубликованные в научных статьях отечественных и зарубежных изданий и нормативных документах за период с 2012 по 2024 год, по проблемам, связанным с вакцинацией взрослых ЛЖВ. В ходе исследования был выполнен анализ информации из источников, методом классификации систематизированы основные аспекты научных исследований, посвященных вакцинации взрослых ЛЖВ. **Результаты.** На основе проведенного анализа определены следующие группы аспектов вакцинации взрослых ЛЖВ: 1) вакцинологические: оценка серологического статуса, кратность и дозировка применения вакцин, способы введения вакцин, влияние сопутствующих заболеваний (сочетанная инфекция); 2) медико-биологические: эффективность вакцин, их безопасность, продолжительность иммунитета после проведения вакцинации, влияние степени иммуносупрессии пациента на эффективность вакцинации, отличия при применении вакцин у ЛЖВ по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами; 3) организационные: доступность вакцинации, применение вакцинации в программах профилактики вирус-ассоциированных онкологических заболеваний, организация вакцинации отдельных социальных групп населения, приверженность пациентов вакцинации, разработка рекомендаций по вакцинации ЛЖВ.

**Заключение.** Данные исследования могут быть использованы при разработке программ вакцинации взрослых ЛЖВ, а также мероприятий, направленных на совершенствование профилактики социально значимых инфекционных заболеваний, в том числе сочетанной этиологии.

**Ключевые слова:** вакцинация; ВИЧ-инфекция; взрослое население; рекомендации; профилактика; социально значимые инфекции; сочетанная этиология

**Для цитирования:** Латыпов А.Б., Валишин Д.А., Яппаров Р.Г., Валишина А.Д. Вакцинация взрослых людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, как комплексная проблема профилактики социально значимых инфекционных заболеваний (обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 262-269.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-262-269>

EDN: FQMCNU

**Для корреспонденции:** Латыпов Айрат Борисович, к.м.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [airat.latyпов@yandex.ru](mailto:airat.latyпов@yandex.ru),

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 06.11.2024

Принята к печати 22.12.2024

Latypov A.B.<sup>1</sup>, Valishin D.A.<sup>1</sup>, Yapparov R.G.<sup>1,2</sup>, Valishina A.D.<sup>1</sup>

### VACCINATION OF ADULTS LIVING WITH HIV INFECTION AS A COMPLEX PROBLEM OF PREVENTION OF SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIOUS DISEASES (LITERATURE REVIEW)

<sup>1</sup>Federal state budgetary educational institution of higher education «Bashkir State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation», 450008, Ufa, Russia

<sup>2</sup>State budgetary healthcare institution Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 450005, Ufa, Russia

**The purpose** of the study was to systematize the main aspects of scientific research on the vaccination of adults living with HIV infection. (PLHIV).

**Material and methods.** The research material was data published in scientific articles of domestic and foreign publications and regulatory documents for the period from 2012 to 2024 on problems related to vaccination of adult's PLHIV. The analysis of information from sources was carried out in the course of the study, using the classification method, the main aspects of scientific research on the vaccination of adult PLHIV are systematized.

**Results.** Based on the analysis, the following groups of aspects of adult PLHIV vaccination were identified: 1) vaccinological: assessment of serological status, frequency and dosage of vaccine use, methods of vaccine administration, influence of concomitant diseases; 2)

biomedical: efficacy of vaccines, their safety, duration of immunity after vaccination, the effect of the level of immunosuppression of the patient on the effectiveness of vaccination, differences in the use of vaccines in PLHIV compared with HIV-negative patients; 3) organizational: the availability of vaccination, the use of vaccination in prevention programs of virus-associated oncological diseases, the organization of vaccination of certain social groups of the population, the vaccination adherence, the development of recommendations for the vaccination of PLHIV.

**Conclusion.** These studies can be used in the development of adult PLHIV vaccination programs, as well as measures aimed at improving the prevention of socially significant infectious diseases, including combined etiology.

**Key words:** vaccination; HIV infection; adult population; recommendations; prevention; socially significant infections; combined etiology

**For citation:** Latypov A.B., Valishin D.A., Yapparov R.G., Valishina A.D. Vaccination of adults living with HIV infection as a complex problem of prevention of socially significant infectious diseases (literature review). *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 262-269 (in Russ.).

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-262-269

EDN: FQMCNU

**For correspondence:** Airat B. Latypov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Postdoctoral researcher of the Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University, e-mail: airat.latypov@yandex.ru

**Information about authors:**

Latypov A.B., <https://orcid.org/0000-0001-9959-7094>;

Valishin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>;

Yapparov R.G., <https://orcid.org/0009-0006-8579-3274>;

Valishina A.D., <https://orcid.org/0000-0003-4646-0208>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received 06.11.2024

Accepted 22.12.2024

**Введение.** Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является наиболее распространенной среди социально значимых инфекционных заболеваний. Пациенты, инфицированные ВИЧ, подвергаются повышенному риску смертности от вторичных заболеваний, которые можно предотвратить с помощью вакцин. Серьезную проблему представляет недостаточный охват вакцинацией людей с ВИЧ. Рекомендации по вакцинации людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), не всегда учитывают особенности иммунного статуса данной категории пациентов. Данные о клинической эффективности вакцин у пациентов с иммунодефицитом в настоящее время ограничены. Многие из этих рекомендаций основаны на экстраполяции данных клинических испытаний, которые обычно исключают пациентов с ВИЧ, хотя растет количество данных исследований применения вакцин у пациентов, инфицированных ВИЧ [1]. Иммунопрофилактика ЛЖВ является комплексной проблемой подразумевающей, различные аспекты, которые определяются особенностями клинического и социального статуса данной категории пациентов. В структуре заболеваемости ВИЧ-инфекцией, значителен удельный вес социально значимых инфекционных заболеваний, сочетанной этиологии (ВИЧ/туберкулез, ВИЧ/вирусный гепатит С и др.), что еще в большей степени оказывает негативное влияние на иммунитет и затрудняет вакцинацию. При этом применение вакцинации у взрослых ЛЖВ, в частности от гепатита В, может способствовать снижению числа случаев сочетанной инфекции. В данном обзоре представлен анализ данных исследований о проблемах связанных с вакцинацией взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, при применении вакцин против различных инфекционных заболеваний.

**Цель исследования:** систематизировать основные аспекты научных исследований, посвященных вакцинации взрослых людей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

**Материал и методы.** Критерий включения: в исследование включались результаты научных исследований, посвященные проблеме вакцинации взрослых ЛЖВ. Источники информации: библиографические базы данных в Интернете с возможностью поиска: eLIBRARY.RU, ScienceDirect, PubMed, рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России по состоянию на 14 ноября 2024 года. Стратегия поиска: поиск осуществлялся по ключевым словам: в русскоязычных базах данных «ВИЧ-инфекция», «люди, живущие с ВИЧ-инфекцией», «ЛЖВ» «взрослые», «вакцинация», «иммунизация», «рекомендации», «коинфекция»; в англоязычных базах данных: «HIV infection», «people living with HIV infection», «PLHIV», «adults», «vaccination», «immunization», «recommendations», «coinfection». Глубина поиска 15 лет: год публикации источников с 2010-2024 гг. Процесс отбора: из 152 источник, после анализа был отобран 41 источник, с информацией, соответствующей теме исследования. При отборе информации из источников использовались статистические значимые данные результатов научных исследований. Используя метод классификации, систематизированы основные аспекты научных исследований, посвященных вакцинации взрослых людей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

**Результаты исследования их обсуждение.** Анализ источников, позволил нам определить следующие группы аспектов, связанных с вакцинацией взрослых ЛЖВ.

**1. Вакцинологические аспекты** – непосредственно связанные с применением вакцин у взрослых ЛЖВ в клинической практике: подбор тактики вакцинации, в том числе, кратности и дозировки вакцины, способов введения, особенности вакцинации пациентов с сопутствующими ВИЧ-инфекции состояниями и заболеваниями.

**2. Медико-биологические аспекты** – связанные с



иммунологическими свойствами вакцин при их применении у взрослых ЛЖВ, их безопасности, продолжительности сформированного иммунитета.

**3. Организационные аспекты** – связанные с организацией вакцинации взрослых ЛЖВ в том числе, принадлежащих к отдельным социальным группам населения: доступность, приверженность вакцинации.

#### 1. Вакцинологические аспекты.

**1.1. Оценка серологического статуса при вакцинации взрослых ЛЖВ для выбора эффективной тактики вакцинации.** Оценка серологического статуса является важной составляющей эффективной вакцинации в клинической практике, в том числе и у взрослых ЛЖВ. Исследование эффективности вакцинации против ветряной оспы и кори, среди взрослых ЛЖВ выявило, что серопозитивность к кори после введения вакцины составляла 91,4 %, к ветряной оспе – 96,2 % обследованных вакцинированных пациентов, живущих с ВИЧ. Один пациент из десяти был серонегативен по крайней мере к одному из исследуемых заболеваний. Отсутствие специфических факторов риска и серонегативности к вирусам кори и ветряной оспы у ЛЖВ, подтверждает важность регулярного скрининга с целью оценки серологического статуса для увеличения показателей эффективности иммунизации и снижения риска осложнений [2]. Исследование серопротекции вакцины против гриппа у взрослых ЛЖВ показало, что у пациентов имевших в анамнезе 8 и более вакцинаций от гриппа до очередной ежегодной вакцинации уровень серопротекции составлял 62,2 %, после очередной вакцинации 84,2 %. У ЛЖВ, не имевших в анамнезе вакцинации от гриппа уровень серопротекции до вакцинации, составлял 15,0 %, после – 57,5 % [3].

**1.2. Определение кратности и подбор дозировки при проведении вакцинации у взрослых ЛЖВ.** Кратность и дозировка вакцин применяемых у взрослых ЛЖВ в ряде случаев отличается от стандартных схем. Исследование эффективности вакцины против гриппа выявило, что однократной иммунизации инактивированными вакцинами может быть недостаточно для формирования адекватного уровня сероконверсии у больных ВИЧ-инфекцией [4]. Приводятся данные об эффективности двукратного применения вакцины против вирусного гепатита А у взрослых ЛЖВ, частота сероконверсии, у принимавших в этом исследовании пациентов, через год была достоверно выше в группе, получавшей две дозы по сравнению с однократной (97,78 % против 56,67 %) [5]. Исследование эффективности применения конъюгированной менингококковой вакцины у взрослых ЛЖВ, показало, что две дозы данной вакцины демонстрируют больший титр выработанных антител, чем однократная доза [6]. В некоторых случаях возникает необходимость применения у ЛЖВ дробных доз вакцин. Приводится пример, исследования применения более низкой дозы вакцин против желтой лихорадки 17D-213 у ЛЖВ. При этом было определено, что дробные дозы вакцины против желтой лихорадки 17D-213 безопасны, эффективны и иммунологически не уступают стандартным дозам у взрослых ЛЖВ, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), с количеством CD4+ лимфоцитов не менее 200 клеток/мкл [7].

