

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
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 12.12.2025
Подписано в печать 20.12.2025
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:
Ч.А. Сафаров
E-mail: epinfect@mail.ru
+7(908)-763-75-80

WWW страница:
<https://epinfect.ru/>

Свидетельство о регистрации СМИ:
№ 014448 от 08.02.1996

Подписка на печатную версию
через интернет:

www.akc.ru, www.pressa-rg.ru

Подписка на электронную версию
журнала: 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 3034-1981 (Print)
ISSN 3034-199X (Online)

Эпидемиология и
инфекционные болезни.
2025; 30; 4: 216-373

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

Эпидемиология и инфекционные болезни

Научно-практический журнал

Том 30 • № 4 • 2025
октябрь-декабрь

Периодичность 4 номера в год
Основан в 1996 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

КУЗИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ доктор мед. наук, проф.,
член-корреспондент РАН (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:

ГРЕНКОВА Т.А., кандидат мед. наук (Москва, Россия)
ДЯТЛОВ И.А., доктор мед. наук, акад. РАН, проф. (Москва, Россия)
МАРДАНЛЫ С.Г., доктор мед. наук, проф. (Электрогорск, Россия)
СЕМЕНЕНКО Т.А., доктор мед. наук, акад. РАЕН, проф. (Москва, Россия)
ТУТЕЛЬЯН А.В., доктор мед. наук, акад. РАН, проф. (Москва, Россия)
ХАРСЕЕВА Г.Г., доктор мед. наук, проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
ВОРОПАЕВА Е.А., доктор биол. наук, доц. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АРЕФ О.К., кандидат биол. наук (Хомс, Сирия)
АСЛАНОВ Б.И., доктор мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
АХМЕДОВА М.Д., доктор мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан)
БЕЛОБОРОДОВ В.Б., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
БОРИСОВА О.Ю., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
БУРГАСОВА О.А., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
ВАЛИШИН Д.А., доктор мед. наук, проф. (Уфа, Россия)
ГОРОДИН В.Н., доктор мед. наук, проф. (Краснодар, Россия)
ИСАЕВА Г.Ш., доктор мед. наук, доц. (Казань, Россия)
КЕРИМОВ С.А., доктор мед. наук, проф. (Баку, Азербайджан)
КОЗЛОВ К.В., доктор мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
ЛАТЫПОВ А.Б., кандидат мед. наук, доц. (Уфа, Россия)
МАЛЕЕВ В.В., доктор мед. наук, акад. РАН, проф. (Москва, Россия)
МАЛЫШЕВ В.В., доктор мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
МАРЧЕНКО А.Н., доктор мед. наук, доц. (Тюмень, Россия)
МИХАЙЛОВ М.И., доктор мед. наук, акад. РАН, проф. (Москва, Россия)
МЕЖЕВИТИНОВА Е.А., доктор мед. наук (Москва, Россия)
МИРОНОВ А.Ю., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
МОРОНОВ М.А., доктор мед. наук, проф. (Астана, Казахстан)
МУХАМЕТЗЯНОВ А.М., доктор мед. наук, доц. (Уфа, Россия)
НАГИБИНА М.В., доктор мед. наук, доц. (Москва, Россия)
НИКОЛАЕВА С.В., доктор мед. наук (Москва, Россия)
ОЗОЛИНА Л.А., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
РУСАКОВА Е.В., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
РОТАНОВ С.В., доктор мед. наук, доц. (Москва, Россия)
САВЧЕНКО Т.Н., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
САМОЙЛОВА М.В., кандидат мед. наук, доц. (Москва, Россия)
ТАЛЫБОВ Т.Г., доктор биол. наук, акад. НАНА, проф. (Нахчыван, Азербайджан)
ТУЙГУНОВ М.М., доктор мед. наук, проф. (Уфа, Россия)
ХРАМОВ М.В., кандидат биол. наук (Москва, Россия)
ШАМШЕВА О.В., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
ШАХГИЛЬДЯН В.И., кандидат мед. наук (Москва, Россия)

Founder:
Joint Stock Company «EKOlabor»

Publisher:
Joint Stock Company «EKOlabor»

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:
Ch.A. Safarov
E-mail: epinfect@mail.ru
+7(908)-763-75-80

WWW page: <https://epinfect.ru/>
E-mail: epinfect@mail.ru

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

© JSC «EKOlabor», 2024

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

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

Epidemiology and Infectious
Diseases
2025; 30; 4: 216-373

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

Epidemiology and Infectious Diseases

Peer-review medical journal

**Epidemiologiya
i Infektsionnye Bolezni**

Vol. 30 • Issue 3 • 2025

October-December

**4 times a year
Published Since 1996**

CHIEF EDITOR:

ALEXANDER ALEXANDROVICH KUZIN, Dr. Sci. (Med.), prof.,
corr. mem. RAS (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:

TATYANA A. GREKOVA, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
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.), acad. RAS, prof. (Moscow, Russia)
GALINA G. KHARSEEVA, Dr. Sci. (Med.), prof. (Rostov-on-Don, Russia)
ELENA A. VOROPAEVA, Dr. Sci. (Biol.), docent (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

OSMAN KHALIL AREF, Cand. Sci. (Biol.) (Homs, Syria)
BATYRBAY I. ASLANOV, Dr. Sci. (Med.), prof. (St. Petersburg, Russia)
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.), prof. (Moscow, Russia)
DAMIR A. VALISHIN, Dr. Sci. (Med.), prof. (Ufa, Russia)
VLADIMIR N. GORODIN, Dr. Sci. (Med.), prof. (Krasnodar, Russia)
GUZEL SH. ISAEVA, Dr. Sci. (Med.), docent (Kazan, Russia)
SANAN G. KERIMOV, Dr. Sci. (Med.), prof. (Baku, Azerbaijan)
KONSTANTIN V. KOZLOV, Dr. Sci. (Med.), prof. (St. Petersburg, Russia)
AIRAT B. LATYPOV, Cand. Sci. (Med.) docent (Ufa, Russia)
VIKTOR V. MALEEV, Dr. Sci. (Med.), acad. RAS, prof. (Moscow, Russia)
VLADIMIR V. MALYSHEV, Dr. Sci. (Med.), prof. (St. Petersburg, Russia)
ALEKSANDR N. MARCHENKO, Dr. Sci. (Med.), docent (Tyumen, Russia)
MIKHAIL I. MIKHAYLOV, Dr. Sci. (Med.), acad. RAS, prof. (Moscow, Russia)
ELENA A. MEZHEVITINOVA, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ANDREY YU. MIRONOV, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)
MARINA A. MORENKO, Dr. Sci. (Med.), prof. (Astana, Kazakhstan)
AZAT M. MUKHAMETZAYANOV, Dr. Sci. (Med.), docent (Ufa, Russia)
MARGARITA V. NAGIBINA, Doctor of Med. Sci., docent (Moscow, Russia)
SVETLANA V. NIKOLAEVA, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
LYUDMILA A. OZOLINA, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)
EKATERINA V. RUSAKOVA, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)
SERGEY V. ROTANOV, Dr. Sci. (Med.), docent (Moscow, Russia)
TATIANA N. SAVCHENKO, Dr. Sci. (Med.), prof. (Moscow, Russia)
MARYANA V. SAMOILOVA, Cand. 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)
VASILII I. SHAKHGIL'DYAN, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....	222
---------------------------------	-----

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

<i>Большакова О.И., Жеребятнева О.О., Комиссаров А.Е., Миронов А.Ю., Саранцева С.В., Михайлова Е.А.</i> Роль инфекций в развитии артрогрипоза (обзор литературы).....	223
<i>Громова Г.Г., Громов А.Ю., Баздырева Н.Ю.</i> А был ли COVID-19 причиной смерти?.....	231
<i>Зарипова А.З., Исаева Г.Ш., Баязитова Л.Т., Цибульская Э.Ф., Сенек С.А., Зиатдинов А.И., Султанова Е.Б.</i> Внебольничные пневмококковые пневмонии и бактерионосительство <i>Streptococcus pneumoniae</i> у детей дошкольного возраста.....	237
<i>Карцева А.С., Силкина М.В., Рябко А.К., Иващенко Т.А., Романенко Я.О., Фирстова В.В.</i> Оценка напряженности и длительности клеточного и гуморального иммунитета у людей после вакцинации живой туляремийной вакциной.....	244
<i>Васильева Д.И., Тихонов М.М., Яковлева Д.Д., Стекольников И.А., Александрова Н.В.</i> Роль стоматологического микробиома в инфекционных осложнениях после имплантации зубов.....	252
<i>Филаева Н.А., Курова Н.Н., Бабаченко И.В., Богумильчик Е.А., Тян Н.С., Безручко М.В., Саитова А.Т., Полев Д.Е., Краева Л.А.</i> Микробиологические аспекты коклюша на современном этапе.....	256
<i>Юзлибаева Л.Р., Мухаммадиева Р.Р., Михайлов И.И.</i> Вакцинация как стратегический инструмент в программе глобальной элиминации вирусного гепатита В в Республике Татарстан.....	265

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

<i>Асланов Б.И., Колосовская Е.Н., Лебедева Е.А., Мохов А.С., Скрыбина Н.В., Заноздра А.В., Гумилевский Б.Ю., Белова Л.В.</i> Эволюция представлений о противозидемических мероприятиях в отношении холеры в Российской империи в начале XX века.....	272
<i>Гудова Н.В., Лиханская Е.И., Мехтиев Э.Р.О., Яний В.В., Гренкова Т.А., Затевалов А.М.</i> Формирование лекарственной устойчивости и распространение полирезистентных штаммов индигенной микрофлоры кишечника на фоне пандемии COVID-19 и в постковидный период.....	280
<i>Ле. В.Х., Кузин А.А., Зобов А.Е., Ерофеева М.К., Бузицкая Ж.В.</i> Эпидемиологические особенности заболеваемости военнослужащих социалистической республики Вьетнам в период обучения в российских военных образовательных организациях	287
<i>Мизаева И.Э., Урбан Ю.Н., Жердева П.Е., Ермолаева Д.Е., Зуева М.М., Тураева Н.В., Циркун О.В., Воробьева Е.А., Гаврич С.М., Разгулова Е.Е.</i> Характеристика циркулирующих генотипов вируса эпидемического паротита в Российской Федерации в 2022–2025 гг.	293
<i>Нафеев А.А., Ворожейкина Н.В., Хайсарова А.Н.</i> Эпидемиологический анализ проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Ульяновской области за эпидсезоны 2014–2018 гг. и 2018–2023 гг.....	297
<i>Зубкин М.Л., Ким И.Г., Червинко В.И., Гудова Н.В., Солдатов Д.А.</i> Патогенетическая ось желудочно-кишечный тракт-почки в развитии и прогрессировании IgA нефропатии (обзор литературы).....	302
<i>Иткис В.Я., Конькова-Рейдман А.Б.</i> Этиологическая структура нозокомиальных штаммов и спектр их устойчивости к антибактериальным препаратам.....	314
<i>Серговец А.А., Кузин А.А., Краева Л.А., Морозов С.А., Мельникова Е.В., Свистунов С.А., Суборова Т.Н., Шкарупа В.В., Конькова Л.С., Зайцев Н.А., Кузнецова Д.А., Соседкова С.А.</i> Изучение совместного использования антибиотиков и бактериофагов в профилактике инфекционных осложнений у раненых.....	320
<i>Сафронова А.Е., Сафьянова Т.В.</i> Совершенствование профилактики аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций.....	328

МИКРОБИОЛОГИЯ

Гаджиев И.М., Гаджиева И.А.
Взаимодействие Brucella с фагоцитами врождённого иммунитета:
стратегии уклонения и персистенции (обзор).....333

Гречишников О.Г., Байракова А.Л., Егорова Е.А., Урбан Ю.Н., Зуева М.М., Воропаева Е.А.
Характеристика клональной структуры и генетического профиля антибиотикорезистентности
Streptococcus agalactiae у беременных женщин в г. Москве.....343

Жукова Э.В., Мирская М.А., Семенов А.В., Никитина Г.Ю., Афонин С.А.
Микробный пейзаж и микробное разнообразие госпитальной среды в отделениях
высокого эпидемиологического риска.....348

Макарова М.В., Свириденко М.А., Гунтупова Л.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И.
Частота обнаружения и спектр нетуберкулезных микобактерий в клинических образцах
пациентов противотуберкулезных учреждений.....358

ВИРУСОЛОГИЯ

**Ермолаева Д.Е., Зуева М.М., Урбан Ю.Н., Мизаева И.Э., Тураева Н.В.,
Цвиркун О.В., Гаврич С.М., Разгулова Е.Е.**
Молекулярно-генетический мониторинг вируса кори на территории Российской Федерации в 2024-2025 гг.....364

Голицына Л.Н., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Пономарёва Н.В., Зайцева Н.Н., Новикова Н.А.
Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в европейской части России в 2021-2025 гг.....368

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ И ЧИТАТЕЛЕЙ!

Журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни» входит в
Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны
быть опубликованы результаты диссертаций на соискание
учёной степени доктора и кандидата наук

МАНДАРИНЫ – ДЛЯ НАСТРОЕНИЯ,
ВИТАМИН D – ДЛЯ БОДРОСТИ!