#### 1.3. Влияние различных способов введения вакци-

**ны взрослым ЛЖВ на иммуногенность.** Исследуется эффективность различных способов введения вакцины взрослым ЛЖВ. Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное для оценки иммунного ответа после однократной внутривенной вакцинации против бешенства в 4 точки у бессимптомных ВИЧ-инфицированных взрослых, показало более высокую иммуногенность по сравнению с введением посредством стандартной внутримышечной инъекцией [8].

**1.4. Вакцинация беременных ВИЧ-инфицированных женщин.** Проводятся исследования применения вакцин у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, в частности, сравнивается иммунный ответ у данной группы пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными беременными женщинами. Приводятся данные, что после вакцинации от гриппа наблюдалось значительное увеличение показателя средней геометрических титров, микронеутрализации и ингибирования гемагглютинации для трех вакцинных штаммов гриппа как у ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-негативных беременных женщин [9]. Результаты исследования экономической эффективности антенатальной вакцинации против гриппа среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных беременных женщин в Южной Африке, доказало результативность дородовой вакцинации против гриппа, за счет снижения заболеваемости [10]. Отмечается, что схема вакцинации ВИЧ-инфицированных беременных пациенток должна определяться степенью поражения иммунной системы, прививочным анамнезом и риском заболевания [11].

**1.5. Вакцинация взрослых с социально значимыми инфекционными заболеваниями сочетанной этиологии.** ВИЧ-инфекция часто сопровождается наличием у пациента сопутствующего социально значимого инфекционного заболевания: туберкулеза, вирусного гепатита В (ВГВ), вирусного гепатита С (ВГС), одной из инфекций, передающихся преимущественно половым путем. Данные пациенты имеют особенности применения вакцин, которые также становятся объектом исследований. Отмечается, что после вакцинации против вирусного гепатита А (ВГА) и вирусного гепатита В у участников, с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, были более низкие титры антител к ВГА и ВГВ, чем у неинфицированной контрольной группы. Во время сочетанной ВГС и ВИЧ-инфекции маркеры системного воспаления отражают иммунную дисфункцию, о чем свидетельствует плохой ответ на вакцину к ВГА и ВГВ [12]. Другое исследование, проведенное учеными из Тайваня, по оценке эффективности применения вакцины от вирусного гепатита А выявило, что в группе, получавшей ее однократную дозу, люди с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ или ВГС имели меньшую вероятность достижения серопозитивности, по сравнению с не имевшими сочетанной инфекции. При этом удельный вес сочетания ВИЧ/ВГС составлял 28,89% от общего числа ЛЖВ, принимавших участие в исследовании [5]. Таким образом, отмечается, что наличие инфекции сочетанной этиологии снижает эффективность вакцинации.

#### 2. Медико-биологические аспекты.

**2.1. Отличие серологического статуса у взрослых ЛЖВ по сравнению с ВИЧ-негативными пациента-**

**ми.** По мере того, как ВИЧ-инфицированные люди достигают подросткового и взрослого возраста, оценка уровня антител спустя длительный период после вакцинации может выявить тех, кому может быть необходима дополнительная доза вакцины. Скорость изменения серологического статуса ВИЧ-инфицированных, отличается от ВИЧ-негативных. Исследование показало, что вероятность серонегативности ВИЧ-инфицированных после применения вакцины от краснухи увеличивалась на 7% за каждый последующий год после проведенной вакцинации. После дополнительной дозы вакцины 83,3% серонегативных ВИЧ-инфицированных достигли необходимого уровня антител [13]. Эта ситуация характерна и для вакцинации ВИЧ-инфицированных противотуберкулезной вакциной БЦЖ. Продукция IFN- $\gamma$  у ВИЧ-инфицированных взрослых вакцинированных БЦЖ в детском возрасте, ниже по сравнению со здоровыми пациентами из контрольной группы. Даже при длительном применении АРТ у ЛЖВ, по-видимому, наблюдается неоптимальный ответ Т-хелпера-1 на микобактериальные антигены. Это можно объяснить ранним иммунодефицитом вследствие ВИЧ-инфекции [14]. Исследование применения вакцины от новой коронавирусной инфекции COVID-19, выявило наличие антител у ВИЧ-инфицированных, иммунизированных вакциной Гам-КОВИД-Вак в 75,0% случаев, у ВИЧ-негативных - в 92,1 % случаев [15]. Применение 13-валентной и 23-валентной пневмококковой вакцины у взрослых ЛЖВ с вирусологической супрессией показало, что только 46 % из них достигли серозащиты, что ниже, чем у ВИЧ-негативных взрослых [16]. Следовательно, ряд исследований отмечает, что серологический статус ВИЧ-инфицированных взрослых после вакцинации имеет более низкий уровень, чем у ВИЧ-негативных.

**2.2. Влияние уровня CD4+ лимфоцитов на эффективность вакцинации взрослых ЛЖВ.** В работах приводятся различные данные о эффективности вакцин при различных уровнях CD4+ лимфоцитов у взрослых ЛЖВ. Исследование иммуногенности четырехвалентной инактивированной вакцины против гриппа среди ЛЖВ, показало, что вакцинация против гриппа ВИЧ-инфицированных взрослых может быть эффективной, несмотря на различную реакцию антител. ВИЧ-позитивные люди с количеством CD4+ лимфоцитов менее 350 клеток/мкл имеют меньшую вероятность достижения сероконверсии, что диктует необходимость разработки дальнейшей стратегии вакцинации для лиц с низким содержанием CD4+ лимфоцитов [17]. Исследование ВИЧ-инфицированных с разным количеством CD4+ лимфоцитов показало, что большинство привитых стандартной вакциной для сезонной профилактики гриппа вырабатывают минимальное протективное количество антител (1/40); при уровне CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл наблюдался четырехкратный и более рост титра в динамике [18]. Результаты исследования эффективности вакцинации ЛЖВ от вирусного гепатита В показали, что титры выработанных антител не были существенно связаны с уровнем CD4+ лимфоцитов [19].

**2.3. Безопасность и побочные эффекты применения вакцин у взрослых ЛЖВ в связи с иммунодефицитом.** Исследователи, также отмечают необходимость

изучения безопасности применения вакцин у взрослых ЛЖВ. Несмотря на АРТ, количество CD4+ лимфоцитов у ЛЖВ, остается ниже, чем у людей без ВИЧ. Более того, ВИЧ индуцирует активацию В-клеток и, может, вызывать неадекватную реакцию на стимуляцию, что приводит к нетипичному первичному и вторичному ответу на вакцинацию [20]. В 2019 году были опубликованы данные о ретроспективном когортном исследовании состояния здоровья ВИЧ-инфицированных взрослых, получивших инактивированные вакцины против гриппа, вакцины против гепатита В, пневмококковые вакцины, вакцины против столбняка, дифтерии и бесклеточные вакцины против коклюша в период с 2002 по 2013 год. Были исследованы данные о 20 417 ВИЧ-инфицированных взрослых (90,2 % мужчин) в возрасте от 18 до 96 лет (средний возраст 51 год), которым было введено в общей сложности 137 674 доз различных вакцин. В результате исследования ученые не обнаружили доказательств повышенного риска развития нежелательных явлений после проведения плановой вакцинации ВИЧ-инфицированных взрослых, при соблюдении утвержденных рекомендаций [21]. Конъюгированная вакцина против менингококковой инфекции серогруппы С оказалась безопасной и эффективной для применения у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 10 до 20 лет (детей, подростков и взрослых), хотя выработка антител была слабее, чем у пациентов, неинфицированных ВИЧ. Авторы исследования указывают на необходимость обсуждения изменений в графике иммунизации детей, подростков и взрослых, инфицированных ВИЧ, с целью обеспечения более эффективной защиты от менингококковой инфекции [22]. Использование 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов показало себя безопасным и эффективным способом профилактики пневмококковых инфекций [23].

**2.4. Трудности в проведении исследований эффективности вакцинации взрослых ЛЖВ.** Исследования, посвященные определению эффективности вакцинации взрослых ЛЖВ имеют ряд факторов, осложняющих их проведение, на которые указывают ученые. 1. ВИЧ-инфицированные люди имеют различную тяжесть течения заболевания и иммунный статус, особую сложность представляют исследования эффективности вакцин у взрослых ЛЖВ с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, так как существуют ограничения, а в ряде случаев и строгое противопоказание на их применение, у пациентов с выраженной иммуносупрессией, 2. Исследование иммунного ответа на вакцинацию взрослых ЛЖВ требуют многолетнего наблюдения за экспериментальной группой пациентов, при этом необходим контроль за соблюдением пациентами, участвующими в исследовании, правил применения АРТ. 3. Чаще всего в работах исследуется только гуморальный иммунитет, при этом не описывает клеточный иммунитет, который также может определять иммунологическую защиту после вакцинации [7].

**2.5. Оценка продолжительности иммунитета после вакцинации взрослых ЛЖВ.** Важной составляющей эффективности вакцинации ЛЖВ является продолжительность приобретенного иммунитета. Результаты исследования указывают на сохранность и напряженность сформированного иммунитета против

пневмококковой инфекции с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом в течение 24 месяцев при первичной однократной иммунизации ВИЧ-инфицированных лиц полисахаридной пневмококковой вакциной [24]. Исследователи иммунопрофилактики ЛЖВ с бронхолегочной патологией пришли к выводу, что при использовании 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ПКВ23) на нее отвечают 91% ВИЧ-инфицированных, а продолжительность защиты составляет не менее 5 лет [25]. Исследование применения вакцины от вируса папилломы человека (ВПЧ) у взрослых ЛЖВ свидетельствует о том, что серопозитивность после вакцинации от ВПЧ со временем снижается, но может длиться не менее 2-4 лет [26]. Оценка иммунного статуса среди ЛЖВ не получавших никаких дополнительных бустерных доз после вакцинации от гепатита В спустя 10 лет показала, что у 77,1% из этих пациентов уровень анти-НВs сохранялся на уровне  $\geq 10$  мМЕ/мл. Оценка долгосрочного иммунитета к гепатиту В у ЛЖВ после вакцинации показала сильную персистенцию анти-НВs и отсутствие серологических признаков вирусного гепатита В [27]. Данные проведенного мета-анализа показали, что двойная доза вакцины против вирусного гепатита В может значительно улучшить иммунный ответ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Более высокая иммуногенность наблюдалась, когда она измерялась через 4-6 недель и через 12 месяцев и более после завершения вакцинации [28].

### 3. Организационные аспекты.

#### 3.1. Доступность вакцинации для взрослых ЛЖВ.

Проблема доступности вакцинации для взрослых ЛЖВ является актуальной для многих стран мира. Правительства стран ищут возможности по включению взрослых ЛЖВ в государственные программы бесплатной иммунизации. Так, Министерство здравоохранения Бразилии реализует политику, направленную на расширение доступа к вакцинации, регулярно расширяет программу бесплатной иммунизации населения, в нее включены все ВИЧ-инфицированные пациенты [19]. Исследование, проведенное в Севилье (Испания), отмечает, что 62% опрошенных взрослых ЛЖВ не сделали вакцину против вирусного гепатита А, по причине того, что их на нее не направили [29]. При этом исследование, проведенное в штате Индиана (США), показало, что ЛЖВ сталкиваются с такими же препятствиями для получения иммунизации, как и люди без ВИЧ, однако сообщается о более низких показателях завершения курса вакцинации, когда он включает в себя несколько этапов введения препарата. При этом источником информации о вакцинации, которому пациенты доверяют в большей степени, большинством респондентов был назван семейный врач [30]. В Российской Федерации (РФ) одним из путей решения достижения увеличения доступности вакцинации для взрослых ЛЖВ, могло бы быть создание кабинетов вакцинации в составе центров по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

3.2. Вакцинация взрослых ЛЖВ в контексте увеличения масштабов международной миграции населения. Оказание медицинской помощи иммигрантам является актуальной проблемой для системы оказания медицинской помощи. Особенно значимой она является

для государств с значительным притоком иммигрантов, многие из которых, получают официальный статус пребывания в новой для них стране пребывания (вид на жительство или гражданство). Вакцинация прибывших в страну иммигрантов является одной из значимых задач с точки зрения обеспечения инфекционной безопасности. Система здравоохранения принимающего государства зачастую сталкивается с проблемой низкого уровня вакцинации в связи с недостаточной доступностью и слабой реализацией программ иммунизации населения в странах, из которых прибывают иммигранты. Также медицинская служба имеет недостаточно информации об уровне иммунизации иммигрантов. Еще одной проблемой является то, что страны имеют различия в номенклатуре вакцин и периодичности проведения вакцинации, зафиксированных в национальных календарях профилактических прививок. Иммигранты менее социально и экономически защищены, и поэтому входят в группу населения с повышенным риском заражения ВИЧ-инфекцией. Чаще всего иммигранты прибывают из стран с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции, при этом даже получив гражданство они сохраняют связь с родиной, что повышает риск их последующего инфицирования. Данная ситуация интенсифицировала исследования проблем связанных с вакцинацией взрослых ЛЖВ из числа иммигрантов. Исследование серологического статуса, проведенное среди взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в Австрии, показало, что ЛЖВ из числа иммигрантов имели более низкую серопозитивность к столбнячному анатоксину, чем коренное население, что определяет необходимость активной работы по проведению ревакцинации [31]. Исследование, проведенное среди взрослых ЛЖВ из числа иммигрантов, прибывших во Францию из Африки южнее Сахары (регион мира с наибольшей пораженностью населения ВИЧ), выявило, что начальные показатели серопревалентности составляли 69,0 % для дифтерии, 70,7 % для столбняка и 85,9 % для желтой лихорадки. Только 64,4 % пациентов имели защитные титры антител к полиомиелиту, серологические маркеры гепатита В не были обнаружены у 18,6 %. Это исследование показало низкую распространенность серопротекции против полиомиелита, столбняка и дифтерии среди взрослых иммигрантов из стран Африки южнее Сахары, живущих с ВИЧ во Франции и получающих стабильную АРТ. Кроме того, лишь небольшая часть этих пациентов была вакцинирована перед въездом в страну [32]. Для нашей страны проблема вакцинации иммигрантов также актуальна. Иностранцы граждане, временно проживающие на территории РФ, у которых выявлена ВИЧ-инфекция должны добровольно покинуть страну, а в случае отказа это сделать, по ним выносятся решения о нежелательном пребывании, которое влечет за собой депортацию из России. Однако многие из иностранных граждан получают вид на жительство, а в последующем гражданство РФ, в случае если они в дальнейшем заразятся ВИЧ-инфекцией, то организация работы по их вакцинации, также имеет свою специфику (наличие языкового барьера, низкий уровень информированности о возможностях иммунопрофилактики и др.).

3.3. Вакцинация взрослых ЛЖВ в программах профилактики вирус-ассоциированных онкологиче-

**ческих заболеваний.** Вакцинация ЛЖВ в некоторых случаях может исследоваться как фактор, влияющий на заболеваемость вирус-ассоциированными онкологическими заболеваниями. Прежде всего это касается вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) женщин с ВИЧ-инфекцией. Женщины, живущие с ВИЧ, подвергаются более высокому риску развития дисплазии и рака, связанных с вирусом папилломы человека и, таким образом, вакцинация против ВПЧ является для них приоритетной. Учеными исследуется влияние вакцинации против ВПЧ на заболеваемость раком шейки матки в Кении. Рак шейки матки является ведущим видом рака среди женщин в Кении из-за высокого бремени ВИЧ и низкого охвата вакцинацией против инфекции, вызванной ВПЧ. По данным исследования, вакцинация против ВПЧ может существенно снизить заболеваемость раком шейки матки в Кении в ближайшие 50 лет, особенно если будут массово вакцинированы женщины в возрасте до 24 лет [33]. В провинции Онтарио (Канада) проводилось исследование охвата вакциной против ВПЧ среди женщин, получающих лечение от ВИЧ-инфекции, как составной части профилактики рака шейки матки. Было выявлено, что охват вакциной против ВПЧ остается низким среди женщин, живущих с ВИЧ, в исследованной когорте, несмотря на регулярное наблюдение. Рекомендации по улучшению охвата вакцинацией включают главным образом, целенаправленную работу с населением и государственное финансирование вакцинации против ВПЧ [34].

**3.4. Приверженность вакцинации взрослых ЛЖВ.** Важной составляющей успешной реализации программ вакцинации является приверженность данной медицинской процедуре. Степень приверженности вакцинации взрослых ЛЖВ может быть обусловлена рядом причин: недоверием, недостаточной информированностью, безответственным отношением к своему здоровью и др. Исследование показало, что только 32,7 % взрослых ЛЖВ, из числа состоящих на учете в специализированном научно-исследовательском отделе эпидемиологии и профилактики СПИДа Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора выразили скорее положительное отношение к вакцинации от COVID-19, готовность к вакцинации отметили 47,1 % из них, неготовность – 23,5 % [35]. Исследование, проведенное в Испании, выявило, что только 8,7 % взрослых пациентов с ВИЧ имели полный охват вакцинацией в полном соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в стране, во многом данная картина была обусловлена низкой приверженностью вакцинации со стороны самих пациентов [36]. Общий охват вакциной против гепатита В взрослых ЛЖВ, по данным исследования, проведенного в Южной Бразилии, составлял 57,4 %, и был ниже, чем среди ВИЧ-негативных людей данного региона (87,6–97,5 %). Отмечается, что наиболее значимой причиной низкого уровня охвата вакцинацией, является недостаток информации о программе вакцинации против гепатита В среди ЛЖВ [19].

**3.5. Разработка рекомендаций по вакцинации взрослых ЛЖВ.** Поскольку у ВИЧ-инфицированных людей могут быть снижены иммунные реакции и сокращена продолжительность защиты после вакцинации, издаются глобальные и национальные рекомен-

дации, регламентирующие иммунизацию ЛЖВ [37]. Отмечается, что разработчики вакцин должны учитывать их применение у пациентов с ВИЧ, поскольку на них часто приходится большая часть бремени заболевания. Существующая большая когорта пациентов, инфицированных ВИЧ, может быть использована для изучения клинических последствий снижения уровня антител, которое наблюдается при применении большинства вакцин, и соответствующего пересмотра схем острой вакцинации [20]. В Российской Федерации особенности вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов описаны в клинических рекомендациях «ВИЧ-инфекция у взрослых». В данном документе приводятся рекомендации по применению вакцин при иммунизации ВИЧ-инфицированных взрослых, при различном иммунном статусе [38]. В статье посвященной разработке рекомендаций по вакцинированию взрослых ЛЖВ в Южной Африке выделены следующие проблемы: 1) отсутствие национальных руководящих принципов и политики в области вакцинации взрослых ЛЖВ; 2) вакцины, как правило, недоступны в учреждениях, в которые обращаются за медицинской помощью ЛЖВ; 3) стоимость вакцин также является ограничивающим фактором для широкого охвата иммунизацией [39]. Во Франции регулярно исследуются проблемы вакцинации взрослых ЛЖВ, и разрабатываются программы увеличения охвата иммунизацией этой группы населения. На основе проведенных исследований проводится актуализация рекомендаций по иммунизации ВИЧ-инфицированных взрослых [40]. В работе, анализирующей рекомендаций по вакцинации взрослых ЛЖВ в Великобритании, сделан вывод, что иммунные реакции на вакцинацию у ВИЧ-положительных пациентов часто неоптимальны, и, хотя улучшаются при применении АРТ, они менее выражены и снижаются быстрее, чем у ВИЧ-негативных людей. В связи с этим разрабатываются модифицированные схемы вакцинации для взрослых ЛЖВ с более высокими или частыми дозировками без ущерба для безопасности [41].