УЗНАЙ СВОЙ УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D

ЭКОлаб

ЭКСПРЕСС-ТЕСТ
ВИТАМИН D
ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫЙ

1 тест

ЭКОлаб

ПОКУПАЙТЕ
НА МАРКЕТПЛЕЙСАХ

wb

покупайте на
OZON

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN.....	222
-------------------------------	-----

INFECTIOUS DISEASES

<i>Bolshakova O.I., Zherebyateva O.O., Komissarov A.E., Mironov A.Yu., Sarantseva S.V., Mikhailova E.A.</i> The role of infections in the development of arthrogryposis (literature review).....	223
<i>Gromova G.G., Gromov A.Yu., Bazdyreva N.Yu.</i> Was COVID-19 the cause of death?.....	231
<i>Zaripova A.Z., Isaeva G.Sh., Bayazitova L.T., Cybulskaya E.F., Senek S.A., Ziatdinov A.I., Sultanova E.B., Karpova I.A.</i> The community-acquired pneumococcal pneumonia and the bacterial carriage of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in preschool children.....	237
<i>Kartseva A.S., Silkina M.V., Riabko A.K., Ivashchenko T.A., Romanenko Ya.O., Firstova V.V.</i> Evaluation of the intensity and long-term cellular and humoral immunity in humans after immunization with a live tularemia vaccine.....	244
<i>Vasilyeva D.I., Tikhonov M.M., Yakovleva D.D., Stekolshchikova I.A., Aleksandrova N.V.</i> The role of dental microbiome in infectious complications after tooth.....	252
<i>Filaeva N.A., Kurova N.N., Babachenko I.V., Bogumilchik E.A., Tyan N.S., Bezruchko M.V., Saitova A.T., Polev D.E., Kraeva L.A.</i> The role of dental microbiome in infectious complications after tooth.....	256
<i>Yuzlibaeva L.R., Muhammadiyeva R.R., Mikhailov I.I.</i> Vaccination as a strategic tool in the global elimination program of viral hepatitis b in the Republic of Tatarstan.....	265

EPIDEMIOLOGY

<i>Aslanov B.I., Kolosovskaya E.N., Lebedeva E.A., Mokhov A.S., Skryabina N.V., Zanozda A.V., Gumilevsky B.Y., Belova L.V.</i> Evolution of ideas about anti-epidemic measures against cholera in the Russian Empire at the beginning of the 20th century.	272
<i>Gudova N.V., Likhanskaya Ye.I., Mekhtiyev E.R.O., Yany V.V., Grenkova T.A., Zatevalov A.M.</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.....	280
<i>Le V.Kh., Kuzin A.A., Zobov A.E., Erofeeva M. K., Buzitskaya Zh.V.</i> Epidemiological features of diseases in military personnel of the Socialist Republic of Vietnam during their training in Russian military educational institutions.....	287
<i>Mizaeva I.E., Urban Yu.N., Zherdeva P.E., Ermolaeva D.E., Zueva M.M., Turaeva N.V., Tsvirkun O.V., Vorobyeva E.A., Gavrich S.M., Razgulova E.E.</i> Characteristics of circulating mumps virus genotypes in the Russian Federation in 2022–2025.....	293
<i>Nafeev A.A., Vorozheykina N.V., Khaisarova A.N.</i> Epidemiological analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Ulyanovsk region during the 2014–2018 and 2018–2023 epidemiological seasons.....	297
<i>Zubkin M.L., Kim I.G., Chervinko V.I., Gudova N.V., Soldatov D.A.</i> Pathogenetic axis gastrointestinal tract - kidneys in the development and progression of IgA nephropathy (literature review).....	302
<i>Itkis V.Ya., Konkova – Reidman A.B.</i> Etiological structure of nosocomial strains and the spectrum of their resistance to antibacterial drugs.....	314
<i>Sergoventsev A.A., Kuzin A.A., Kraeva L.A., Morozov S.A., Melnikova E.V., Svistunov S.A., Suborova T.N., Shkarupa V.V., Konkova L.S., Zaitsev N.A., Kuznetsova D.A., Sosedkova S.A.</i> The study of the combined use of antibiotics and bacteriophages in the prevention of infectious complications in the wounded.....	320
<i>Safronova A.E., Safyanova T.V.</i> Improving the prevention of emergency situations during medical procedures	328

MICROBIOLOGY

Gadzhiev I.M., Gadzhieva I.A.

Interaction of *Brucella* with Phagocytes of Innate Immunity: Evasion Strategies and Persistence (review).....333

Grechishnikova O.G., Bayrakova A.L., Egorova E.A., Urban Yu.N., Zueva M.M., Voropaeva E.A.

Characterization of the clonal structure and genetic profile of antibiotic resistance in streptococcus agalactiae among pregnant women in Moscow.....343

Zhukova E.V., Mirskaya M.A., Semenenko A.V., Nikitina G.Yu., Afonin S.A.

Evaluation of the intensity and long-term cellular and humoral immunity in humans after immunization with a live tularemia vaccine.....348

Makarova M.V., Sviridenko M.A., Guntupova L.D., Khachataryants E.N., Litvinov V.I.

Frequency of detection and spectrum of non-tuberculous mycobacteria in clinical samples of patients in tuberculosis institutions.....358

VIROLOGY

Ermolaeva D.E., Zueva M.M., Urban Yu.N., Mizaeva I.E., Turaeva N.V.,

Tsvirkun O.V., Gavrich S.M., Razgulova E.E.
Molecular and Genetic Monitoring of the Measles Virus in the Russian Federation in 2024–2025.....364

Golitsyna L.N., Selivanova S.G., Zverev V.V., Ponomareva N.V., Zaytseva N.N., Novikova N.A.

Etiological structure of enterovirus infections in the European part of Russia in 2021–2025.....368

ЧТОБЫ КАШЕЛЬ НЕ ЗАГЛУШИЛ БОЙ КУРАНТОВ – СДЕЛАЙ ТЕСТ!

ГРИПП, COVID ИЛИ УСТАЛОСТЬ?



ПОКУПАЙТЕ
НА МАРКЕТПЛЕЙСАХ



КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ: НОВЫЕ ГРАНИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Уважаемые коллеги, читатели, авторы!

Представляем вашему вниманию очередной выпуск журнала, который отражает многогранность современной инфектологии и эпидемиологии. В этом номере мы постарались собрать наиболее актуальные исследования, отражающие как фундаментальные, так и прикладные аспекты борьбы с инфекционными заболеваниями.

Особого внимания заслуживает исследование, посвященное эволюции противоэпидемических мероприятий при холере в Российской империи. Эта работа не только демонстрирует исторический путь развития противоэпидемической службы, но и показывает преемственность опыта в современных условиях борьбы с инфекционными заболеваниями.

Значительный блок статей посвящен актуальным проблемам **микробиологии и вирусологии**. Особенно важно исследование, посвященное взаимодействию *Brucella* с клетками иммунной системы, что открывает новые перспективы в понимании механизмов хронизации инфекций.

В разделе **эпидемиологии** представлены работы, отражающие современную ситуацию с различными инфекционными заболеваниями. Особое внимание уделено мониторингу циркуляции возбудителей кори, паротита и энтеровирусных инфекций, что крайне важно для поддержания эпидемиологического благополучия населения.

Раздел **инфекционных болезней** включает исследования, посвященные актуальным проблемам вакцинопрофилактики, антибиотикорезистентности и особенностям течения различных инфекционных заболеваний в современных условиях.

Отдельно хотелось бы отметить работу о вакцинации как инструменте элиминации вирусного гепатита В, демонстрирующую высокую эффективность профилактических мероприятий.

Все представленные в выпуске исследования объединены общей целью – повышением эффективности борьбы с инфекционными заболеваниями и совершенствованием системы эпидемиологического надзора.

Выражаем искреннюю благодарность всем авторам за их вклад в развитие науки и желаем дальнейших успехов в научной деятельности. Надеемся, что материалы этого выпуска будут полезны как практикующим специалистам, так и научным работникам.

С уважением,

Главный редактор – доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Кузин

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



https://elibrary.ru/doutob

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ 2025

Большакова О.И.¹, Жеребятёва О.О.², Комиссаров А.Е.¹, Миронов А.Ю.^{3,4},
Саранцева С.В.¹, Михайлова Е.А.²

РОЛЬ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ АРТРОГРИПОЗА (обзор литературы)

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», 188300, Гатчина, Россия;

² ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460014, Оренбург, Россия;

³ ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

Артрогрипоз занимает одно из ведущих мест среди врождённых деформаций скелета. Описаны случаи связи заболевания с различными патогенами, включая ZIKV, Akabane virus и др. Показано влияние ВУИ на развитие артрогрипоза и приведены описания его молекулярных механизмов. Приведены результаты анализа литературы о связи инфекций с развитием артрогрипоза из баз данных PubMed и РИНЦ и поисковиков Google и Yandex. Рассмотрены этиологически значимые микроорганизмы, распространенность патологии с учетом данных сероконтроля популяций животных. Описаны клинические проявления, лабораторные признаки и прогностические факторы, описаны вирусы, провоцирующие артрогрипоз у животных. Показано широкое географическое распространение возбудителей, способных спровоцировать развитие артрогрипоза. Анализ литературы демонстрирует, что наряду с известными вирусами человека: краснухи, ZIKV следует принимать во внимание вирусы, патогенные для животных, поскольку они могут стать источником появления новых штаммов вируса, патогенных для человека. Представляет практический интерес дальнейшее детальное изучение этиологии и патогенеза заболевания с целью разработки методов клинической лабораторной диагностики, лечения и профилактики артрогрипоза.

Ключевые слова: обзор; артрогрипоз; вирус Зика; внутриутробная инфекция

Для цитирования: Большакова О.И., Жеребятёва О.О., Комиссаров А.Е., Миронов А.Ю., Саранцева С.В., Михайлова Е.А. Роль инфекций в развитии артрогрипоза (обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 223-230. DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-223-230
EDN: DOUTOB

Для корреспонденции: Миронов Андрей Юрьевич, руководитель отдела микробиологии ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора; e-mail: andy.60@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема №1023031500037-7-1.6.8; 1.6.1; 1.6.2; 1.6.3 «Изучение молекулярных и клеточных компонентов патогенеза социально-значимых заболеваний для разработки методов ранней диагностики и лечения»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Поступила 23.10.2025

Принята к печати 04.12.2025

Bolshakova O.I.¹, Zherebyatyeva O.O.², Komissarov A.E.¹, Mironov A.Yu.^{3,4}, Sarantseva S.V.¹, Mikhailova E.A.²

THE ROLE OF INFECTIONS IN THE DEVELOPMENT OF ARTHROGRYPOSIS (LITERATURE REVIEW)

1 B. P. Konstantinov St. Petersburg institute of nuclear physics, national research center «Kurchatov Institute», 188300, Gatchina, Russia;

2 Orenburg state medical university of the ministry of health of the Russian Federation, 460014, Orenburg, Russia;

3 G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology & microbiology Rosпотребнадзор, 125212, Moscow, Russia;

4 State budgetary institution federal scientific & clinical center FMBA, 115682, Moscow, st. Orekhovy Boulevard 28, Russia

Arthrogryposis is one of the leading congenital skeletal deformities. Cases of the disease association with various microbial agents, including Zika virus, Akabane virus and others are described. The influence of intrauterine infection on the development of arthrogryposis is shown and descriptions of its molecular mechanisms are provided. The review presents the results of the literature analysis on the association of infections with the development of arthrogryposis from the PubMed and RINTS databases and the Google and Yandex search engines. Etiologically significant microorganisms, the prevalence of pathology taking into account the data of serocontrol of animal populations are considered. Clinical manifestations, laboratory signs and prognostic factors are described, viruses that provoke arthrogryposis in animals are described. A wide geographic distribution of pathogens that can provoke the development of arthrogryposis is shown. The literature analysis demonstrates that along with the known human viruses: rubella, Zika virus, it is necessary to take into account viruses pathogenic for animals, as they can become a source of new strains of the virus pathogenic for humans. Further detailed study of both the etiology and pathogenesis of the disease in order to establish possible methods of treatment and prevention of arthrogryposis is of practical interest

Key words: review; arthrogryposis; Zika virus; intrauterine infection

For citation: Bolshakova O.I., Zherybyateva O.O., Komissarov A.E., Mironov A.Yu., Sarantseva S.V., Mikhailova E.A. The role of infections in the development of arthrogryposis (literature review). *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 223-230. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-223-230>

EDN: DOUTOB

For correspondence: Andrey Yu. Mironov, MD, PhD, professor, Head of the microbiology department, Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology & Microbiology Rospotrebnadzor; e-mail: andy.60@mail.ru

Information about authors:

Bolshakova O.I., <https://orcid.org/0000-0003-3761-3014>

Zherybyateva O.O., <https://orcid.org/0000-0002-6751-3519>;

Komissarov A.E., <https://orcid.org/0000-0002-3564-1698>

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Sarantseva S.V., <https://orcid.org/0000-0002-3943-7504>

Mikhailova E.A. <https://orcid.org/0000-0003-1074-8963>.

Funding. The work was performed within the framework of the sectoral program of Rospotrebnadzor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest.

Received 23.10.2025

Accepted 04.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Врождённые пороки развития, определяемые Всемирной организацией здравоохранения [1] как структурные или функциональные отклонения от нормы, возникающие во внутриутробном периоде и проявляющиеся как до, так и после рождения, охватывают широкий спектр патологий. Ярким представителем этой группы заболеваний является артрогрипоз. Артрогрипоз - собирательный термин для гетерогенной группы заболеваний, ключевым проявлением которых являются множественные врождённые контрактуры суставов в двух и более областях туловища [2]. Среди врождённых деформаций скелета артрогрипоз занимает одно из ведущих мест, возникая примерно у одного из 3 тыс. новорождённых [3]. Нарушения подвижности суставов зачастую сопровождаются снижением объёма мышечной массы, приводящего к ограничению функциональности и возможности самостоятельного передвижения [4].