**Заключение.** Представленный анализ позволяет сделать вывод, что в настоящее время для организации эффективной вакцинации взрослых ЛЖВ существует значительное число задач, для решения которых необходимы усилия со стороны всего медицинского сообщества: врачей-клиницистов, осуществляющих непосредственное лечение и наблюдение за пациентами, ученых, реализующих поиск наиболее результативных способов иммунизации и разрабатывающих новые вакцины, организаторов здравоохранения, специалистов в области профилактической медицины, предлагающих программы иммунопрофилактики населения. Успешной реализации программ вакцинации ЛЖВ, может способствовать взаимодействие системы здравоохранения, с другими общественными институтами, ведомствами и службами. Представленные данные могут найти применение при разработке и актуализации программ вакцинации взрослых ЛЖВ, в частности по увеличению уровня приверженности вакцинации данной категории пациентов. Результаты исследования также могут быть применены при разработке мероприятий, направленных на совершенствование профилактики социально значимых инфекционных заболеваний, в том числе сочетанной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1 - 3, 5 - 10, 12 - 14, 16, 17, 19 - 22, 26 - 34, 36, 37, 39 - 41) см. REFERENCES)

4. Яппаров Р.Г., Карнаухова Е.Ю., Антонова Т.В., Лioзнов Д.А. Иммуный ответ на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020; 12(1): 75-82. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-75-82
11. Кузьмичева В.С., Краснополяская К.В., Зароченцева Н.В., Костинов М.П., Исакова К.М., Башанкаева Ю.Н. Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациенток перед планированием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(6): 40-7. DOI: 10.17116/rosakush20202006140
15. Сергеев В.И., Рожкова М.В., Овчинников К.В., Сармометов Е.В. Частота формирования иммуноглобулинов класса G к коронавирусу SARS-CoV-2 при иммунизации ВИЧ-инфицированных вакциной Гам-КОВИД-Вак и реактогенность препарата. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021; 13(4): 33-7. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-4-33-37
18. Яппаров Р.Г., Лioзнов Д.А., Карнаухова Е.Ю., Ларионов В.А., Галанкин Т.Л. Поствакцинальный иммунный ответ у серонегативных к вирусу гриппа больных ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(1): 96-102. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-96-102
23. Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В. и др. Опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Терапевтический архив*. 2020; 92(11): 38-44. DOI: 10.26442/00403666.2020.11.000861
24. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н., Зернина М.Г., Иванова М.В., Семериков В.В., Голоднова С.О. Характеристика поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов через 2 года после иммунизации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 18(4): 27-31. DOI: 10.17816/EID40730
25. Пахомов Д.В., Машиллов К.В., Костинова А.М. Иммунопрофилактика в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с бронхолегочной патологией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018; 95(3): 80-7. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-3-80-87
35. Кунимова У.А., Беляева В.В., Козырина Н.В., Кулабухова Е.И., Голиусова М.Д., Наркевич А.Н. Анализ факторов, оказывающих влияние на готовность к вакцинации от коронавирусной инфекции: результаты опроса пациентов, инфицированных ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021; 11(3): 28-33. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.3.28-33
38. ВИЧ-инфекция у взрослых Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_2) (дата обращения: 14.11.2024).
6. Thomas J. Vaccination in the Adult with HIV. *JNP*. 2021; 17(3): 363-4. DOI: 10.1016/j.nurpra.2020.10.028
7. Kimathi D., Juan-Giner A., Orindi B., Grantz K.H., Bob N.S., Cheruiyot S., et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of 17D-213 yellow fever vaccine in HIV-infected people in Kenya (YEFE): a randomised, double-blind, non-inferiority substudy of a phase 4 trial. *Lancet Infect Dis.*; 2023; 23(8): 974-82. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00114-7
8. Punrin S., Klaewsongkram J., Tantawichien T., Ratananpinit N., Saengseesom W., Suttisri R. Humoral immune response after a four-site intradermal rabies booster vaccination in previously rabies immunized HIV-infected adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2): AB207. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.672
9. Nunes M.C., Weinberg A., Cutland C.L., Jones S., Wang D., Dighero-Kemp B., et al. Neutralization and hemagglutination-inhibition antibodies following influenza vaccination of HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0210124. DOI: 10.1371/journal.pone.0210124
10. Biggerstaff M., Cohen C., Reed C., Tempia S., McMorro M.L., Walaza S., et al. A cost-effectiveness analysis of antenatal influenza vaccination among HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women in South Africa. *Vaccine*. 2019; 37(46): 6874-84. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.09.059
11. Kuz'micheva V. S., Krasnopol'skaya K.V., Zarochentseva N. V., Kostinov M.P., Isakova K.M., Bashankaeva Yu.N. Vaccination of HIV-infected patients during pregnancy planning. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2020; 20(6): 40. DOI: 10.17116/rosakush20202006140 (in Russian).
12. Shive C.L., Judge C.J., Clagett B., Kalayjian R.C., Osborn M., Sherman K.E., et al. Pre-vaccine plasma levels of soluble inflammatory indices negatively predict responses to HAV, HBV, and tetanus vaccines in HCV and HIV infection. *Vaccine*. 2018; 36(4): 453-60. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.12.018
13. Araujo B.C., Simakawa R., Munhoz L.G., Carmo F.B., de Menezes Succi R.C., de Moraes-Pinto M.I. Rubella antibodies in vertically and horizontally HIV-infected young adults vaccinated early in life and response to a booster dose in those with seronegative results. *Vaccine*. 2022; 40(32): 4496-502. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.06.025
14. Castelhamo M.V., Martins Alves P.C., Macedo V.S., Arrym M.P., Guimarães F., Panunto P.C., et al. Effective combined antiretroviral therapy provides partial immune recovery to mycobacterial antigens in vertically infected, BCG-vaccinated youth living with HIV. *Tuberculosis (Edinb)*. 2022; 133: 102170. DOI: 10.1016/j.tube.2022.102170
15. Sergevni V.I., Rozhkova M.V., Ovchinnicov K.V., Sarmometov E.V. The frequency of class G immunoglobulins' formation to the SARS-CoV-2 coronavirus in immunization of HIV-infected patients with Gam-COVID-Vac vaccine and the reactogenicity of the vaccine. *VICH-infekciya i immunosupresii*. 2021; 13(4): 33-7. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-4-33-37
16. Tinggaard M., Slotved H.C., Jørgensen C.S., Kronborg G., Benfield T. Predictors of serological non-response to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by the 23-valent polysaccharide vaccine among adults living with HIV. *Vaccine*. 2023; 41(30): 4414-21. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.06.021
17. Liu Z., Pang C., Deng Y., Guo C., Li J., Li Y., et al. Humoral immune response following the inactivated quadrivalent influenza vaccination among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Vaccine*. 2023; 41(34): 4978-85. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.05.055
18. Yapparov R.G., Liozнов D.A., Karnaukhova E.Yu., Larionov V.A., Galankin T.L. Post-vaccination immune response in seronegative to influenza virus HIV-infected patients. *ZHurnal infektologii*. 2018; 10(1): 96-102. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-96-102 (in Russian).
19. Martins S., do Livramento A., Andrigueti M., Kretzer I.F., Machado M.J., Spada C., et al. Vaccination coverage and immunity against hepatitis B among HIV-infected patients in South Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2015; 19(2): 181-6. DOI: 10.1016/j.bjid.2014.12.002
20. E.I. Chaer F., El Sahly H.M. Vaccination in the Adult Patient Infected with HIV: A Review of Vaccine Efficacy and Immunogenicity. *Am J Med*. 2019; 132(4): 437-46. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.011
5. Tsai P.H., Tsai M.S., Chiang Y.H., Shih C.Y., Liu C.Y., Chuang Y.C., et al. Effectiveness of hepatitis A vaccination among people living with HIV in Taiwan: Is one dose enough? *J Microbiol Immunol Infect*. 2022; 55(1): 18-25. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.06.014

REFERENCES

22. Bertolini D.V., Costa L.S., van der Heijden I.M., Sato H.K., de Sousa Marques HH. Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine*. 2012; 30(37): 5482–6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.069
23. Zhestkov A.V., Zolotov M.O., Lyamin A.V., Borisova O.V., Chernova O.E., Limareva L.V., et al. Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in HIV-infected patients. *Terapevticheskij arhiv*. 2020; 92(11): 38–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000861 (in Russian).
24. Nikolenko V.V., Feldblyum I.V., Vorobiova N.N., Zernina M.G., Ivanova M.V., Semerikov V.V., et al. Characteristic of pneumococcal post-vaccination immunity in HIV-positive patients through 2 years after immunization. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2013; (4): 27–31. DOI: 10.17816/EID40730 (in Russian).
25. Pakhomov D.V., Mashilov K.V., Kostinova A.M. Immunoprophylaxis in the treatment of HIV-infected patients in bronchopulmonary pathology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2018; 95(3): 80–7 DOI: 10.36233/0372-9311-2018-3-80-87 (in Russian).
26. Staadegaard L., Rönn M.M., Soni N., Bellerose M.E., Bloem P., Brisson M., et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022; 52: 101585. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101585
27. Lara A.N., Sartori A.M., Fonseca M.O., Lopes M.H. Long-term protection after hepatitis B vaccination in people living with HIV. *Vaccine*. 2017; 35(33): 4155–61. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.040
28. Lee J.H., Hong S., Im J.H., Lee J.S., Baek J.H., Kwon H.Y. Systematic review and meta-analysis of immune response of double dose of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine*. 2020; 38(24): 3995–4000. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.022
29. Corma-Gómez A., Real L.M., Fernández-Fuertes M., González-Serna A., Oliver N., Ortega J., et al. Poor increase on HAV vaccination coverage among people living with HIV after an immunization-based intervention. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023; 41(3): 144–8. DOI: 10.1016/j.eimcc.2022.01.006
30. Mills A.R., Arnett S.J., Shan M., Simmons C., Miller M.L. Perception of immunizations and vaccine recommendation sources for persons living with HIV compared with persons without HIV. *J Am Pharm Assoc* 2019; 59(4S): S39–S46. DOI: 10.1016/j.japh.2019.05.008
31. Grabmeier-Pfistershammer K, Herkner H, Touzeau-Roemer V, Rieger A, Burgmann H, Poepl W. Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria. *Vaccine*. 2015; 33(32): 3929–32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.056
32. Mullaert J., Abgrall S., Lele N., Batteux F., Slama L.B., Meritet J.F., et al. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. *Vaccine*. 2015; 33(38): 4938–44. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036
33. Liu G., Mugo N.R., Bayer C., Rao D.W., Onono M., Mgodhi N.M., et al. Impact of catch-up human papillomavirus vaccination on cervical cancer incidence in Kenya: A mathematical modeling evaluation of HPV vaccination strategies in the context of moderate HIV prevalence. *EClinicalMedicine*. 2022; 45: 101306. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101306
34. Chambers C., Gillis J., Lindsay J., Benoit A.C., Kendall C.E., Kroch A., et al. Low human papillomavirus vaccine uptake among women engaged in HIV care in Ontario, Canada. *Prev Med*. 2022; 164: 107246. DOI: 10.1016/j.ypmed.2022.107246
35. Kuimova U.A., Belyaeva V.V., Kozyrina N.V., Kulabukhova E.I., Goliusova M.D., Narkevich A.N. Analysis of factors influencing the readiness for coronavirus vaccination: results of a survey of HIV-infected patients. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2021; 11(3): 28–33. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.3.28-33 (in Russian).
36. Cavada Carranza I., Sánchez-Rubio Ferrández J., Alonso Vega G.G., Molina García T. Compliance to vaccination recommendations in people living with human immunodeficiency virus: Cross sectional study. *Vacunas (English Edition)*. 2022; 23 (1): 27–31. DOI: 10.1016/j.vacune.2022.01.003
37. Crum-Cianflone N.F., Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(3): 303–31. DOI: 10.1007/s40121-017-0166-x
38. HIV infection in adults. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2) (accessed: 14.11.2024) (in Russian).
39. Dlamini S.K., Madhi S.A., Muloiwa R., Von Gottberg A., Moosa M.Y.S., Meiring S.T., et al. Guidelines for the vaccination of HIV-infected adolescents and adults in South Africa. *South Afr J HIV Med*. 2018; 19(1): 839. DOI: 10.4102/sajhivmed.v19i1.839
40. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O. Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(11): 2729–41. DOI: 10.1080/21645515.2016.1207013
41. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, et al. British HIV association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive Adults 2015. *HIV Med*. 2016; 17 Suppl 3: s2–s81. DOI: 10.1111/hiv.12424