Основные клинические типы включают амиоплазию (наиболее частый вариант с симметричными контрактурами и мышечной гипоплазией), дистальный артрогрипоз (наследственные формы, преимущественно поражающие кисти рук и стопы), вторичные формы, когда контрактуры являются одним из симптомов какого-либо врожденного синдрома [5]. Такое деление отражает различия в причинах заболевания и помогает в диагностике и выборе тактики лечения.

Этиология артрогрипоза обширна и включает в себя как внутренние (генетические, неврологические, мышечные, соединительнотканые аномалии), так и внешние факторы (инфекции, тератогенное воздействие, заболевания матери, травмы, хроническая гипоксия) [6–8]. Основной причиной считается ограничение или отсутствие активных движений плода на поздних сроках беременности, что приводит к нарушению формирования суставов и мягких тканей, окружающих их [9].

Генетическая составляющая показана для более чем 400 генов, мутации которых могут приводить к различным подтипам дистального артрогрипоза [10]. Среди экзогенных факторов, являющихся причиной развития контрактур, всё большее внимание уделяется внутриу-

тробным инфекциям (ВУИ) [11]. ВУИ, травмирующие плод, способствуют развитию патологии посредством различных механизмов: вызывая прямое поражение нейронов и мышц, нарушая васкуляризацию, изменяя аутоиммунный статус матери и плода [12]. Особое место занимает вирус Зика (ZIKV). Вспышка ZIKV в Латинской Америке в 2015–2016 годах позволила проследить зависимость между ВУИ и формированием не только микроцефалии, но и артрогрипоза у плода. Клинические случаи показали, что у значительной доли новорождённых с ВУИ ZIKV наблюдаются контрактуры суставов, преимущественно в сочетании с аномалиями развития ЦНС [13, 14].

Артрогрипоз при вирусных инфекциях. Считается, что перенесенные ВУИ могут стать одной из причин развития артрогрипоза у новорожденных. Мы упоминали [15] об отдельных случаях обнаружения артрогрипоза у детей, связанных с трансплацентарным заражением вирусом Кокасаки [16, 17], перинатальной ВИЧ-инфекции [18], цитомегаловирусной инфекцией [19], врождённой краснухой [20].

В 2025 году появились данные о связи ещё одной инфекции с артрогрипозом у новорожденных. Подтверждается связь микроцефалии новорожденных с заражением беременных женщин вирусом Оропуш (OROV), относящемся к ортобуньявирусам [21]. Предполагают, что с OROV могут быть связаны выкидыши, гибель плода, врождённые неврологические заболевания, артрогрипоз. Описан клинический случай рождения ребёнка с тяжёлой микроцефалией, низким весом, водянкой, краниофациальной диспропорцией, множественным артрогрипозом и косопластостью. В сыворотке крови младенца обнаружены IgM антитела к OROV. У матери на втором месяце беременности зафиксированы симптомы лихорадки, сыпь, головная боль, ретроорбитальная боль, миалгия и рвота, характерные для этой инфекции. Описаны ещё 3 случая ВУИ OROV, подтверждённые серологически [22]. У всех трёх новорожденных, один из которых умер, наблюдалась тяжёлая микроцефалия, вызванная повреждением головного мозга и артрогрипоз. OROV родственен ви-

русу Акабане, для которого продемонстрирована связь с артрогрипозом у новорожденных сельскохозяйственных животных [15]. Упомянутый вирус Акабане (Akabane virus) принадлежит к семейству Bunyaviridae и является патогеном, вызывающим заболевания животных, в основном крупного рогатого скота и овец, относится к группе арбовирусов и передается через укусы комаров и клещей. Распространен широко: в Японии, Корее, Тайване, Австралии, Турции, Израиле, Сирии, Кипре, странах Африки. Akabane virus может вызывать острые неврологические расстройства, желтуху, артрогрипоз, артриты у плодов, аборт у беременных животных [15].

Самые многочисленные случаи связи артрогрипоза и вирусной ВУИ описаны для ZIKV. Врожденный синдром Зика, вызываемый ZIKV, характеризуется пороками развития головного мозга [23]. Также при инфицировании матери ZIKV на 12,5(±6,4) неделе беременности у новорожденных в 77,3 % случаев выявлена спастичность, в 15,2 % одновременно со спастичностью – артрогрипоз [24]. При этом в 41,2 % случаев наблюдалась деформация стоп, в 29,8 % случаев деформация в тазобедренном суставе, в 12,8 % - в коленном суставе. По другим данным артрогрипоз при врожденном синдроме Зика выявлен в 10–25 % случаев [25] или в 9,8 % случаев [26]. В эндемичных регионах рекомендуется расширить ультразвуковой скрининг во время беременности [26]. Описано, что артрогрипоз при врожденном синдроме Зика наблюдался в 18 случаях из 46 [27]. По результатам обследования 53 пациентов предположительно с врожденным синдромом Зика у 56,6 % детей выявлена врожденная микроцефалия, у 37,8 % младенцев наблюдалась краниофациальная диспропорция, у 5,7 % – артрогрипоз, зафиксирован один летальный исход [28]. Метаанализ 1548 беременных женщин, подвергшихся воздействию ZIKV из различных районов Бразилии (из 13 исследований) обнаружил 0,6% случаев артрогрипоза и его сочетание с другими пороками развития [29]. Данная статистика и описанные в литературе клинические случаи [30,31] демонстрируют, что данная инфекция однозначно может являться причиной такого явления как артрогрипоз у новорожденных.

Артрогрипоз сравнительно редко встречавшийся прежде, во время вспышки Зика-вирусной инфекции в Северной Америке, и особенно в Бразилии в период 2015–2016 годов, стал диагностироваться значительно чаще, что, по-видимому, связано с увеличением числа инфицированных беременных женщин. В указанный период регистрировался рост новорожденных детей, в медицинских картах которых отмечены множественные пороки развития. Ряд подобных случаев описан ранее [15]. Кроме артрогрипоза у детей зафиксированы случаи дисфагии, глухоты, нарушения зрительной функции [28, 32], наблюдались: гипертония, повышенная возбудимость, судороги [33], кардиопатия [34], микроцефалия, миеломенингоцеле, уменьшение объема и расширение желудочков головного мозга, дефекты мозжечка, некорректная циркуляция ликвора с формированием гидроцефалии, тяжёлое состояние с наличием недоразвития извилин и борозд коры больших полушарий мозга и иными ультраструктурными пороками ЦНС [8, 35]. У большинства таких плодов диагностирована акинезия плода, приведшая к харак-

терной деформации структур, проявлявшаяся клинически в форме артрогрипоза [32, 36]. Инфицирование клеток-предшественников в зародышевом материале индуцирует дегенерацию моторных нейронов спинного мозга, что определено как потенциальная причина акинезии плода и дальнейшего развития артрогрипоза [37]. Гистологическое исследование тканей погибших плодов выявило у всех значительные деструктивные изменения в паренхиме полушарий головного мозга. Описаны отклонения в миграции нейронов, конгломераты незрелых клеточных элементов вдоль стенок желудочков, чрезмерное развитие микроглиоцитов (клеток Ортега, осуществляющих вспомогательные функции в мозге), появление микрокальцификатов и изменение корректной конфигурации спинного мозга на патологическую [37]. Систематический анализ показал, что у новорожденных с врожденным синдромом Зика и артрогрипозом наблюдается более высокий риск смертности [38]. При наличии артрогрипоза он в 7 раз выше, чем у детей без этого заболевания [39]. Приводятся данные о наблюдающихся у младенцев с артрогрипозом в неонатальном периоде диафрагмальной невропатии и дыхательной недостаточности [38]. Предполагают, что артрогрипоз при врожденном синдроме Зика может объясняться наличием нисходящей дегенерации кортикоспинального тракта [37]. Наличие контрактур при врожденном синдроме Зика связывают с нарушением развития верхних и нижних двигательных нейронов во время эмбриогенеза, и с нарушением миграции нейронов [33]. Особое внимание уделено амиоплазии – частному случаю классического нейрогенного артрогрипоза [25]. Проанализированы 35 статей, отобранных в PubMed по запросу врожденный синдром Зика. В результате: в 38 из 57 случаев клинические данные и наблюдаемый фенотип артрогрипоза указывали на врожденную амиоплазию, а в цитоплазме нейронов спинного мозга обнаружены белки ZIKV. ZIKV следует рассматривать как нейротропный вирус, поражающий клетки передних рогов спинного мозга, но причиной синдрома с типичной клинической картиной амиоплазии могут быть и другие вирусы, например, энтеровирусы D68 и D71, вирус Коксаки [25].

Благодаря исследованиям, проведенным на клиническом и лабораторном материале, получены данные о геноме, структуре, механизмах передачи ZIKV. Типирование установило принадлежность ZIKV к арбовирусам, к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*. ZIKV – оболочечный РНК-геномный вирус. ZIKV имеет генетическую и структурную схожесть с другими флавивирусами, такими как вирус лихорадки Денге и вирус лихорадки Западного Нила (West Nile). Обнаружены три линии ZIKV: 1 азиатская и 2 африканские [40]. Определены пути передачи возбудителя инфекции: трансмиссивно, посредством укусов комаров *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*; горизонтально от человека к человеку половым путём [41, 42]; артефициально с жидкостями и тканями человека; при грудном вскармливании; вертикально от матери к плоду. Генетический материал ZIKV найден в неонатальных тканях - пуповинной крови, плаценте, амниотической жидкости, головном мозге плода [36, 43]. Поражая стволовые клетки трофобласта человека [44], ZIKV способствует развитию патологии на ранней стадии беременности.

Отмечены единичные свидетельства еще одного пути передачи ZIKV – контактного [45]. Кератиноциты и фибробласты кожи человека высоко восприимчивы к инфицированию и репликации ZIKV [46], что способствует его распространению в организме. Обнаружение ZIKV в биологических жидкостях (сперма, слюна, моча, кровь и др.) подтверждает выводы исследователей [43,47]. ZIKV может находиться в биологических жидкостях продолжительное время после инфицирования, он обнаружен в слезной жидкости и мазках с конъюнктивы глаза через 30 дней после перенесенного заболевания [48]. Клиническая картина поражения ZIKV отличается от описанной для родственных флавивирусов (вирус Денге, вирус лихорадки Западного Нила, вирус японского энцефалита). Если последние поражают преимущественно зрелые нейроны, то ZIKV проявляет тропизм к пролиферирующим нервным клеткам [49]. ZIKV может вызывать серьезные осложнения, затрагивающие не только мозг, но и другие органы [50]. Подтверждена принадлежность ZIKV к группе потенциально опасных для плода TORCH-инфекций; наряду с токсоплазмами, вирусами краснухи, герпеса, гепатита, ветряной оспы, ВИЧ, цитомегаловирусом, рядом бактерий и грибов он представляет угрозу для здоровья настоящего и будущего поколений в мире [43].

При наличии артрогриппоза у плода, выявление ВУИ не является строго обязательной процедурой, но проведение клинической лабораторной диагностики в случае, если беременная женщина имеет подтвержденную или даже предполагаемую ZIKV-инфекцию, полезно. При наличии сомнений в имеющейся ZIKV-инфекции следует учитывать, что надёжные методы серодиагностики данной инфекции пока не разработаны [51]. Симптомы заболевания неспецифичны и представляют типичную картину инфекционного воспаления с наличием элементов сыпи, болей в суставах, лихорадки, могут напоминать симптомы ОРВИ, кишечной вирусной инфекции, обострения бронхита и другие заболевания микробной этиологии. Наиболее эффективны молекулярно-биологические экспресс-тесты, способные в кратчайшие сроки обнаружить ZIKV в сыворотке или плазме крови (не более 5 дней от начала инфекции) или в моче (в срок до 14 дней). При обнаружении у новорожденных амиоплазии обоснован поиск нейротропного вируса, вызвавшего ВУИ [25].

В 2016 году случай лихорадки Зика зафиксирован в России [52]. К ноябрю 2016 известно о 16 подобных случаях. В 2017 году сообщалось ещё об одном случае [53]. Мало известный в 1947 году, изолированный от макак резусов в тропическом лесу «Зик» в Уганде и получивший это территориально ассоциированное имя, ZIKV до 2007 года был ограничен узкой африканско-азиатской нишей [54], затем ZIKV выявлен в странах Карибского бассейна, в Юго-Восточной Азии, охватил территорию обеих Америк, Австралии, появился в Европе [43, 50, 55]. В 2017 году была крупная, но не зарегистрированная вспышка на Кубе [56]. С 2018 по 2021 зафиксированы новые многочисленные случаи инфицирования ZIKV в нескольких штатах Индии [57], крупная вспышка произошла в городе Пуна на западе Индии в 2024 г [58]. В 2019 г описан случай заражения во Франции [54]. При обсуждении последствий пандемии ZIKV-инфекции в Южной и Северной

Америке сделан вывод, что ZIKV представляет угрозу общественному здравоохранению несмотря на снижение числа случаев заболевания, невозможно предсказать место и время следующей крупной эпидемии [56]. В геноме ZIKV обнаружены мутации, влияющие на его вирулентность и трансмиссивность, коррелирующие с клинической тяжестью заболевания [59, 60]. Учитывая реалии современного мира, предполагающие высокую мобильность граждан, интенсивную международную торговлю, изменения климата, экологические катаклизмы, следует быть готовым к появлению ZIKV на любой территории. Поскольку методы лечения не разработаны, то препараты, показавшие активность *in vitro*, остаются на стадии лабораторных разработок, а вакцины – на стадии клинических испытаний [61].

В поисках механизмов патологии. Патогенез артрогриппоза при инфицировании ZIKV складывается из нескольких этапов: нейрональный тропизм ZIKV ведёт к поражению как центральных, так и периферических мотонейронов, что провоцирует нарушение двигательной активности плода. Важным обстоятельством становится и тот факт, что аналогичные механизмы вовлечены при различных типах артрогриппоза – как наследственных, так и обусловленных другими факторами. Изучение патогенеза артрогриппоза при инфицировании ZIKV позволяет не только глубже понять общие закономерности поражения опорно-двигательного аппарата и нервной системы во внутриутробном развитии, но и проливает свет на универсальные пути формирования контрактур вне зависимости от этиологии.

Детали формирования артрогриппоза интенсивно изучаются. В качестве возможных патологических механизмов рассматриваются аномалии соединительной, нервной, мышечной, сосудистой ткани [2]. Обнаружение связи ZIKV-инфекции с развитием артрогриппоза открывает новые возможности для получения подробных сведений в эксперименте на лабораторных животных и культурах клеток о молекулярно-клеточных механизмах формирования артрогриппоза, вовлечении тех или иных биохимических или физиологических механизмов, с детальным описанием патологических процессов, приводящих к контрактурам. ZIKV *in vitro* обладает широким клеточным тропизмом, что облегчает задачу создания моделей культур клеток [62]. При моделировании заболевания на животных следует учитывать, что *in vivo* высокой восприимчивостью к заражению ZIKV обладают не все клетки. Можно выделить фибробласты дермы человека и эпидермальные кератиноциты, клетки Хофбауэра, трофобласты и эндотелиальные клетки плаценты, нейральные клетки-предшественники, зрелые нейроны и астроциты. У подопытных мышей ZIKV обнаружен в роговице, нейросенсорной сетчатке, зрительном нерве. Широкий тропизм ZIKV проявляет к клеткам репродуктивной системы. Это сперматогонии, клетки Сертоли, клетки Лейдига, сперматозоиды, клетки вагинального эпителия, фибробласты матки. ZIKV проявляет видоспецифичность – поражая фибробласты человека, он не поражает фибробласты грызунов. Различия в эффектах *in vitro/in vivo* и видоспецифичность расцениваются как свидетельства того, что связывание с рецепторами не является единственным или основным фактором, ограничивающим вирусную инфекцию у разных видов, важную роль играет их способность

ускользнуть от распознавания иммунной системой [62]. На животных широко исследуются молекулярные механизмы тератогенеза ZIKV [63]. Неоценимый вклад в поиске механизмов, способствующих патологии при ZIKV-инфекции, могут внести работы, выполненные на культурах клеток. Особое внимание уделяется анализу влияния ZIKV на митохондрии. Согласно последним данным, митохондрии и связанные с ними процессы играют важную роль в патологии артрогрипоза и амиоплазии. Комплексное исследование профиля экспрессии генов в образцах мышц пациентов с амиоплазией и здоровых лиц соответствующего возраста и пола показало, что дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и синтеза митохондриального белка могут играть центральную роль в развитии амиоплазии [64].

На клетках трофобласта JEG-3 исследовано воздействие ZIKV на комплекс механизмов, регулирующих гомеостаз митохондрий. ZIKV опосредует изменения в митохондриальной динамике, митофагии и образовании везикул, содержащих компоненты митохондрий, для ускользания от врожденного иммунного ответа хозяина и облегчения инфицирования [65]. Изучена морфология митохондрий в клетках ретинального пигментного эпителия (РПЭ) зараженных штаммом ZIKV Аргентина INEVN116141; обнаружено нарушение морфодинамики митохондрий с повышенной фрагментацией и потерей их мембранного потенциала [66]. Через 24 часа после заражения ZIKV в нервных стволовых клетках человека и клеточной линии глиобластомы SNB-19 наблюдалась фрагментация митохондрий и нарушение их мембранного потенциала, снижение уровня митофузина-2, модулирующего слияние митохондрий [67]. Тяжесть нарушений коррелировала с количеством вирусных белков в инфицированных клетках. Установлено, что митохондриальные белки являются основными партнерами, взаимодействующими с белком вируса NS1 [68]. При заражении трофобластов ZIKV неструктурный белок ZIKV 4A (NS4A) перемещается в митохондрии, запускает их деление и усиливает их аутолиз, подавляет митохондриально-ассоциированный противовирусный белок. Под влиянием ZIKV митохондрии перекачиваются из здоровых клеток в инфицированные, что обеспечивает ему распространение и выживание при негативных последствиях для клеток - трофобласты с нарушением работы митохондрий меняют способность прикрепляться к плаценте; снижается способность митохондрий производить аденозинтрифосфат (АТФ), увеличивается окислительный стресс с повреждением клеточных структур.

Flaviviridae, в том числе ZIKV, вызывают морфологические изменения не только в митохондриях, но и в эндоплазматической сети, регулируют энергетический метаболизм, иммунный ответ, апоптоз [69]. Апоптоз может быть связан с высвобождением митохондриальной ДНК [70]. Патогенез ZIKV-инфекции может быть обусловлен метаболической дисрегуляцией. С использованием различных штаммов (вирулентные и аттенуированные, у которых в мембранном белке М в отрезке M-F37L фенилаланин заменен на лейцин) исследована метаболическая дисрегуляция процессов хозяина под влиянием ZIKV [71]. Показано, что под действием вирулентных штаммов гликолитическая перестройка приводит к нарушению окислительного фосфорилиро-

вания и митохондриальной дисфункции, запускающих воспаление и апоптоз у патогенных, но не аттенуированных штаммов ZIKV. При этом увеличен уровень активных форм кислорода (АКФ), медиаторов воспаления и апоптоза. ZIKV перенаправляет углерод из гликолитического пути в пентофосфатный, способствуя собственной репликации. Нарушение цикла трикарбоновых кислот является триггером воспаления и апоптоза. Эти результаты демонстрируют нарушение регуляции метаболизма как основу патогенеза ZIKV-инфекции.

На культуре клеток SY5Y показано, что неструктурный белок NS4B ZIKV, участвующий в репликации вируса и помогающий ему ускользнуть от иммунной системы хозяина, при инфицировании локализуется в митохондриях. NS4B активирует проапоптотический белок Вах клеток человека, олигомеризующийся и усиливающий апоптоз. Заражение клеток снижает мембранный потенциал митохондрий [72]. В астроцитах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток апоптоз индуцировал дисбаланс АКФ, дефекты митохондрий, разрывы ДНК [73]. При электронной микроскопии наблюдались разрушенные кристы, о функциональных нарушениях митохондрий свидетельствовало нарушение дыхания, уровень АКФ и разрывы ДНК взаимосвязаны, обнаружен реактивный астроглиоз. Полученные данные могут объяснить пороки развития, наблюдаемые у инфицированных новорожденных.

Ещё одним важным аспектом патогенеза ZIKV, связанным с артрогрипозом, может быть его влияние на процессы адгезии клеток. Нарушение межклеточной адгезии способно вызывать многочисленные заболевания, поскольку, являясь связующим звеном между клеткой и внеклеточным матриксом, она необходима для таких фундаментальных процессов как пролиферация, миграция, дифференцировка. Моноциты после воздействия ZIKV демонстрируют усиление процессов адгезии и трансмиграции [74]. Моноциты могут являться носителями ZIKV распространяя его по нервной системе. Повышенная экспрессия белков адгезии в клетках после воздействия ZIKV, их увеличенная способность к трансмиграции и прикреплению к субстрату коррелирует с высокой скоростью диссеминации ZIKV в церебральные органоиды [75]. ZIKV повышает экспрессию генов, связанных с клеточной адгезией, усиливает кератинизацию эпителиальных клеток тимуса и снижает их пролиферацию, как *in vitro*, так и *in vivo* [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенный прогресс в диагностике и методах лечения артрогрипоза эта патология остается одной из актуальных проблем медицины. Важным аспектом борьбы с артрогрипозом является профилактика болезни и как можно более ранняя клиническая лабораторная диагностика. Фактором, усложняющим данную задачу, является фрагментарная изученность и отсутствие полных данных по этиологии артрогрипоза. Пока не представляется возможным разработать специфические меры профилактики данного тяжелого заболевания. Единственной более или менее эффективной мерой может быть предупреждение ситуаций, при которых возможны акинетические явления у плода во время беременности, и профилактика ВУИ, способ-

ных спровоцировать развитие артрогрипоза, таких как ZIKV, Акабане вирус и других вирусов, воздействующих на нервно-мышечную систему.

Следует уделить внимание исследованиям, помогающим выявить молекулярно-клеточные механизмы развития артрогрипоза, что будет способствовать появлению инновационных подходов к курации заболевания. Изучение факторов, влияющих на развитие плода, и разработка комплексных методов профилактики будут способствовать улучшению исходов при артрогрипозе. Сочетание научных исследований и клинического подхода к лечению могут стать основой для создания новых эффективных методов диагностики и лечения данного заболевания.



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 2-15, 17 - 18, 21 - 23, 25 - 62, 54 - 76 СМ. REFERENCES)

1. Врожденные нарушения. Сайт «ВОЗ». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects> (дата обращения 27 февраля 2023 года)
15. Большакова О.И., Комиссаров А.Е., Жеребятёва О.О. и др. Клиническая лабораторная диагностика и роль инфекций при артрогрипозе: обзор литературы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(10): 612-619. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-10-612-619.
18. Лучанинова В.Н., Рассказова В.Н., Бондарь Г.Н., Иващенко В.П., Колесников В.И., Рассказова М.Е. и др. Клинико-морфологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей с реализованным перинатальным ВИЧ-контактом и оценка эффективности лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009; 4(38): 23-5.
23. Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Вавилова А.И., Хохлова А.П., Козодаева В.И., Шумилов П.В. Врожденная Зика-вирусная инфекция – новая проблема для перинатальной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2025; 24(1): 104-111. DOI: 10.20953/1726-1678-2025-1-104-111
52. Лобзин Ю. В., Бабаченко Ирина Владимировна Болезнь Зика - новая угроза XXI века. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2016; 2(56): 64-72.
53. Об эпидемиологической ситуации, связанной с распространением вируса Зика в мире на 13.02.2017. Сайт rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=7837. (дата обращения: 11.12.2025).
8. Liang, B., Guida, J.P., Costa, M.L., Mysorekar, I.U. Host and viral mechanisms of congenital Zika syndrome. *Virulence*. 2019; 10(1): 768-775. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1656503>
9. Kalampokas, E., Kalampokas, T., Sofoudis, C., Deligeoroglou, E., Botsis, D. Diagnosing Arthrogryposis Multiplex Congenita: a review. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012; 2012: 264918. <https://doi.org/10.5402/2012/264918>
10. Kiefer, J., Hall, J.G. Gene ontology analysis of arthrogryposis (multiple congenital contractures). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019; 181(3): 310-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31733>
11. Dalton P., Clover L., Wallerstein R., Stewart H., Genzel-Boroviczeny O., Dean A., al. Fetal arthrogryposis and maternal serum antibodies. *Neuromuscul. Disord*. 2006; 16: 481-91. doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.015
12. Coelho C.E., Sarmiento M.F., Veiga C.M., Speck-Martins C.E., Safatle H.P., Castro C.V. et al. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Med Genet*. 2000; 95: 297-301.
13. van der Linden V., Filho E.L., Lins O.G., van der Linden A., Aragão Mde F., Brainer-Lima A.M. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016; 9: 354: i3899. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3899>
14. Alvino A. C. M. I., Mello L. R. M., Oliveira J. A. M. M. Association of arthrogryposis in neonates with microcephaly due to Zika virus - a case serie. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2016; 16(1): S83-S88. <https://doi.org/10.1590/1806-9304201600S100007>
15. Bolshakova, O.I., Komissarov, A.E., Zherybyateva, O.O., Mironov A.Yu., Sarantseva S.V. Clinical laboratory diagnostics and the role of infections in arthrogryposis: literature review. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2023; 68(10): 612-619. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-10-612-619. (in Russian)
16. Konstantinidou A., Anninos H., Spanakis N., Kotsiakakis X., Syridou G., Tsakris A. et al. Transplacental infection of Coxsackievirus B3 pathological findings in the fetus. *J. Med. Virol*. 2007; 79(6): 754-7. DOI: 10.1002/jmv.20887
17. Schnabel R. Intrauterine Coxsackie-B-Infektion bei Arthrogryposis multiplex congenita-Syndrom [Intrauterine coxsackie B infection in arthrogryposis multiplex congenita syndrome]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol*. 1981; 65: 311-5 (in German)
18. Luchaninova V.N., Rasskazova V.N., Bondar' G.N., Ivashchenko V.P., Kolesnikov V.I., Rasskazova M.E. i dr. Clinical and morphological characteristics of HIV infection in children with realized perinatal HIV contact and assessment of treatment effectiveness. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 4(38): 23-5. (in Russian)
19. Fraser S.H., O'Keefe R.J., Scurry J.P., Watkins A.M., Drew J.H., Chow C.W. Hydrocephalus ex vacuo and clasp thumb deformity due to congenital cytomegalovirus infection. *J. Paediatr. Child. Health*. 1994; 30(5): 450-2. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1994.tb00701.x.
20. Pike M.G., Applegarth D.A., Dunn H.G., Bamforth S.J., Tingle A.J., Wood B.J. et al. Congenital rubella syndrome associated with calcific epiphyseal stippling and peroxisomal dysfunction. *J. Pediatr*. 1990; 116(1): 88-94. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81651-8.
21. Das Neves Martins F.E., Chiang J.O., Nunes B.T.D., Ribeiro B.F.R., Martins L.C., Casseb L.M.N., et al. Newborns with microcephaly in Brazil and potential vertical transmission of Oropouche virus: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2025; 25(2): 155-65. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00617-0.
22. Ribeiro B.F.R., Barreto A.R.F., Pessoa A., Azevedo R.D.S.D.S., Rodrigues F.F., Borges B.D.C.B., et al. Congenital Oropouche in Humans: Clinical Characterization of a Possible New Teratogenic Syndrome. *Viruses*. 2025; 17(3): 397. <https://doi.org/10.3390/v17030397>
23. Sargsyan E.A., Vorona L.D., Vavilova A.I., Khokhlova A.P., Kozodaeva V.I., Shumilov P.V. Congenital Zika virus infection - a new problem for perinatal medicine. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2025; 24(1): 104-111. DOI: 10.20953/1726-1678-2025-1-104-111 (in Russian)
24. Matos M.A., Nascimento M.A.S.T., Merriman J.W.. Orthopaedic approach to the congenital Zika syndrome. *Int Orthop (SICOT)*. 2021; 45(3): 559-564. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04521-0>
25. Hageman G., Nihom J. Fetuses and infants with Amyoplasia congenita in congenital Zika syndrome: The evidence of a viral cause. A narrative review of 144 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023; 42: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.11.002>
26. Melo A., de Sales Tavares J., de Assis Costa M., de Aguiar R.S., Ma-