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Негашева Е.С.<sup>1</sup>, Фриго Н.В.<sup>1,2</sup>, Гущин Е.Е.<sup>1</sup>, Китаева Н.В.<sup>1</sup>, Дмитриев Г.А.<sup>1,3</sup>, Марданлы С.Г.<sup>4,5</sup>

## **M. GENITALIUM-ИНФЕКЦИЯ. РАСПРОСТРАНЕНИЕ В СТРАНАХ МИРА И ФАКТОРЫ РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**



EDN: QRBUPG

<sup>1</sup> Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, 119071, Москва, Россия;  
<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, 123098, Москва, Россия;  
<sup>3</sup> ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;  
<sup>4</sup> АО «ЭКОлаб», 142530, Электрогорск, Россия  
<sup>5</sup> ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГОУ ВО МО «ГТУ»), 142611, Орехово-Зуево, Россия

**Актуальность.** *M. genitalium* (MG)-инфекция в настоящее время отнесена к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). На государственном уровне данная инфекция не регистрируется, в связи с чем получить данные о ее распространенности в странах мира можно только из научных публикаций.

**Цель** - проанализировать имеющиеся в литературе публикации (база данных Pubmed), касающиеся распространения в странах мира и факторы риска, способствующие ее распространению.

**Материал и методы.** Проанализирован ряд релевантных публикаций, посвященных теме распространенности MG-инфекции в странах мира с 2017 по 2024 годы, а также в период до 2017 года.

**Результаты.** Уровень распространенности *M. genitalium* в странах мира в общей популяции мужчин и женщин составляет 1–3,3 %. Значительно более высоким (20 – 45 %) является показатель распространенности MG-инфекции среди работников коммерческого секса, мужчин, практикующих секс с мужчинами, пациентов клиник ИППП с симптомами уретрита, цервицита. Факторами риска MG-инфекции являются: молодой возраст, раннее начало половой жизни, промискуитет, пренебрежение средствами барьерной контрацепции, рецетивный анальный секс, алкоголизм, курение, наличие и доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции, коинфекция другими возбудителями ИППП (например, *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*), перенесенные ИППП в прошлом, аномальная микроэкология влагалища.

**Ключевые слова:** инфекции передаваемые половым путем; *M. genitalium*; эпидемиология; распространенность; факторы риска

**Для цитирования:** Негашева Е.С., Фриго Н.В., Гущин Е.Е., Китаева Н.В., Дмитриев Г.А., Марданлы С.Г. *M. Genitalium*-инфекция. Распространение в странах мира и факторы риска (обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 270-274.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-270-274>

EDN: QRBUPG

**Для корреспонденции:** Негашева Екатерина Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела аногенитальных дерматозов, зав.ДВО с ДС филиала Юго-западный "МНПЦДК ДЗМ", e-mail: [alf04ka@inbox.ru](mailto:alf04ka@inbox.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 17.10.2024

Принята к печати 13.02.2024

*Negasheva E.S.<sup>1</sup>, Frigo N.V.<sup>1,2</sup>, Guschin A.E.<sup>1</sup>, Kitaeva N.V.<sup>1</sup>, Dmitriev G.A.<sup>1,3</sup>, Mardanli S.G.<sup>4,5</sup>*

## **M. GENITALIUM INFECTION. SPREAD IN COUNTRIES OF THE WORLD AND RISK FACTORS (LITERATURE REVIEW)**

<sup>1</sup>State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Moscow Department of Healthcare, 119071, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" FMBA of Russia, 123098, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology Rosпотребнадzor, 125212, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>JSC "ECOLab", 142530, Elektrogorsk, Russia;

<sup>5</sup>State educational institution of higher education of the Moscow region «State Humanitarian University of Technology» (GGTU), 142611, Orekhovo-Zuyevo, Russia

**Relevance.** *M. genitalium* (MG) infection is currently classified as a sexually transmitted infection (STI). This infection is not registered at the state level, therefore, data on its prevalence in countries of the world can only be obtained from scientific publications.

**Objective:** to analyze publications available in the literature (Pubmed database) regarding its prevalence in countries of the world and risk factors contributing to its spread.

**Material and methods.** A number of relevant publications devoted to the prevalence of MG infection in countries of the world from 2017 to 2024, as well as in the period up to 2017, were analyzed.

**Results.** The prevalence of *M. genitalium* in countries of the world in the general population of men and women is 1–3.3 %. The prevalence of MG infection among female commercial sex workers, men who have sex with men, patients of STI clinics with symptoms of urethritis, cervicitis is significantly higher (20–45 %). Risk factors for MG infection are: young age, early onset of sexual activity, promiscuity, neglect of barrier contraception, receptive anal sex, alcoholism, smoking, presence and pre-exposure prophylaxis of HIV in-

*fection, coinfection with other STI pathogens (e.g., C. trachomatis, N. gonorrhoeae), history of STIs, abnormal vaginal microecology.*

**Key words:** Sexually transmitted infections; *M. genitalium*; epidemiology; prevalence; risk factors

**For citation:** Negasheva E.S., Frigo N.V., Guschin A.E., Kitaeva N.V., Dmitriev G.A., Mardanli S.G. Vaccination of adults living with hiv infection as a complex problem of prevention of socially significant infectious diseases (literature review). *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 270-274 (in Russ.).

DOI: https://doi.org/ 10.51620/3034-1981-2024-29-4-270-274

EDN: QRBUPG

**For correspondence:** Ekaterina S. Negasheva, Cand. Sci. (Med.), researcher at the department of anogenital dermatoses, head. DVO from the DS branch of the South-Western Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: alfo4ka@inbox.ru

**Information about authors:**

Negasheva E.S., <https://orcid.org/0000-0001-5613-6482>;

Frigo N.V., <https://orcid.org/0000-0001-6231-971X>;

Guschin A.E., <https://orcid.org/0000-0002-0399-1167>;

Kitaeva N.V., <https://orcid.org/0000-0002-3620-2494>;

Дмитриев Г.А., <https://orcid.org/0000-0002-4440-9516>;

Mardanli S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received 17.10.2024

Accepted 13.02.2024

**Введение.** Инфекция, вызываемая *M. genitalium* (MG), относительно недавно отнесена к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). Впервые *M. genitalium* была выделена от мужчин с негонококковым уретритом (НГУ) более 40 лет назад [1, 2]. У мужчин микроорганизм вызывает НГУ и негонококковый и нехламидийный уретрит (НГНХУ) [3-5], у женщин - поражения органов репродуктивного тракта, такие, как уретрит, цервицит, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), бесплодие, внематочная беременность [6-8].

MG-инфекция в настоящее время не регистрируется на государственном уровне, в связи с чем получить данные о ее распространенности в странах мира можно только из научных публикаций.

**Цель.** Проанализировать имеющиеся в литературе публикации (база данных Pubmed, 1991-2024 гг. с акцентом на период с 2017 по 2024 гг.), касающиеся распространения MG-инфекции в странах мира и факторы риска, способствующие ее распространению.

**Материал и методы.** Проанализирован ряд (56) релевантных публикаций, посвященных теме распространенности MG-инфекции в странах мира с 2017 по 2024 годы, а также в период до 2017 года.

**Результаты.** Согласно данным авторов, приведенным в Европейском руководстве по лечению инфекций, вызванных *M. genitalium*, распространенность MG-инфекции в общей популяции колеблется от 1 до 3,3 % [7-10].

По данным результатов исследований, проведенных в период с 1991 по 2016 годы, общая распространенность MG среди лиц в возрасте от 16 до 44 лет составила 1,3 % в странах с высоким уровнем дохода и 3,9 % в странах с более низким уровнем дохода. Распространенность была выше среди лиц из групп высокого риска и варьировала от 3,2 % среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), до 15,9 % среди работников секс-бизнеса в странах с низкими доходами. Общая распространенность среди беременных жен-

щин составила 0,9 %, у женщин в целом - 1,4 % [11].

В период с 2002 по 2011 годы, согласно публикациям авторов из США, Индии, стран Европы, Африки, Южной Америки, частота распространения поражений урогенитального тракта (УГТ), вызываемых MG, в разных популяциях составляла от 6,0 до 38,2 % [12].

В обзоре A. Scott et al., 2011 [13] представлены данные о географической распространенности *M. genitalium* в странах мира в период с 2003 по 2010 годы. Приведенные региональные исследования дали представление о распространенности *M. genitalium* среди различных групп населения. Так, С. R. Cohen и соавт. выявили частую встречаемость (16 %, 9 из 58) *M. genitalium* среди женщин-работниц секс-индустрии в Кении [14]. Исследования популяций Восточной Африки связали бремя инфицирования *M. genitalium* с наличием и частотой выделения вируса простого герпеса и ВИЧ-1 [14-16]. Сильная связь распространенности *M. genitalium* и ВИЧ-1 была выявлена в странах Африки к югу от Сахары [17]; при этом частота выявления *M. genitalium* варьировала от 3,1 до 47,5 %. Тестирование МСМ (мужчины, имеющие секс с мужчинами) в нескольких городских венерологических клиниках выявило тесную связь *M. genitalium* с ВИЧ-положительным статусом [18, 19].

Анализ публикаций периода 2017 – 2024 годов показал, что в странах Европы MG-инфекции встречались с частотой от 0,61 % [20] до 25 % [21]. Наиболее высокие показатели распространенности MG регистрировались у лиц с симптомами НГНХУ (12 %), ВИЧ-инфицированных пациентов (16 %), МСМ (20,1 %) [12, 22], у гетеросексуальных мужчин - пациентов клиник ИППП с симптомами (17,3 %) [23]. В ряде исследований отмечена более высокая частота выявления MG в ректальных образцах пациентов (7,6-12,5 %) в сравнении с образцами мочи (1,7-7,5 %), вагинальными (5,7 %), цервикальными (2,6 %) образцами и биологическим материалом из глотки (0,61-0,7 %) [20, 24, 25].