REFERENCES

1. Congenital disorders. WHO website. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects> (accessed on February 27, 2023) (in Russian)
2. Hall J.G. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet*. 2014; 57(8): 464-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.008>
3. Fahy M.J., Hall J.G. A retrospective study of pregnancy complications among 828 cases of arthrogryposis. *Genet. Couns.* 1990; 1: 3-11
4. Dieterich K., Kimber E., Hall J.G. Central nervous system involvement in arthrogryposis multiplex congenita: Overview of causes, diagnosis, and care. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019; 181(3): 345-353. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31732>
5. Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *JBJS*. 2009; 91(Suppl 4): 40-6. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281
6. Sells J.M., Jaffe K.M., Hall J.G. Amyoplasia, the most common type of arthrogryposis: the potential for good outcome. *Pediatrics*. 1996; 97(2): 225-31. PMID: 8584382.
7. Valdés-Flores, M., Casas-Avila, L., Hernández-Zamora, E., Kofman, S., Hidalgo-Bravo, A. Characterization of a group unrelated patients with arthrogryposis multiplex congenita. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92(1), 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.04.008>

- linger G., de Oliveira Melo F. et al. Obstetric and perinatal outcomes in cases of congenital Zika syndrome. *Prenat Diagn.* 2020; 40(13): 1732-1740. <https://doi.org/10.1002/pd.5831>
27. Freitas D.A., Souza-Santos R., Carvalho L.M.A., Barros W.B., Neves L.M., Brasil P., et al. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0242367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242367>
28. Melbourne-Chambers R., Palmer P., Brown Y., James-Powell T., Tapper J., Mowatt L., et al. Clinical findings and neurodevelopmental outcome in Jamaican children with suspected congenital Zika syndrome. *Paediatr Int Child Health.* 2025; 45 18-25. <https://doi.org/10.1080/20469047.2025.2454844>
29. De Alencar Ximenes R.A., Miranda-Filho D.B., Brickley E.B., Barreto de Araújo T.V., Montarroyos U.R., Abtibol-Bernardino M.R., et al. Risk of adverse outcomes in offspring with RT-PCR confirmed prenatal Zika virus exposure: An individual participant data meta-analysis of 13 cohorts in the Zika Brazilian Cohorts Consortium. *Lancet Reg Health Am.* 2023; 17: 100395. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100395>
30. Carvalho I.F., Freitas L.C.P., Alencar P.N.B., Lima M.C.F., Cavalcante D.S., Couto J.L.P., et al. Restoration of a malformed primary incisor using digital technology in a pediatric patient with congenital Zika virus syndrome: A case report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2022; 16(1): 76-80. doi:10.34172/joddd.2022.012
31. Contreras-Capetillo S.N., Palma-Baquedano J.R., Valadéz-González N., Manrique-Saide P., Barrera-Pérez H.A.M., Pinto-Escalante D., et al. Case Report: Congenital Arthrogryposis and Unilateral Absences of Distal Arm in Congenital Zika Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 499016. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.499016>
32. Duarte G., Moron A.F., Timerman A., Fernandes C.E., Mariani Neto C., Almeida Filho G.L., et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017; 39(5): 235-248. doi:10.1055/s-0037-1603450
33. Gouveia de Melo A.C.M., van der Linden V., Serpa S.C., Rolim Filho E.L., Lins O.G., Electromyography in Congenital Zika Syndrome. *J Clin Neurophysiol.* 2023; 40(4): 350-354. doi: 10.1097/WNP.0000000000000893.
34. Santos G.P.G., Gouveia M.T.O., Costa R.M.P.G., Santos A.M.R.D., Avelino F.V.S.D. Effects in the development of children exposed to Zika virus in the fetal period: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020; 73(4): e20190883. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0883>
35. Martelli C.M.T., Cortes F., Brandão-Filho S.P., Turchi M.D., Souza W.V., Araújo T.V.B. et al. Clinical spectrum of congenital Zika virus infection in Brazil: Update and issues for research development. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2024; 57:e00301. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0153-2024>
36. Melo A.S., Aguiar R.S., Amorim M.M., Arruda M.B., Melo F.O., Ribeiro S.T., et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016; 73(12): 1407-16. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3720.
37. Chimelli L., Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34(1): 95-99. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3651-3>
38. Martins-Filho P.R., Souza Tavares C.S., Araújo Carvalho A.C., Reis M.C.D.S., Santos H.P.Jr., Santos V.S. Association Between Arthrogryposis and Mortality in Infants With Congenital Zika Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Neurol.* 2020;110: 20-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.05.007.
39. Arrais N.M.R., Maia C.R.S., Jerônimo S.M.B., Neri J.I.C.F., Melo Á.N., Bezerra M.T.A.L., et al. Growth and Survival of a Cohort of Congenital Zika Virus Syndrome Children Born With Microcephaly and Children Who Developed With Microcephaly After Birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2025; 44(5): 465-72. doi: 10.1097/INF.00000000000004706.
40. Gong Z., Gao Y., Han G.Z., Zika Virus: Two or Three Lineages? *Trends Microbiol.* 2016; 24(7): 521-522. doi: 10.1016/j.tim.2016.05.002.
41. Foy B.D., Kobylinski K.C., Chilson Foy J.L., Blitvich B.J., Travassos da Rosa A., Haddow A.D., et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5): 880-2. doi: 10.3201/eid1705.101939.
42. Musso D., Roche C., Robin E., Nhan T., Teissier A., Cao-Lormeau V.M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(2): 359-61. doi: 10.3201/eid2102.141363. Erratum in: *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(3): 552.
43. Song B.H., Yun S.I., Woolley M., Lee Y.M. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol.* 2017; 308: 50-64. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>
44. Wu H., Huang X.Y., Sun M.X., Wang Y., Zhou H.Y., Tian Y., et al. Zika virus targets human trophoblast stem cells and prevents syncytialization in placental trophoblast organoids. *Nat Commun.* 2023; 14(1):5541. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41158-0>
45. Swaminathan S., Schlager R., Lewis J., Hanson K.E., Couturier M.R. Fatal Zika Virus Infection with Secondary Nonsexual Transmission. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1907-1909. doi: 10.1056/NEJMc1610613.
46. Hamel R., Dejarnac O., Wichit S., Ekchariyawat P., Neyret A., Luplertlop N., et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* 2015; 89(17): 8880-96. doi: 10.1128/JVI.00354-15.
47. Gourinat A.C., O'Connor O., Calvez E., Goarant C., Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(1): 84-6. doi: 10.3201/eid2101.140894.
48. Tan J.J.L., Balne P.K., Leo Y.S., Tong L., Ng L.F.P., Agrawal R. Persistence of Zika virus in conjunctival fluid of convalescence patients. *Sci Rep.* 2017; 7(1):11194. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09479-5>
49. Merfeld E., Ben-Avi L., Kennon M., Cervený K.L. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2017; 6(4): e273. <https://doi.org/10.1002/wdev.273>
50. Musso D., Gubler D.J. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29(3): 487-524. doi: 10.1128/CMR.00072-15.
51. Duarte G., Moron A.F., Timerman A., Fernandes C.E., Mariani Neto C., Almeida Filho G.L., et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017; 39(5): 235-48. doi: 10.1055/s-0037-1603450.
52. Lobzin YU. V., Babachenko Irina Vladimirovna Bolezn Zika - novaya ugroza XXI veka. *Meditcina ekstremalnykh situatsij.* 2016. №2 (56). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-zika-novaya-ugroza-xxi-veka> (data obrashcheniya: 11.12.2025). (in Russian)
53. Ob epidemiologicheskoy situatsii, svyazannoy s rasprostraneniem virusa Zika v mire na 13.02.2017. Sajt rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=7837.) (data obrashcheniya: 11.12.2025). (in Russian)
54. Vaziri S., Pour S.H., Akrami-Mohajeri F. Zika virus as an emerging arbovirus of international public health concern. *Osong Public Health Res Perspect.* 2022; 13(5): 341-51. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2022.0101>
55. Da Silva Pone M.V., Moura Pone S., Araujo Zin A., Barros Mendes P.H., Senra Aibe M., Barroso de Aguiar E., et al. Zika virus infection in children: epidemiology and clinical manifestations. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34(1): 63-71. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3635-3>
56. Musso D., Ko A.I., Baud D. Zika Virus Infection - After the Pandemic. *N Engl J Med.* 2019; 381(15): 1444-57. doi: 10.1056/NEJMr1808246
57. Rajaiah P., Gupta B., Mayilsamy M. ZIKA Virus, an Emerging Arbovirus in India: A Glimpse of Global Genetic Lineages. *Microorganisms.* 2025; 13(3): 544. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030544>
58. Deshpande G.R., Sapkal G.N., Salunke A., Gunjkar R., Tadkalkar N., Shinde P., et al. An outbreak of Zika virus in western India in the metropolis of Pune in the monsoon of 2024. *J Infect Public Health.* 2025; 18(5): 102720. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102720>
59. Bernardo-Menezes L.C., Agrelli A., Oliveira A.S.L.E., Moura R.R., Crovella S., Brandão L.A.C. An overview of Zika virus genotypes and their infectivity. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022; 55: e02632022. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0263-2022>
60. Cassiano L.M.G., Coimbra R.S. Impact of Zika virus non-structural protein mutations on hippocampal damage. *Neural Regen Res.* 2025; 20(8): 2307-08. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00493.
61. Masmejan S., Baud D., Musso D., Panchaud A. Zika virus, vaccines, and antiviral strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(6): 471-83. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1483239>
62. Wu Z., He Y., Wang T., Wang M., Cheng A., Chen S. DENV and ZIKV infection: Species specificity and broad cell tropism *Virology*, 2024, 600:110276 <https://doi.org/10.1016/j.virol.2024.110276>
63. Gomes J.A., Wachholz G.E., Boquett J.A., Vianna F.S.L., Schuler-Faccini L., Fraga L.R. Molecular Mechanisms of ZIKV-Induced Teratogenesis: A Systematic Review of Studies in Animal Models. *Mol Neurobiol.* 2023; 60(1): 68-83. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03046-4>

64. Komissarov A.E., Agranovich O.E., Kuchinskaia I.A., Tkacheva I.V.; Bolshakova O.I.; Latypova E.M.; Batkin S.F.; Sarantseva S.V. Transcriptional Changes Associated with Amyoplasia. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26, 124. <https://doi.org/10.3390/ijms26010124>
65. Lee J.K., Shin O.S. Zika virus modulates mitochondrial dynamics, mitophagy, and mitochondria-derived vesicles to facilitate viral replication in trophoblast cells. *Front Immunol.* 2023; 14; 14: 1203645. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203645>
66. García C.C., Vázquez C.A., Giovannoni F., Russo C.A., Cordo S.M., Alaimo A., et al. Cellular Organelles Reorganization During Zika Virus Infection of Human Cells. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1558. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01558>
67. Yang S., Gorshkov K., Lee E.M., Xu M., Cheng Y.S., Sun N., et al. Zika Virus-Induced Neuronal Apoptosis via Increased Mitochondrial Fragmentation. *Front Microbiol.* 2020; 23; 11: 598203. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.598203>
68. Michita R.T., Tran L.B., Bark S.J., Kumar D., Toner S.A., Jose J., et al. Zika virus NS1 drives tunneling nanotube formation for mitochondrial transfer and stealth transmission in trophoblasts. *Nat Commun.* 2025; 16(1): 1803. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56927-2>
69. Freppel W., Roy M., Chatel-Chaix L. Flaviviridae et mitochondries: tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur leur relation sans jamais oser le demander [Flaviviridae and mitochondria: Everything you always wanted to know about their relationship but were afraid to ask]. *Virologie (Montrouge).* 2021; 25(5): 245-62. doi: 10.1684/vir.2021.0920)
70. Newman L.E., Shadel G.S. Mitochondrial DNA Release in Innate Immune Signaling. *Annu Rev Biochem.* 2023; 92: 299-332. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-032620-104401>
71. Yau C., Low J.Z.H., Gan E.S., Kwek S.S., Cui L., Tan H.C., et al. Dysregulated metabolism underpins Zika-virus-infection-associated impairment in fetal development. *Cell Rep.* 2021; 37(11): 110118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110118>
72. Han X., Wang J., Yang Y., Qu S., Wan F., Zhang Z., et al. Zika virus infection induced apoptosis by modulating the recruitment and activation of pro-apoptotic protein Bax. *J. Virol.* 2021; 95(8): e01445-20. <https://doi.org/10.1128/jvi.01445-20>
73. Ledur P.F., Karmirian K., Pedrosa C.D.S.G., Souza L.R.Q., Assis-de-Lemos G., Martins T.M., et al. Zika virus infection leads to mitochondrial failure, oxidative stress and DNA damage in human iPSC-derived astrocytes. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 1218. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57914-x>
74. Partiot E., Brychka D., Gaudin R. Investigating human monocyte adhesion, migration and transmigration and their modulation by Zika virus. *Eur J Cell Biol.* 2024; 103(4): 151453. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2024.151453>
75. Ayala-Nunez N.V., Follain G., Delalande F., Hirschler A., Partiot E., Hale G.L., et al. Zika virus enhances monocyte adhesion and transmigration favoring viral dissemination to neural cells. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 4430. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12408-x>
76. Messias C.V., Loss-Morais G., Carvalho J.B., González M.N., Cunha D.P., Vasconcelos Z., et al. Zika virus targets the human thymic epithelium. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 1378. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58135-y>