В странах Азии были выявлены аналогичные зако-



номерности. Наиболее высокие показатели распространенности *MG* были выявлены среди секс-работников-геев (26,4 %) [26], у мужчин с уретритом (11,9 %) [27], у пациентов с ВИЧ-инфекцией (8,1 %) [28]. Отмечено, что преимущественной локализацией *MG*, как у МСМ, так и у ВИЧ-инфицированных пациентов, была прямая кишка, частота выявления *MG* в которой среди всех исследованных локусов достигала 61,5 % [29]. Установлена более высокая частота выявления *MG* среди женщин с аномальной микроэкологией влагалища [30].

В США, Канаде, странах Латинской Америки наиболее высокие показатели распространенности *MG*-инфекции наблюдались среди сексуально активных мужчин с урогенитальными симптомами (27,9 %) [31], среди женщин с высоким риском ИППП (26 %) [32], бактериальным вагинозом (БВ) и более чем 2-мя факторами риска ИППП (20,5 %) [33]. Высокий процент (от 16,3 % до 23,5 %) выявления *MG* отмечен при изучении урогенитальных образцов, исследованных на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* в клиниках сексуального здоровья 6-ти городов США, в особенности, в городах Сент-Луис, Индианополис, Гринсборо, Денвер [34]. Обращал на себя внимание более высокий процент (до 17,4 %) выявления *MG* в ректальных образцах, причем не только среди МСМ, но и среди женщин с высоким риском ИППП [35, 36].

В странах Африки наиболее высокий процент выявления *MG* отмечался среди МСМ (28,9 %) [37], ВИЧ-инфицированных женщин (24 %) [38] и женщин-работниц секс-индустрии (21,9 %) [39].

В Австралии наибольшая распространенность *MG*-инфекции наблюдалась среди пациентов Центра сексуального здоровья (16 %) [40] и МСМ (13,4 %) [41], в том числе среди получателей доконтактной профилактики ВИЧ-инфекции (11,8 %) [42].

Число публикаций авторов из Российской Федерации, опубликованных в зарубежных источниках и индексированных в базе данных Pub-Med, относительно немногочисленно. Показано [43], что при обследовании 172 мужчин, посещавших венерологические клиники Московской области, *M. genitalium* была обнаружена у 28 % пациентов, не инфицированных ни гонококками, ни *C. trachomatis*, 96 % из которых имели уретральные симптомы. Среди бессимптомных пациентов *M. genitalium* была выявлена в 10 % случаев.

Согласно данным Е. Шипициной и соавт. [44], распространенность *M. genitalium* среди пациентов клиник ИППП (281 женщины и 125 мужчин) составила 2,5 % среди женщин и 9,6 % среди мужчин.

В статье А. Khryanin, О. Reshetnikov, 2012 [45] отмечено что при обследовании на *M. genitalium* 9 208 пациентов – жителей Новосибирской области, посещавших в 2010–2011 гг. женские консультации, больницы, медицинские центры, венерологические клиники г. Новосибирска, распространенность инфекций, вызываемых *M. genitalium*, составила 12 % как для мужчин, так и для женщин.

Л.М. Berle, N. Firsova, A. Kalashnik et al., 2012 [46] исследовали популяцию из 1 729 человек в Архангельской области, в которую вошли амбулаторные пациенты ВИЧ-центра и кожно-венерологического диспансера, студенты университетов, военнослужащие и женщины, направляемые на медицинский аборт, обследо-

ванные на распространенность возбудителей ИППП. Общая распространенность *M. genitalium*-инфекции в исследованной популяции составила 3,9 % и оказалась наиболее высокой среди лиц моложе 20 лет (6,6 %). С инфицированием *M. genitalium* коррелировали: молодой возраст, раннее начало половой жизни и привычка к курению, у женщин также – наличие клинической симптоматики, характерной для ИППП.

Согласно данным И.В. Романовой и соавт. (2020), частота выявления *MG* среди пациентов Московского научно-практического Центра дерматовенерологии и косметологии за период 2015–2018 гг. составила 1,8–3,7 % [47]. По данным других российских авторов, среди 385 обследованных работниц коммерческого секса в г. Москве распространенность *MG*-инфекции достигала 14,9 % [48]. Факторами, связанными с наличием ВИЧ/ИППП, в том числе *MG*-инфекции, были: принадлежность к числу «уличных» работниц коммерческого секса, регистрация в другом (не в Московском) регионе России, отсутствие тестирования на ВИЧ и низкий уровень знаний о путях передачи ИППП и ВИЧ-инфекции.

В исследовании, проведенном Е. Шипициной соавт. 2020 [49] показана прямая связь между вагинальной микробиотой, связанной с БВ, и наличием инфекций, вызываемых *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *T. vaginalis*.; при этом нормальная вагинальная микробиота, в которой доминировали *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii*, была сильным защитным фактором против *M. genitalium*-инфекции, тогда как микробиота, в которой доминировала *L. iners*, не была связана с вероятностью заражения *M. genitalium*.

**Заключение.** Таким образом, уровень распространенности *M. genitalium* в странах мира среди лиц, подвергшихся скринингу на ИППП, в целом не является очень высоким, достигая у 1–3,3 % мужчин и женщин в общей популяции [50]. Вместе с тем в отдельных когортах пациентов уровень распространенности *MG*-инфекции сопоставим с уровнем инфекции, вызываемой *C. trachomatis* [51] и *T. vaginalis* [39], что позволяет аргументировать включение *MG*-инфекции в программы государственного контроля распространения ИППП.

Значительно более высок показатель распространенности *MG*-инфекции в «ключевых» группах (работницы коммерческого секса, МСМ, ВИЧ-инфицированные), а также среди лиц с симптомами поражения УГТ (урогенитальный тракт) (уретрит, цервицит, ВЗОМТ) и пациентов клиник ИППП [34, 46, 52, 53]

Факторы риска заражения *MG* типичны для ИППП и связаны с молодым возрастом, ранним началом половой жизни, «рискованным» сексуальным поведением (промискуитет, пренебрежение средствами барьерной контрацепции, рецептивный анальный секс) [54], алкоголизмом, курением и аномальной микроэкологией влагалища [49, 55].

В некоторых публикациях [28, 29] указывается на высокий процент обнаружения *MG* в образцах из прямой кишки, что подтверждает необходимость исследования данного экстрагенитального биотопа, в особенности в «ключевых» группах населения

Обращает на себя внимание высокая частота бессимптомно протекающей инфекции, достигающей в отдельных популяциях 76–93 % [41, 56]. Данное об-