реклама

Энимед ЭКОлаб

ИНТИМНОЕ здоровье ДО и ПОСЛЕ

Спрей для наружного
и местного применения



Покупайте
на маркетплейсах

АО "ЭКОлаб"

142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

ЭКОлаб



СИНЕФРИН+ ХРОМ ЭКОлаб

СПОСОБСТВУЕТ
СЖИГАНИЮ ЖИРА,
УМЕНЬШАЕТ АППЕТИТ,
УЛУЧШАЕТ
РАБОТОСПОСОБНОСТЬ
И ЗАЩИЩАЕТ МЫШЕЧНУЮ
ТКАНЬ ДАЖЕ В УСЛОВИЯХ
ДЕФИЦИТА КАЛОРИЙ.



покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ 2025

Громова Г.Г.^{1,2}, Громов А.Ю.³, Баздырева Н.Ю.¹



<https://elibrary.ru/uhvysl>

А БЫЛ ЛИ COVID-19 ПРИЧИНОЙ СМЕРТИ?

¹ Медицинский институт Сургутского государственного университета, 628412, Сургут, Россия;

² БУ Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутская окружная клиническая больница», 628400, Сургут, Россия;

³ ООО «Бюро независимой судебно-медицинской экспертизы «Эталон»», 460014, Оренбург, Россия

Корректная атрибуция причин смерти при COVID-19 требует клинико-морфологического сопоставления и учета роли SARS-CoV-2 как непосредственной причины, коморбидного модификатора течения заболеваний либо незнакового фона.

Цель. Продемонстрировать спектр ролей COVID-19 в танатогенезе на примере трех наблюдений с сопоставлением заключительных клинических и патологоанатомических диагнозов по рубрике «Основное заболевание».

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ трех историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий пациентов ковидного госпиталя (2020 г.), с обязательной гистологической верификацией, ПЦР-исследованием секционного материала (легкие/трахея) и сравнением клинических и посмертных диагнозов в соответствии с клинико-морфологической классификацией причин смерти при COVID-19.

Продемонстрирована роль COVID-19 в развитии фатального исхода.

Ключевые слова: COVID-19; клинико-морфологические маски болезни; диффузное альвеолярное повреждение; полиорганная недостаточность; цитокиновый шторм; дистрофия внутренних органов; причина смерти; патологическая анатомия; аутопсия; танатогенез; коморбидность

Для цитирования: Громова Г.Г., Громов А.Ю., Баздырева Н.Ю. А был ли COVID-19 причиной смерти? *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 231-236.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-231-236>

EDN: UHVYSL

Для корреспонденции: Громова Галина Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Россия, врач нефролог инфекционного отделения БУ Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», e-mail: gmvag@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Поступила 20.10.2025

Принята к печати 11.12.2025

Gromova G.G.^{1,2}, Gromov A.Yu.³, Bazdyreva N.Yu.¹

WAS COVID-19 THE CAUSE OF DEATH?

¹ Medical Institute of Surgut State University, 628412, Surgut, Russia;

² BUKra Khanty-Mansi Autonomous Okrug - Yugra "Surgut District Clinical Hospital", 628400, Surgut, Russia;

³ Independent Forensic Medical Examination Bureau "Etalon", LLC, 460014, Orenburg, Russia

Accurate attribution of causes of death in COVID-19 requires clinical and morphological comparison and consideration of the role of SARS-CoV-2 as a direct cause, a comorbid modifier of the disease course, or an unrelated underlying cause.

The aim of the study - to demonstrate the range of roles of COVID-19 in thanatogenesis using three case reports, comparing the final clinical and pathological diagnoses under the heading "Underlying Disease."

Materials and Methods. A retrospective analysis of three case histories and autopsy reports of patients treated at a COVID-19 hospital (2020) was conducted, with mandatory histological verification, PCR testing of autopsy material (lungs/trachea), and comparison of clinical and postmortem diagnoses in accordance with the clinical and morphological classification of causes of death in COVID-19.

Conclusion. The role of COVID-19 in the development of fatal outcomes is demonstrated.

Key words: COVID-19; clinical and morphological masks of the disease; diffuse alveolar damage; multiple organ failure; cytokine storm; dystrophy of internal organs; cause of death; pathological anatomy; autopsy; thanatogenesis; comorbidity

For citation: Gromova G.G., Gromov A.Yu., Bazdyreva N.Yu. Was COVID-19 the cause of death? *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 231-236 (in Rus.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-231-236>

EDN: UHVYSL

For correspondence: Galina G. Gromova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Multidisciplinary Clinical Training "Surgut State University", nephrologist in the infectious diseases department, e-mail: gmvag@yandex.ru

Information about authors:

Gromova G.G., <https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>;

Gromov A.Yu., <https://orcid.org/0009-0001-2531-2612>;

Bazdyreva N.Yu., <https://orcid.org/0009-0001-5023-1494>.

Funding. The work was performed within the framework of the sectoral program of Rospotrebnadzor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest.

Received 20.10.2025

Accepted 11.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

По данным сайта coronavirus-monitor.ru, на 10 октября 2025 года в России зарегистрировано 23 825 450 случаев заражения коронавирусом, 401 693 человека умерло. В дебюте пандемии новой коронавирусной инфекции медицинские организации работали в чрезвычайной ситуации, оказывая помощь больным с ранее не известной инфекции в полной неопределенности. Адаптации врачей ковидных госпиталей большую помощь оказали «Временные медицинские рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», которые обновляются регулярно до настоящего времени.

Для работы в чрезвычайной ситуации в 2020 год правительством РФ на борьбу с пандемией по данным официальных источников [2] было выделено более 4 трлн рублей.

Для плановой и стабильной работы здравоохранения необходимы достоверная информация о структуре заболеваемости и болезненности населения, анализ тенденций распространения заболеваний. Как известно, эта информация основывается на данных медицинских исследований в медицинских организациях и результатах танатологического исследования. Патологоанатомическое исследование определяет причину смерти, механизм ее наступления, а так же качество оказания медицинской помощи [3]. Научные открытия помогают своевременно диагностировать заболевание, современные лекарственные средства ускоряют выздоровление. Так, академик Тареев Евгений Михайлович в 1962 году впервые применил термин «маски болезней», вернее «кровяные маски туберкулеза». Его ученье было продолжено. Ученые описывали маски различных болезней [4], в том числе COVID-19 [5, 6].

Учитывая наличие масок новой коронавирусной, были предложены клинические рекомендации по танатологическим исследованиям и установлению причин смерти при Covid-19 [7, 8]. В соответствии с предложенными рекомендациями следовало выделять Covid-19 как основную причину смерти, как коморбидное заболевание, не ставшее непосредственной причиной смерти, но осложнившее течение болезни. И наконец, COVID-19 может никак не повлиявшего на исход основного заболевания.

В литературе представлены результаты танатологических исследований новой коронавирусной инфекции, выявлено влияние инфекции на старт и/или прогрессирование заболеваний внутренних органов [3, 6, 9, 10]. Нам было интересно, в соответствии с методическими рекомендациями [7], найти случаи смерти от COVID-19, когда инфекция является: 1. причиной смерти, 2. коморбидной патологией, запуская изменения в организме, приводящие к смерти в период выздоровления от новой коронавирусной инфекции и 3. вообще не оказывает влияние на течение основного заболевания, приведшего к смерти.

Эти случаи позволяют по-новому оценить тяжесть и последствия новой коронавирусной инфекции, заболеваемость которой до настоящее время остается на высоком уровне.

ЦЕЛЬ – продемонстрировать спектр ролей COVID-19 в танатогенезе на примере трех наблюдений с сопостав-

лением заключительных клинических и патологоанатомических диагнозов по рубрике «Основное заболевание».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ трех историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий пациентов ковидного госпиталя (2020 г.), с обязательной гистологической верификацией, ПЦР-исследованием секционного материала (легкие/трахея) и сравнением клинических и посмертных диагнозов в соответствии с клинико-морфологической классификацией причин смерти при COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай №1: Пациент, 65 лет, с терминальной почечной недостаточностью, развившейся из-за врожденного поликистоза почек, с функционирующей (45 мл в мин/1,73 кв.м по CDK-EPI) аллогенной почкой, мультифокальным раком кожи с поражением околоушной области слева, кожи верхней губы слева и кожи правой лопаточной области, T1N0M0, стадия I, 3 клиническая группа (цитологическое исследование – базалиома), артериальной гипертонией 3 степени, риск 4, гормон индуцированной гипергликемией, персистирующей герпес-вирусной инфекцией. В ковидной госпиталь поступил на 9 день остро развившейся инфекции: кашель, лихорадка до фебрильных цифр. При поступлении: состояние средней тяжести, двусторонняя полисегментарная пневмония по данным компьютерной томографии (КТ) КТ-стадия 4, объем поражения 70 %; мазок на SARS-Cov 2 положительный методом ПЦР. Лечение проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [11]. В лечении была изменена базисная иммуносупрессивная терапия: отменен Микофенолат мофетил, увеличена доза глюкокортикостероидов (ГКС), назначен дексаметазон. Введен ингибитор рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6) Сарилумаб (Кевзара) 200 мг. Назначена комбинированная антибактериальная терапия цефалоспорином и цефаперазоном-сульбактамом. Отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика. Однако на 9 день госпитализации (18 день болезни) отмечалось увеличение площади поражения легочной ткани до 88%, ухудшение состояния, нарастание дыхательной недостаточности; в крови увеличение уровня ИЛ-6 до 667 pg/mL, повышение креатинина до 154 Umol/L. Была проведена смена антибиотиков на комбинацию Линезолида и Меропенема, повторно введен Сарилумаб (Кевзара) 200 мг. Из мокроты методом ПЦР выделена ДНК *Pneumocystis carinii*, назначен Ко-тримаксозол. Вирус SARS-Cov 2 из респираторного тракта выделялся весь период болезни. Несмотря на проводимую терапию у больного отмечался 100 % объем поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ); чрезмерный иммунный ответ: нарастание полиорганной недостаточности, сепсис (нарастание ИЛ-6 с максимальным значением 98271 pg/mL, ЛДГ – 160 U/L, ферритин – 722 ug/L, креатинин – 158 Umol/L, при исходном креатинине 134 Umol/L, прокальцитонина – 3,99 ng/mL). На 16 день госпитализации (25 день) болезни констатирована смерть.

По мнению лечащего врача, основной причиной смерти явилась новая коронавирусная инфекция, вы-

званная SARS-Cov 2, крайне тяжелое течение с развитием цитокинового шторма, осложненное сепсисом и полиорганной недостаточностью

При патологоанатомическом исследовании в тканях легких и трахеи обнаружен методом ПЦР генетический материал SARS-CoV-2. В легких присутствуют признаки пневмонита, характерные для новой коронавирусной инфекции: ткань легких диффузно уплотнена, безвоздушна, полнокровна, красного цвета, с выраженным отеком, очаговыми кровоизлияниями, в просвете отдельных артерий и вен обтурирующие тромбы.

При гистологическом исследовании выявлены десквамация альвеолярного эпителия; появление крупных, неправильной формы альвеолоцитов II типа; выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и вен со свежими фибриновыми и организующимися тромбами.

Микробиологическое исследование секционного материала выявило рост *Klebsiella pneumoniae* КОЕ/г 10^3 , *Acinetobacter baumannii* КОЕ/г 10^4 , *Enterococcus faecalis* КОЕ/г 10^4 в легких и *Acinetobacter baumannii* КОЕ/г 10^4 , *Enterococcus faecalis* КОЕ/г 10^4 в селезенке.

Клинический случай №2: пациентка, 65 лет, поступила в ковидный госпиталь с когнитивными нарушениями. Со слов дочери стала неадекватно себя вести, вечером перестала разговаривать. В анамнезе злоупотребление алкоголем с развитием токсической энцефалопатии. Злокачественное образование хвоста поджелудочной железы с прорастанием в ворота селезенки; очаговое образование печени неопределенного характера; цирроз печени, класс С по Child-Pugh, лимфоаденопатия парааортальных лимфоузлов, вторичная тромбоцитопения; хронический вирусный гепатит С, вне фазы репликации; сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%, диабетическая ретинопатия, диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторная форма, доклиническая стадия. Хронический эрозивный гастродуоденит; варикозная болезнь нижних конечностей. От лечения больная отказывалась. При поступлении: состояние было расценено, как тяжелое, когнитивные нарушения по шкале Глазго 13 баллов, иктеричность склер, двусторонняя сегментарная пневмония по данным компьютерной томографии (КТ), объем поражения легких 50 %, SpO_2 – 98 %, мазок на SARS-Cov-2 отрицательный методом ПЦР, в анализе крови лейкоциты – $15,4 \cdot 10^9$ /л (лейкоцитоз), тромбоциты – $84 \cdot 10^9$ /л (тромбоцитопения), в гемостазе легкая гипокоагуляция (МНО 5,1; ПТИ 16 %, АЧТВ 93,9 сек., фибриноген – 5,2 г/л), ликвор не изменен. С подозрением на новую коронавирусную инфекцию была госпитализирована в ковидный госпиталь. Проводилось лечение COVID-19 в соответствии с актуальными на то время временными клиническими рекомендациями [12]. На четвертый день болезни у больной появилась зловонная рвота коричневого цвета. На КТ органов брюшной полости с контрастированием – признаки тонкокишечной непроходимости с задержкой контраста в расширенных петлях тонкой кишки до 43 часов, объемные образования печени и поджелудочной железы, цирроз печени, кисты почек и асцит. На повторном КТ пневмония расценена, как параконкротная пневмония (неравномерное снижение пневматизации за счет

разнокалиберных очагов и фокусов инфильтрации). Повторные исследования (мазок на SARS-Cov-2 методом ПЦР) оставались отрицательными. Консультация хирурга – было принято решение об оперативном вмешательстве по экстренным показаниям. В раннем послеоперационном периоде констатирована смерть. Причиной смерти по мнению врачей явилось: рак хвоста поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома данные прижизненной биопсии) с прорастанием чревного ствола, селезеночной вены. Метастазы рака в легкие, печень, тонкую кишку, большой сальник, брыжейку кишечника, парапанкреатические лимфоузлы, лимфатический узел ворот селезенки (pT4N1M1).

Крупноузловой цирроз печени смешанной этиологии. Синдром портальной гипертензии.

Осложнения: двусторонняя параконкротная очаговая серозная пневмония. Тяжелая дистрофия внутренних органов. Интермиттирующая тонкокишечная непроходимость. Вторичная тромбоцитопения. Отек легких. Сахарный диабет 2 типа: дистрофия, склероз поджелудочной железы диабетическая макро- и микроангиопатия.

Патологоанатомическое исследование подтвердило, что причиной смерти стал осложненный рак хвоста поджелудочной железы:

При танатологическом исследовании: печень с крупнобугристой поверхностью; на разрезах «узлы-регенераты». Структура поджелудочной железы в области хвоста и тела нарушена за счет образования деревянистой плотности, распространяющееся в забрюшинной жировой клетчатке, в области ворот селезенки и вокруг чревного ствола. Гистологическое исследование: выявило в печени выраженный перилобулярный склероз между ложными дольками. В поджелудочной железе сливающиеся очаги низкодифференцированной опухолевой ткани, формирующие тубулоподобные структуры. ПЦР-исследование секционного материала обнаружило генетический материал SARS-CoV-2 в легких.

Клинический случай №3: Пациентка, 64 лет, поступила в ковидный госпиталь на 7 день болезни с жалобами на фебрильную лихорадку, выраженную слабость, тошноту. Лечилась дома симптоматическими средствами. В анамнезе: острый инфаркт миокарда, стентирование коронарных сосудов, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка, резекция тела желудка, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия 3 степени, ожирение 3 степени. При поступлении: состояние средней тяжести, умеренный синдром интоксикации, субфебрилитет, по данным компьютерной томографии двусторонняя сегментарная пневмония, объем поражения легких 28 %; SpO_2 – 98%; мазок на SARS-Cov-2 положительный методом ПЦР; в анализе крови ускоренное СОЭ до 50 мм/ч, С-реактивный белок 27,7 mg/L. При поступлении диагностирована инфекция мочевых путей. Лечение проводилось в соответствии с временными клиническими рекомендациями [13], дополнительно с первого дня госпитализации назначен левофлоксацин.

На фоне проводимой терапии сохранялся субфебрилитет. На 11 день болезни (4 день госпитализации) состояние больной ухудшилось: выросла дыхательная

недостаточность SpO_2 снизилось до 89 %, на КТ объем поражения легких увеличился до 88 %, в общем анализе крови увеличилось количество лейкоцитов – $10,3 \cdot 10^9/\text{л}$, появился нейтрофильный сдвиг влево (палочкоядерные – 37%). В лечение был добавлен ингибитор янус-киназы – барицитиниб и дексаметазон, усилена антибактериальная терапия (назначен эртапенем, фосфомицин) больная переведена в реанимационное отделение на неинвазивную, а затем инвазивную ИВЛ. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: SpO_2 – 96% на ИВЛ, лейкоциты снизились до $4,8 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – до 2 %, С реактивный белок снизился со 117,2 mg/L до 29,3 mg/L. На 16 день болезни (9 день госпитализации) состояние больной ухудшилось: снизилась SpO_2 до 92 % на ИВЛ, на следующий день до 75 %. На бронхоскопии слизистая трахеи отечная с участками гиперемии и очагами фибриновых наложений, с повышенной контактной кровоточивостью. Слизистая бронхов отечная гиперемирована, очагово покрыта фибрином. В просвете слизь с тромбами черного цвета и сухие корочки. В анализе крови лейкоцитоз, вновь появился нейтрофильный сдвиг влево. В лечение проведена смена антибиотиков на имипенем и фосфомицин. Мазок на SARS-CoV-2 отрицательный методом ПЦР с 17 дня болезни (10 день госпитализации). Не смотря на проводимую терапию состояние больной ухудшалось: развились фибрилляция предсердий, острая почечная недостаточность, гипофибриногенемия, нарастали гематологические маркеры сепсиса.

На 21 день болезни (14 день госпитализации) была констатирована смерть.

Патологоанатомическое исследование: полости сердца расширены, содержат жидкую темно-багровую кровь. Толщина стенки ЛЖ 1,6 см, толщина МЖП 1,4 см. На разрезах передней стенки ЛЖ участок миокарда белесоватого цвета. Венечные артерии сужены до 30 %, за счет плотных атеросклеротических бляшек, в стадиях липофиброза, кальциноза, площадь поражения около 50 %. Фрагменты легких, помещенные в раствор фиксатора, тонут. Гистологическое исследование: в легких фокусы эмфизематозно расширенных альвеол, чередующиеся с альвеолами в состоянии диспнеи. В просвете большей части альвеол – массы фибрина, слущенные альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет отека, расширенных капилляров, переполненных эритроцитами. В сердце неравномерное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Отек стромы. Фокусы фрагментированных кардиомиоцитов, чередующихся с прослойками соединительной ткани. ПЦР-исследование секционного материала не обнаружило генетический материал SARS-CoV-2 в легких и трахее.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье наглядно демонстрируется, используя классификацию О.В. Зайратьянца [14], три различные роли COVID-19 в танатогенезе (процессе наступления смерти):

Случай №1: COVID-19 – непосредственная причина смерти. **Случай №2:** COVID-19 – случайная находка, не оказавшая влияния на исход. **Случай №3:** COVID-19 – значимое коморбидное заболевание, существенно по-

вливавшее на течение и исход основной болезни.

Клинический случай №1

Клиническое заключение: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложненная сепсисом и полиорганной недостаточностью.

Данные аутопсии: Морфологическая картина диффузного альвеолярного повреждения (классическое для тяжелого COVID-19), тромбозы сосудов легких, ПЦР-подтверждение наличия SARS-CoV-2 в легочной ткани.

Причина смерти: COVID-19 является непосредственной и основной причиной смерти. Инфекция вызвала массивное поражение легких (100 % по КТ), что привело к дыхательной недостаточности [16], цитокиновому шторму (уровень ИЛ-6 > 98 000 pg/mL) и полиорганной недостаточности. Множественные фоновые заболевания (рак, почечная недостаточность) отягощали течение, но первопричиной был COVID-19.

Клинический случай №2.

Клиническое заключение: Осложненный рак хвоста поджелудочной железы с метастазами и печеночно-клеточная недостаточность.

Данные аутопсии: Морфологическая картина соответствует распространенному онкологическому процессу и циррозу печени. Хотя ПЦР и обнаружил РНК вируса в легких, гистологически признаков характерного для COVID-19 повреждения легких (диффузного альвеолярного повреждения) не было. Пневмония была расценена как параканкрозная (связанная с раком), а не вирусная.

Причина смерти: Распространенный рак и декомпенсированный цирроз печени. COVID-19 в данном случае был латентной инфекцией ("маска"), которая не оказала существенного влияния на течение основного смертельного заболевания. Его наличие было случайной находкой.

Клинический случай №3.

Это самый сложный и дискуссионный случай, который ярко иллюстрирует концепцию "масок" и опосредованного влияния COVID-19. Умер ли пациент непосредственно от COVID-19? Нет, напрямую. Был ли COVID-19 критически важным звеном в цепи событий, приведших к смерти? Да, абсолютно.

Последовательность событий и роль COVID-19:

1. Запуск процесса: Пациентка поступила с подтвержденным ПЦР COVID-19 и двусторонней пневмонией (поражение 28 %). То есть инфекция SARS-CoV-2 была первичным событием, которое запустило весь последующий патологический каскад.

2. Повреждение легких и иммунной системы: Вирус вызвал повреждение легких (даже после его элиминации) и, что крайне важно, нарушил работу местного и общего иммунитета. Это привело к: снижению мукоцилиарного клиренса (защитного механизма дыхательных путей), создало "входные ворота" для бактерий.

3. Развитие суперинфекции: на фоне ослабленного вирусом иммунитета развилась тяжелейшая вторичная бактериальная пневмония (возбудители: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*), которая и стала непосредственной морфологической причиной смерти. Пневмония стала тотальной (поражение 88 %), потребовала ИВЛ и привела к сепсису.

4. Декомпенсация фоновых заболеваний: Системное воспаление и сепсис ("цитокиновый шторм", о чем

говорит высокий уровень СРБ и др.) катастрофически обострили имеющиеся хронические болезни: запустили пароксизм фибрилляции предсердий, вызвали острую почечную недостаточность, усугубили течение ишемической болезни сердца.

Данные аутопсии, подтверждающие этот вывод:

ПЦР-исследование: на момент смерти РНК SARS-CoV-2 в легких и трахее уже не обнаруживалась. Это означает, что пациентка к тому моменту уже поборолa вирусную инфекцию.

Гистология легких: Обнаружены признаки бактериальной пневмонии (массы фибрина в альвеолах, нейтрофильная инфильтрация), но отсутствовали ключевые признаки вирусного повреждения (диффузное альвеолярное повреждение с гиалиновыми мембранами, характерные изменения альвеолоцитов II типа).

Гистология сердца: Обнаружены изменения, связанные с хронической ишемией и острой нагрузкой на фоне сепсиса.

Итоговый вывод по случаю №3: Причиной смерти стала полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне тотальной бактериальной пневмонии и сепсиса, которые, в свою очередь, были прямым следствием перенесенной инфекции COVID-19. COVID-19 выступил не прямой причиной, а пусковым механизмом (триггером), который инициировал фатальную цепь событий у пациентки из группы высокого риска (пожилой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания). Без первоначального вирусного повреждения с большой долей вероятности эта тяжелая бактериальная суперинфекция не развивалась бы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в заключении статьи авторы абсолютно правомерно относят этот случай к категории: «Случаи смерти, в которых COVID-19 не стал основной их причиной, но, являясь коморбидным заболеванием, оказал существенное влияние на течение основного заболевания и развитие его смертельных осложнений».



ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Официальный сайт [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: minzdrav.gov.ru.
2. Счетная палата Российской Федерации: Аудит [Электронный ресурс].
3. Красненкова С.Ф., Зайратьянц О.В., Мидибер К.Ю. Патология печени при COVID-19. *Архив патологии*. 2025; 1: 53-59.
4. Кобулашвили М. Г., Севостьянова Т. А. «МАСКИ» туберкулеза: Лекция для врачей общего профиля и фтизиатров с клинической демонстрацией. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020; 1: 53-60.
5. Лобзина Ю.В., Финогеева Ю.П., Винакмен Ю.А., Захаренко С.М., Ускова А.Н. Маски инфекционных болезней. Санкт-Петербург, 2002.
6. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Кебина А.Л. Клинические маски COVID-19: клинико-морфологические сопоставления. *Терапия*. 2020; 7: 102-112.
7. Методические рекомендации «Особенности проведения патолого-анатомических вскрытий при COVID-19» – документ, содержащий специфические указания по проведению вскрытий пациентов, умерших от COVID-19 или с подозрением на это заболевание.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении Порядка про-

ведения патолого-анатомических исследований».