стоятельство позволяет говорить о целесообразности проведения скрининга на *MG*-инфекцию среди лиц «высокого риска» и молодежи в целях предупреждения распространения инфекции и развития серьезных репродуктивных осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tully J.G., Taylor-Robinson D., Cole R.M., Rose D.L. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981; 1: 1288-91.
2. Taylor-Robinson D., Tully J.G., Furr P.M., Cole R.M., Rose D.L., Hanna N.F. Urogenital mycoplasma infections of man: a review with observations on a recently discovered mycoplasma. *Isr J Med Sci* 1981; 17: 524-30.
3. Totten P.A., Schwartz M.A., Sjöström K.E., Kenny G.E., Handsfield H.H., Weiss J.B. Association of *Mycoplasma genitalium* with nongonococcal urethritis in heterosexual men. *J Infect Dis* 2001; 183: 269-76.
4. Deguchi T., Maeda S. *Mycoplasma genitalium*: another important pathogen of nongonococcal urethritis. *J Urol*. 2002; 167: 1210-7.
5. Taylor-Robinson D., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: from *Chrysalis* to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24: 498-514.
6. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A. et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet*. 2002; 359: 765-766.
7. Andersen B., Sokolowski I., Ostergaard L., Kjølhøst Møller J., Olesen F., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect*. 2007; 83: 237-241. 22
8. Oakeshott P., Aghaizu A., Hay P. et al. Is *Mycoplasma genitalium* in women the "New Chlamydia?" A community-based prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 1160-1166. 23
9. Manhart L.E., Holmes K.K., Hughes J.P., Houston L.S., Totten P.A. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: An emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health*. 2007; 97: 1118-1125. 24
10. Sonnenberg P., Ison C.A., Clifton S. et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16-44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol*. 2015; 44: 1982-1994. 25
11. Baumann L., Cina M., Egli-Gany D., Goutaki M., Halbeisen F.S., Lohrer G.-R., Ali H., Scott P., Low N. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018 Jun;94(4):255-262. doi: 10.1136/sextrans-2017-053384. 35
12. Sethi S., Singh G., Samanta P., Sharma M. Sethi S, et al. *Mycoplasma genitalium*: an emerging sexually transmitted pathogen. *Indian J Med Res*. 2012 Dec;136(6):942-55.
13. Scott A. Weinstein A.D. and Bradley G. Stiles A. review of the epidemiology, diagnosis and evidence-based management of *Mycoplasma genitalium*. *Sexual Health*, 2011, 8, 143-158].
14. Scott A. Weinstein A.D. and Bradley G. Stiles A review of the epidemiology, diagnosis and evidence-based management of *Mycoplasma genitalium*. *Sexual Health*, 2011, 8, 143-158].
15. Kapiga S.H., Sam N.E., Mlay J., Aboud S., Ballard R.C., Shao J.F., et al. The epidemiology of HIV-1 infection in northern Tanzania: results from a community-based study. *AIDS Care*. 2006; 18: 379-87. doi:10.1080/09540120500465012
16. Manhart L.E., Mostad S.B., Baeten J.M., Astete S.G., Mandilaya K., Totten P.A. High *Mycoplasma genitalium* organism burden is associated with shedding of HIV-1 DNA from the cervix. *J Infect Dis*. 2008; 197: 733-6. doi:10.1086/526501
17. Napierala Mavedzenge S., Weiss H.A. Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and metaanalysis. *AIDS* 2009; 23: 611-20. doi:10.1097/QAD.0b013e328323da3e
18. Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium* infections. *Dan Med Bull*. 2006; 53: 1-27.
19. Lukas Baumann, Manuel Cina, Dianne Egli-Gany, Myrofora Goutaki, Florian S Halbeisen, Gian-Reto Lohrer, Hammad Ali, Pippa Scott, Nicola Low Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018; 94(4): 255-262. doi: 10.1136/sextrans-2017-053384
20. Begnis R., Bouscaren N., Raffray L., Terrier C.S.P., Andry F., Boukerrou M., Koumar Y., Moiton M.P., Gerardin P., Bertolotti A., Begnis R.I. Prevalence and risk factors of *Mycoplasma genitalium* infection in patients attending a sexually transmitted infection clinic in Reunion Island: a cross-sectional study (2017-2018). *BMC Infect Dis*. 2021 26; 21(1): 482. doi: 10.1186/s12879-021-06193-6
21. Brin C., Palich R., Godefroy N., Simon A., Robert J., Bébéar C. et al. Clinical, epidemiological and therapeutic characteristics of *Mycoplasma genitalium* infection in a French STI center. *Infect Dis Now*. 2022; 52(1): 13-17. doi: 10.1016/j.idnow.2021.09.003
22. Hetem D.J., Kuizenga Wessel S., Bruisten S.M., Braam J.F., van Rooijen M.S. et al. High prevalence and resistance rates of *Mycoplasma genitalium* among patients visiting two sexually transmitted infection clinics in the Netherlands. *Int J STD AIDS*. 2021; 32(9): 837-844. doi: 10.1177/0956462421999287
23. Broad C.E., Furegato M., Harrison M.A., Pond M.J., Tan N., Okala S. et al. High prevalence of coinfection of azithromycin-resistant *Mycoplasma genitalium* with other STIs: a prospective observational study of London-based symptomatic and STI-contact clinic attendees. *Sex Transm Infect*. 2021; 97(1): 63-68. doi: 10.1136/sextrans-2019-054356
24. Perry M.D., Jones S., Bertram A., de Salazar A., Barrientos-Durán A., Schiettekatte G. et al. The prevalence of *Mycoplasma genitalium* (MG) and *Trichomonas vaginalis* (TV) at testing centers in Belgium, Germany, Spain, and the UK using the cobas TV/MG molecular assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023; 42(1): 43-52. doi: 10.1007/s10096-022-04521-5
25. Kadylak D., Czarny J., Nowicki R.J., Sokołowska-Wojdyło M.J. The Prevalence of Sexually Transmitted Infections among Male Patients at a Dermato-Venereology Outpatient Clinic in Gdansk, Poland: Findings from a Single-Center Study. *Clin Med*. 2024; 26; 13(13): 3736. doi: 10.3390/jcm13133736
26. Wang L., Li Z., Wan C., Tian X., Liu H., Li Y. Wang L. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection with antimicrobial resistance mutations among gay sex workers in China. *Int J STD AIDS*. 2023; 34(8): 518-524. doi: 10.1177/09564624231160676
27. Tamar Gottesman, Orit Yossepowitch, Zmira Samra, Shoshana Rosenberg, Michael Dan Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study. *Int J STD AIDS*. 2017; 28(2): 127-132. doi: 10.1177/0956462416630675
28. Tsai M.J., Sun H.Y., Su L.H., Lin K.Y., Liu W.D., Huang Y.S et al. *Mycoplasma genitalium* infection and resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones among high-risk patients in Taiwan. *Microbiol Immunol Infect*. 2024; 57(4): 629-637. doi: 10.1016/j.jmii.2024.05.004
29. Biswal D., Gupta S., Sethi S., Singh S., Khanna N., Dhawan B. Macrolide and fluoroquinolone resistance associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men attending STI clinic: A pilot study from India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2024; 25: 1-4. doi: 10.25259/IJDVL\_933\_2023
30. Zhang Z., Zong X., Bai H., Fan L., Li T., Liu Z., Zhang Z. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in Chinese female with lower reproductive tract infection: a multicenter epidemiological survey. *BMC Infect Dis*. 2023; 5; 23(1): 2. doi: 10.1186/s12879-022-07975-2. BMC Infect Dis. 2023
31. Brian A Mondeja, Nadia M Rodríguez, Orestes Blanco, Carmen Fernández, Jørgen S Jensen. *Mycoplasma genitalium* infections in Cuba: surveillance of urogenital syndromes, 2014-2015. *Int J STD AIDS*. 2018; 29(10): 994-998. doi: 10.1177/0956462418767186
32. Khosropour C.M., Jensen J.S., Soge O.O., Leipertz G., Unutzer A., Pascual R. et al. High Prevalence of Vaginal and Rectal *Mycoplasma genitalium* Macrolide Resistance Among Female Sexually Transmitted Disease Clinic Patients in Seattle, Washington. *Sex Transm Dis*. 2020; 47(5): 321-325. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001148
33. Seña A.C., Lee J.Y., Schwebke J., Philip S.S., Wiesenfeld H.C., Rompalo A.M. et al. A Silent Epidemic: The Prevalence, Incidence and Persistence of *Mycoplasma genitalium* Among Young, Asymptomatic High-Risk Women in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018; 18; 67(1): 73-79. doi: 10.1093/cid/ciy025
34. Lisa E Manhart , Gina Leipertz, Olusegun O Soge, Stephen J Jordan, Candice McNeil, Preeti Pathela et al. MyGeniUS Study Team *Mycoplasma genitalium* in the US (MyGeniUS): Surveillance Data From

- Sexual Health Clinics in 4 US Regions. *Clin Infect Dis*. 2023; 17; 77(10): 1449-1459. doi: 10.1093/cid/ciad405
35. Allan-Blitz L.T., Mokany E., Campeau S., Wee R., Shannon C., Klausner J.D., Allan-Blitz L.T., et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium and Azithromycin-resistant Infections Among Remnant Clinical Specimens, Los Angeles. *Sex Transm Dis*. 2018; 45(9): 632-635. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000829
36. Lê A.S., Labbé A.C., Fourmigue A., Dvorakova M., Cox J., Fortin C. et al. Engage Study Team Mycoplasma genitalium infection among gay, bisexual and other men who have sex with men in Montreal, Canada. *Can Commun Dis Rep*. 2023; 1; 49(11-12): 477-486. doi: 10.14745/ccdr.v49i1112a03
37. De Baetselier I., Vuylsteke B., Cuylaerts V., Cuer B., Yaya I., Mensah E. et al. CohMSM-PrEP Study Group. Mycoplasma genitalium and Antimicrobial Resistance Among a Cohort of West African Men Who Have Sex With Men Using Preexposure Prophylaxis (CohMSM-PrEP ANRS 12369-Expertise France Study). *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9;9(11):ofac615. doi: 10.1093/ofid/ofac615.
38. Carolyn P Smullin, Hunter Green, Remco Peters, Dorothy Nyemba, Yamkela Qayiya, Landon Myer et al. Dvora Joseph Davey Prevalence and incidence of Mycoplasma genitalium in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women in Cape Town, South Africa. *Sex Transm Infect*. 2020; 96(7): 501-508. doi: 10.1136/sextrans-2019-054255
39. Lindman J., Djalo M.A., Biai A., Månsson F., Golparian D., Esbjörnsson J. et al. Sweden Guinea-Bissau Cohort Research (SWE-GUB CORE) group; SWEGUB CORE group. Prevalence of sexually transmitted infections and associated risk factors among female sex workers in Guinea-Bissau. *Sex Transm Infect*. 2024; 13: sextrans-2023-056015. doi: 10.1136/sextrans-2023-056015
40. Cheung C., Bourne C., Varma R., Cheung C. Mycoplasma genitalium: test positivity in syndromic presentations and clinicians' adherence with treatment guidelines at Sydney Sexual Health Centre. *Int J STD AIDS*. 2021; 32(12): 1174-1177. doi: 10.1177/09564624211022583
41. Couldwell D.L., Jalocon D., Power M., Jeffreys N.J., Chen S.C., Lewis D.A. et al. Mycoplasma genitalium: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. *Sex Transm Infect*. 2018; 94(6): 406-410. doi: 10.1136/sextrans-2017-053480
42. Bradley I., Varma R., Knight V., Iliakis D., McNally L., Jalocon D. et al. Prevalence of rectal Mycoplasma genitalium and macrolide resistance in men who have sex with men attending Sydney Sexual Health Centre. *Sex Health*. 2020; 17(2): 114-120. doi: 10.1071/SH18221
43. Taylor-Robinson D., Renton A., Jensen J.S., Ison C.A., Filatova E., Dmitriev G., Akovbian V. Association of Mycoplasma genitalium with acute non-gonococcal urethritis in Russian men: a comparison with gonococcal and chlamydial urethritis. *Int J STD AIDS*. 2009; 20(4): 234-7. doi: 10.1258/ijsa.2008.008298
44. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Dohn B., Benkovich A., Savicheva A., Sokolovsky E. et al. First evaluation of polymerase chain reaction assays used for diagnosis of Mycoplasma genitalium in Russia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(10): 1164-72. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03276.x
45. Khryanin A., Reshetnikov O. Detection rates of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis infections in Novosibirsk, Siberia, in 2010-2011. *Sex Transm Infect*. 2012; 88(6): 469. doi: 10.1136/sextrans-2012-050596
46. Berle L.M., Firsova N., Kalashnik A., Protasova V.M., Ponomareva Z.V., Gubernickaya S.V. et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum in clinical and non-clinical settings, Arkhangelsk Oblast, Russia. *Int J STD AIDS*. 2012; 23(11): 781-4. doi: 10.1258/ijsa.2012.011410
47. Romanova I.V., Kisina V.I., Khayrullina G.A., Frigo N.V., Zhukova O.V., Gushchin A.E. The prevalence and type of mutations of in dermatovenereological patients from the Moscow region for 2014–2018. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020; 19(1): 7-12. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma2020190117.
48. Bernier A., Rummyantseva T., Reques L., Volkova N., Kyburz Y., Maximov O., Derrienic E. et al. HIV and other sexually transmitted infections among female sex workers in Moscow (Russia): prevalence and associated risk factors. *Sex Transm Infect*. 2020; 96(8): 601-607. doi: 10.1136/sextrans-2019-054299
49. Shipitsyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O. et al. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(7): 1221-1230. doi:10.1007/s10096-020-03831-w
50. Deguchi T., Komeda H., Yasuda M., Tada K., Iwata H., Asano M. et al. Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 1995; 6: 144-5.
51. Sonnenberg P., Ison C.A., Clifton S. et al. Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol*. 2015; 44: 1982–1994.
52. Sonnenberg P., Ison C.A., Clifton S. et al. Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol*. 2015; 44: 1982–1994.
53. Tu W., Li Y.Y., Kuang Y.Q., Xie R.H., Dong X.Q., Zhang D. et al. High prevalence of sexually transmitted infections and risk factors among HIV-positive individuals in Yunnan, China. *Eur J Med Res*. 2022; 13; 27(1): 9. doi: 10.1186/s40001-022-00635-w
54. Hilmarsdóttir I., Amardóttir E.M., Jóhannesdóttir E.R., Valsdóttir F., Golparian D., Hadad R. et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium and Antibiotic Resistance-Associated Mutations in Patients at a Sexually Transmitted Infection Clinic in Iceland, and Comparison of the S-DiaMGTV and Aptima Mycoplasma genitalium Assays for Diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2020; 24; 58(9): e01084-20. doi: 10.1128/JCM.01084-20
55. Wang L., Li Z., Wan C., Tian X., Liu H., Li Y., Wang L. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection with antimicrobial resistance mutations among gay sex workers in China. *Int J STD AIDS*. 2023; 34(8): 518-524. doi: 10.1177/09564624231160676
56. Menezes M.E., Silver E.J., Goldstein D.Y., Collins-Ogle M.D., Fox A.S., Coupey S.M. et al. Prevalence and Factors Associated With Mycoplasma genitalium Infection in At-Risk Female Adolescents in Bronx County, New York. *Sex Transm Dis*. 2023; 1; 50(10): 635-641. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001840.

## ИСТОРИЯ НАУКИ



EDN: YAGVPL

© ХАРСЕЕВА Г.Г. В, 2024

Харсеева Г.Г.

### ЕКАТЕРИНА ПЕТРОВНА МОСКАЛЕНКО: ЧЛЕН СОВЕТСКОГО ПРАВИТЕЛЬСТВА, УЧЕНЫЙ-МИКРОБИОЛОГ, ПЕДАГОГ: К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

7 декабря 2024 г. исполняется 95 лет со дня рождения члена Советского правительства, видного отечественного микробиолога, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Москаленко Екатерины Петровны.

**Ключевые слова:** кафедра микробиологии; Ростовский медицинский институт; практическое здравоохранение; Москаленко Екатерина Петровна

**Для цитирования:** Харсеева Г.Г. Екатерина Петровна Москаленко: член Советского правительства, ученый-микробиолог, педагог: к 95-летию со дня рождения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 275-278.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-275-278>

EDN: YAGVPL

**Для корреспонденции:** Харсеева Галина Георгиевна, д.м.к., профессор, завкафедрой микробиологии и вирусологии № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru)

Поступила 09.10.2024

Принята к печати 11.11.2024

*Kharseeva G. G.*

### EKATERINA PETROVNA MOSKALENKO: MEMBER OF THE SOVIET GOVERNMENT, MICROBIOLOGIST, TEACHER: ON THE 95TH ANNIVERSARY OF HER BIRTH

SBEI HPE «Rostov state medical university» Ministry of Health Protection of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia

December 7, 2024 marks the 95th anniversary of the birth of a member of the Soviet government, a prominent domestic microbiologist, Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor Ekaterina Petrovna Moskalenko.

**Key words:** Department of Microbiology; Rostov Medical Institute; practical healthcare; Ekaterina Petrovna Moskalenko

**For citation:** Kharseeva G.G. Ekaterina Petrovna Moskalenko: member of the Soviet government, microbiologist, teacher. on the 95th anniversary of her birth. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 275-278 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-275-278>

EDN: YAGVPL

**For correspondence:** *Kharseeva Galina G., Dr. Med. Sci., Professor; Head of the Department of Microbiology and Virology № 2, SBEI HPE «Rostov state medical university» Ministry of Health Protection of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru)*

#### Information about authors:

Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.

Received 09.10.2024

Accepted 11.11.2024

Е.П. Москаленко – многогранная личность: в ее жизни медицинская наука неотъемлемо связана с общественной, политической и организаторской деятельностью. По окончании в 1953 г. санитарно-гигиенического факультета Ростовского медицинского института, она поступает на обучение в аспирантуру при кафедре микробиологии, которую досрочно завершает, защитой кандидатской диссертации на тему «Методы противокклюшной иммунизации» (1956 г.). В 1969 г. Екатерина Петровна успешно защищает докторскую диссертацию «Материалы к изучению растворимых антигенов коклюшных бактерий»,

в 1970 г. ей присвоено ученое звание профессора. В 1972 г. под ее руководством организована новая в Ростовском медицинском институте кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии для обучения студентов санитарно-гигиенического факультета, что явилось своевременным ответом на нужды практического здравоохранения, нуждавшегося в расширенной подготовке специалистов такого профиля. Впервые под руководством Е.П. Москаленко организовано проведение производственной практики по микробиологии в бактериологических лабораториях учреждений санитарно-эпидемиологического надзора и больницах

г. Ростова-на-Дону. В 1982 г. ею организовано преподавание микробиологии и иммунологии на факультете повышения квалификации врачей, а также проведе-

ние аттестации врачей-бактериологов практического здравоохранения для присвоения квалификационной категории (2).



Фото 1. Депутатский билет Москаленко Екатерины Петровны.

Большое внимание Екатерина Петровна уделяла организаторской деятельности в медицинском институте, являясь деканом санитарно-гигиенического факультета (1969-1972 г.г., 1985-1991 г.г.), проректором по научной (1972-1979 г.г.) и учебной (1991-2005 г.г.) работе. Под ее руководством были созданы многие инновационные проекты того времени: учебные и научные программы, проблемные комиссии, структурные подразделения, патентная служба, информационный центр.

Профессор Е.П. Москаленко известна в нашей стране и за рубежом своими научными исследованиями по разработке новых подходов к созданию отечественных бесклеточных коклюшных вакцин и тест-

систем для диагностики коклюша. Важную составляющую в этом направлении представляют ее труды по изучению механизмов формирования противокклюшного иммунитета у привитых и переболевших коклюшем детей и взрослых, а также характеристике антигенных детерминант возбудителя коклюша и их роли в формировании специфической клеточной и гуморальной защиты, в частности, иммуномодулирующих эффектов на организм. Разработанные под ее руководством иммунологические тест-системы для диагностики инфекционных заболеваний нашли широкое применение в практических лабораториях города и области (2).



Фото 2. Депутаты Верховного Совета СССР (Е.П. Москаленко – вторая справа) в Кремлевском Дворце Съездов с летчиком-космонавтом СССР, дважды Героем Советского Союза Г.Т. Береговым (Москва, Кремль, 1971 г.).

В годы эпидемии дифтерии (1994 – 1999г.г.) особую актуальность имели ее работы в области изучения возбудителя дифтерийной инфекции и оценке напряженности противодифтерийного поствакцинального и постинфекционного иммунитета. Важным шагом на пути ликвидации эпидемии дифтерии в г. Ростове-на-Дону явилось создание городского Центра по иммунопрофилактике. Это позволило значительно расширить контингент прививаемых против управляемых инфекций и, в частности, дифтерии, за счет группы пациентов с хронической патологией.

Е.П. Москаленко создала научную школу микробиологов и иммунологов: ею подготовлено 29 кандидатов и 3 доктора наук. Она внесла существенный вклад в развитие отечественной микробиологической науки, являясь автором более 400 научных статей и учебных пособий, 52 изобретений и 11 патентов, редактором 16 сборников научных трудов.

Е.П. Москаленко долгие годы была членом проблемной комиссии по инфекционной иммунологии АМН РФ, проблемного научного центра по эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ, членом правления Всесоюзного общества микробиологов, членом правления Ростовского отделения общества микробиологов АН РФ. Особенно следует отметить роль Е.П. Москаленко в работе учебно-методической комиссии по преподаванию микробиологии МЗ РФ (ЦУМК), заместителем председателя которой она являлась долгие годы. Председателем комиссии был академик РАМН, генерал-майор медицинской службы, профессор А.А. Воробьев, заведовавший в те годы кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Екатерину Петровну и Анатолия Андреевича связывали долгие годы совместной работы в ЦУМК и дружбы. Академик РАМН А.А.

Воробьев писал о ней в своей биографической книге «В круге моем»: «Очень активными членами ЦУМК были наши женщины и, в первую очередь, всеми любимая профессор Екатерина Петровна Москаленко, наша «Екатерина Великая», как мы ее называем. Заслуженный человек, бывший депутат Верховного Совета СССР, мудрый и добрый человек» (1).

Е.П. Москаленко - член Советского правительства, видный общественный и политический деятель. Два созыва она избиралась депутатом Верховного Совета СССР 8-го и 9-го созывов (1970-1979 г.г.), являлась членом Советского Комитета за Европейскую безопасность. Будучи депутатом Верховного Совета СССР, внесла существенный вклад в строительство учебного и клинического корпусов Ростовского медицинского института, музыкального театра и очистных сооружений г. Ростова – на – Дону. Выставка медицинской аппаратуры стран СЭВ в г. Ростове-на-Дону, организатором которой была Е.П. Москаленко, позволила оснастить многие учреждения города новейшей медицинской техникой. Будучи членом парламентской группы Верховного Совета СССР, Е.П. Москаленко представляла нашу страну в составе парламентских делегаций в Канаде, Камеруне, Индии, Швейцарии, Бельгии, на Кипре. Там она встречалась с руководителями государств – Индии (госпожой Индирой Ганди), Кипра (1-м президентом, Архиепископ Макариосом III); учеными – Ф. Бернетом; деятелями культуры – Святославом Рерихом, Раджем Капуром. Вместе с Борисом Полевым, Робертом Рождественским, президентом АМН СССР Б.П. Тимаковым участвовала в заседании 9-й Ассамблеи за Европейскую безопасность; от имени Комитета Советских женщин выступала на международной сессии женщин мира в Финляндии, встречалась с членами русских колоний в Бельгии и Канаде (2).



Фото 3. Депутат Верховного Совета СССР Е.П. Москаленко в составе делегации Правительства СССР в Индии. Встреча с Президентом Индии Индирой Ганди.



Фото 4. Депутат Верховного Совета СССР Е.П. Москаленко в составе делегации Правительства СССР на Кипре. Встреча с Президентом Кипра архиепископом Макариосом.

Екатерина Петровна Москаленко – незаурядная, многогранная личность, сочетавшая в себе видного общественного и политического деятеля, члена Советского правительства и ученого, педагога и организатора. Заслуженный деятель науки России, доктор медицинских наук, профессор Е.П. Москаленко отмечена орденами «Знак Почета», «Трудового Красного Знамени», знаком «Отличник здравоохранения», почетным знаком «За охрану природы России», юбилейной медалью «За доблестный труд». Дело служения медицинскому образованию и науке успешно развивается ее учени-

ками и последователями на кафедре микробиологии и вирусологии №2 Ростовского государственного медицинского университета.

---

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Воробьев А.А.. В круге моем. Москва, 2007.- 159 с.
2. Дробота Н.В., Харсеева Г.Г. Москаленко Екатерина Петровна: педагог, ученый, организатор и общественный деятель. К 90-летию со дня рождения. Медицинский вестник Юга России, 2019, 10(1), с.84-86.