9. Вялов С. С., Гилук А. В. Поражение печени и желчевыводящих путей, индуцированное коронавирусом SARS-CoV-2. *Терапия*. 2022; 6: 140-150.
10. Ахментаева Д. А., Капсултанова Д. А., Лисовенко О. И. Влияние перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 на тяжесть течения ишемической болезни сердца и риск развития острого инфаркта миокарда. *Вестник КазНМУ*. 2022; 1: 121-128.
11. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 9 (26.10.2020)
12. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020).
13. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).
14. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М. Патологическая анатомия COVID-19; Атлас. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020.
15. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 10 (08.02.2021).
16. Родионов В. Э., Авдальян А. М., Коновалов Д. М. Особенности клеточного состава воспалительного инфильтрата в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких при COVID-19. *Архив патологии*. 2022; 3: 5-13.



REFERENCES

1. Ministry of Health of the Russian Federation: Official Website [Electronic resource]. Available at: minzdrav.gov.ru.
2. Accounts Chamber of the Russian Federation: Audit [Electronic resource]. 3. Krasnenkova S.F., Zayratyants O.V., Midiber K.Yu. Liver Pathology in COVID-19. *Arkhir patologii*. 2025; 1: 53-59. (inRussian)
3. Krasnenkova S.F., Zayrat'yants O.V., Midiber K.Yu. K.Yu. Liver pathology in COVID-19. *Arkhir patologii*. 2025; 1: 53-59. (inRussian)
4. Kobulashvili M.G., Sevastyanova T.A. "MASKS" of tuberculosis: A Lecture for General Practitioners and Phthisiatricians with Clinical Demonstration. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya. Terapiya*. 2020; 1: 53-60. (inRussian)
5. Lobzina Yu.V., Finogeeva Yu.P., Vinakmen Yu.A., Zakharenko S.M., Uskova A.N. Infectious Disease Masks. St. Petersburg, 2002. (inRussian)
6. Vertkin A.L., Zayratyants O.V., Kebina A.L. Clinical Masks for COVID-19: Clinical and Morphological Comparisons. *Terapiya*. 2020; 7: 102-112. (inRussian)
7. Methodological Recommendations "Features of Conducting Post-Mortem Examinations in Cases of COVID-19." [Electronic resource]. Available at: [insert link].
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 21, 2020, No. 1166n "On Approval of the Procedure for Conducting Pathological and Anatomical Studies."
9. Vyalov S.S., Gilyuk A.V. Liver and Biliary Tract Damage Induced by SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. *Terapiya*. 2022; 6: 140-150. (inRussian)
10. Akhmentaeva D.A., Capsultanova D.A., Lisovenko O.I. The Impact of Previous COVID-19 Infection on the Severity of Ischemic Heart Disease and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *Vestnik KazNMU*. 2022; 1: 121-128. (inRussian)
11. Temporary Methodological Recommendations for Prevention, Diagnosis, and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020)
12. Temporary Methodological Recommendations for Prevention, Diagnosis, and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020).
13. Temporary Methodological Recommendations for Prevention, Diagnosis, and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021).
14. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Mikhalyova L.M. Pathological Anatomy of COVID-19; Atlas. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2020. (inRussian)
15. Interim guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of novel

- coronavirus infection (COVID-19). Version 10 10 (February 8, 2021).
16. Rodionov V. E., Avdalyan A. M., Konovalov D. M. Features of the cellular composition of the inflammatory infiltrate in different phases of diffuse alveolar lung damage in COVID-19. Archives of Pathology. Arkhiv patologii. 2022; 3: 5-13. (inRussian)

КОЛАБ
красота и здоровье

РЕКЛАМА

ВИТАМИН С ДЕТСКИЙ

С 1,5 ЛЕТ ЭКОЛАБ

- ✓ Укрепляет иммунитет в детском саду и школе
- ✓ Восстанавливает иммунитет после простуды
- ✓ Усиливает барьерные функции организма в сезон простуд
- ✓ Укрепляет иммунитет ребенка в период активного роста

Покупайте на маркетплейсах



ВИТАМИН С
ДЕТСКИЙ
С 1,5 ЛЕТ ЭКОЛАБ

20 мл

ЭКОЛАБ

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ВЕНЛАБ ЭКОЛАБ

- ✓ улучшение венозного кровотока, уменьшая застой крови в венах
- ✓ повышение прочности сосудистой стенки
- ✓ нормализация оттока лимфы



покупайте
на маркетплейсах

АО «ЭКОлаб»

142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

Распространяется на территории РФ

БАД. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Зарипова А.З.¹, Исаева Г.Ш.^{1,2}, Баязитова Л.Т.^{1,2}, Цибульская Э.Ф.³,
Сенек С.А.³, Зиятдинов А.И.³, Султанова Е.Б.⁴



<https://elibrary.ru/wwfzlv>

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОКОККОВЫЕ ПНЕВМОНИИ И БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВО *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, 420012, Казань, Россия;

² ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора Российской Федерации, 420015, Казань, Россия;

³ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», 420138, Казань, Россия;

⁴ ГАУЗ «Камский детский медицинский центр» МЗ РТ, 423812, Набережные Челны, Россия

Цель: изучение эпидемиологических особенностей внебольничных пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у детей дошкольного возраста

Материалы и методы. Ретроспективная оценка среднегодовой заболеваемости пневмококковыми пневмониями в Республике Татарстан в 2012–2021 гг. проведена на основе данных формы 2 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel (V.2010). Для исследования микробиоты верхних дыхательных путей было проведено бактериологическое исследование биоматериала, отобранного от 560 детей и подростков, госпитализированных с диагнозами «внебольничная пневмония». Для определения частоты бактерионосительства *S.pneumoniae* в возрастной категории до 6 лет, были обследованы дети ($n = 223$), обратившиеся в многопрофильный стационар РТ с симптомами острой респираторной инфекции. Было проведено серотипирование выделенных изолятов *S.pneumoniae*.

Результаты. Анализ полученных данных выявил статистически значимую тенденцию к увеличению показателей заболеваемости пневмококковыми пневмониями (ПП), темп роста составил 132,6 % и темп прироста – 24,6 % с выраженной осенне-зимней сезонностью. Сравнительный анализ показателей заболеваемости за 2012 и 2021 гг. показал, что изменения экстенсивного показателя ($p < 0,05$) были обнаружены в группе детей в возрасте 0–6 лет: отмечено увеличение доли лиц с 2,15 % до 15,7 %. При изучении микробиоты дыхательных путей у детей и подростков с внебольничными пневмониями выявлена колонизация респираторными патобионтами, преимущественно представленными грамположительными кокками (*S.aureus*, *S.haemolyticus*, *S.pneumoniae*) и в меньшей степени грамотрицательными палочками (*H.influenzae*, *K.pneumoniae*). У детей младшего возраста микробиота дыхательных путей отличается большим видовым разнообразием и представлена преимущественно микроорганизмами IV группы патогенности, относящейся к грамотрицательной микрофлоре, что может явиться фактором риска развития осложнения, в том числе осложненного течения основного заболевания.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии; пневмококковая инфекция; *Streptococcus pneumoniae*

Для цитирования: Зарипова А.З., Исаева Г.Ш., Баязитова Л.Т., Цибульская Э.Ф., Сенек С.А., Зиятдинов А.И., Султанова Е.Б. Внебольничные пневмококковые пневмонии и бактерионосительство *Streptococcus pneumoniae* у детей дошкольного возраста. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 237–243.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-237-243>

EDN: WWFZLV

Для корреспонденции: Зарипова Альбина Зуфаровна, ассистент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» 420012, г. Казань, Бутлерова, 49, e-mail: albina.fahrislamova@yandex.ru

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (протокол №1 от 12.03.2020г.). Законные представители (родители) несовершеннолетних пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Поступила 11.10.2025
Принята к печати 20.11.2025

Zaripova A.Z.¹, Isaeva G.Sh.^{1,2}, Bayazitova L.T.^{1,2}, Cibulska E.F.³, Senek S.A.³, Ziatdinov A.I.³, Sultanova E.B.⁴

THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA AND THE BACTERIAL CARRIAGE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN PRESCHOOL CHILDREN

¹ Kazan State Medical University Russian Federation, 420012, Kazan, Russia;

² Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 420015, Kazan, Russia;

³ Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 420138, Kazan, Russia;

⁴ Kamsky Children's Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 423812, Republic of Tatarstan, Naberezhnye Chelny, Russia

Objective: the study the epidemiological features of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in pre-school children.

Material and methods. A retrospective analysis of the dynamics of annual incidence rates of pneumococcal pneumonia (PP) in the Republic of Tatarstan in 2012–2021 was carried out. Statistical data processing was carried out using Microsoft Office Excel 2010 programs. To study the microbiota of the upper respiratory tract, a bacteriological study was conducted, of biomaterial obtained from 560 children hospitalized with diagnoses of community-acquired pneumonia. For the screen the frequency of *S.pneumoniae* bacterial carriage in the group of patients under 6 years of age, the children ($n = 223$) who applied to the hospital with symptoms of acute respiratory infection were examined.

Results. There was a tendency to an increase in the incidence of PP with a growth rate of 132.6 % and a growth rate of 24.6 % ($p < 0.05$) with pronounced autumn-winter seasonality. When comparing the indicators of 2012 and 2021 for each age group, statistically significant changes in the extensive indicator were found in children 0–6 years old: the proportion of people 0–6 years old in 10 years increased from 2.15 % in 2012 to 15.7 % in 2021. The study of the microbiota of the respiratory tract in children and adolescents with community-acquired pneumonia revealed colonization by respiratory pathobionts, mainly represented by gram-positive cocci (*S.aureus*, *S.haemolyticus*, *S.pneumoniae*) and to a lesser extent by gram-negative rods (*H.influenzae*, *K.pneumoniae*).

In young children, the respiratory microbiota is characterized by a large species diversity and is represented in the majority by gram-negative conditionally pathogenic microbiota, which is an additional risk factor for complications of the course of community-acquired pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia; pneumococcal infection; *Streptococcus pneumoniae*

For citation: Zaripova A.Z., Isaeva G.Sh., Bayazitova L.T., Cybulskaya E.F., Senek S.A., Ziatdinov A.I., Sultanova E.B., Karpova I.A. The community-acquired pneumococcal pneumonia and the bacterial carriage of *Streptococcus pneumoniae* in preschool children. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases). 2025; 30; 4: 237–243. (in Rus.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-237-243>

EDN: WWFZLV

For correspondence: Albina Z. Zaripova, Assistant of the Department of Microbiology named after Academician V.M. Aristovsky Kazan State Medical University 420012, Kazan, Butlerova, 49; Head of the Personnel Department of the Federal Medical Institution "Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan)" 420061, Kazan, Sechenova Str., 13A, e-mail: albina.fahrislamova@yandex.ru

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local ethics committee of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology (protocol № 1. 12.03.2020). Legal representatives (parents) of children's patients signed an informed consent to participate in the study.

Funding. No funding support has been provided for this work.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest.

Information about authors:

Zaripova A.Z., <https://orcid.org/0000-0001-6790-0538>;

Isaeva G.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>;

Bayazitova L.T., <https://orcid.org/0000-0002-2142-7682>;

Cybulskaya E.F., <https://orcid.org/0009-0002-0777-7149>;

Senek S.A., <https://orcid.org/0000-0003-3822-4600>;

Ziatdinov A.I., <https://orcid.org/0000-0001-8029-6515>;

Sultanova E.B., <https://orcid.org/0009-0005-5550-2758>.

Received 11.10.2025

Accepted 20.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничные пневмонии (ВП) – это мультифакториальное заболевание, занимающее одно из ведущих мест в структуре заболевания как взрослого, так и детского населения. В Российской Федерации с начала введения государственной регистрации ВП средний многолетний показатель заболеваемости составлял 349,8 на 100 000 населения. В период 2011–2019 гг. заболеваемость ВП сохранялась на уровне 300–400 случаев на 100 тысяч населения с небольшой тенденцией к росту (около 20 % с 2015 года). В период пандемии COVID-19 в большинстве стран мира, в том числе в Российской Федерации отмечался рост заболеваемости внебольничными пневмониями. Согласно формы Федерального статистического наблюдения Роспотребнадзора №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (форма №2), в 2021 г. показатель заболеваемости ВП составил 1 148,4 на 100 тыс. населения, что в сравнении со среднемноголетними показателями (392,0 на 100 тыс. населения) выше в 2,9 раза, в 2020 г. – 1 856,2 на 100 тыс. населения, что выше в 4,7 раз.

Отмечено увеличение показателей заболеваемости пневмониями вирусной этиологии, так среднемного-

летний уровень заболеваемости составил 265,1 на 100 тыс. населения, тогда как в 2020 году – 783,1 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре ВП более 90% всех случаев ВП регистрируется у взрослых, а среди детей наибольшая заболеваемость ВП в РФ регистрировалась в возрастной группе до шести лет, достигая максимума в возрасте 1–2 года (1 337,5 на 100 тыс. населения в возрасте 1–2 года) [1].

До пандемии COVID-19 среди расшифрованных случаев ВП в РФ преобладали бактериальные патогены (31,3 %), из них на долю пневмококковых пневмоний (ПП) приходилось около 1,4 %, ВП вирусной природы составляли 1,5 %, большая часть оставалась неустановленной этиологии – 63 %. В период 2020–21 гг. структура расшифрованных случаев изменилась в сторону увеличения удельного веса вирусных пневмоний до 23 % за счет циркуляции преимущественно вирусом SARS-CoV-2, доля бактериальных пневмоний уменьшилась до 11 %, при этом пневмококковые пневмонии составили 1 %, а удельный вес нерасшифрованных случаев сохранился на прежнем уровне – 65 %) [1].

Потенциальными возбудителями внебольничных пневмоний (ВП) являются более 100 видов различных

микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейшие [2]. Вместе с тем, этиологическим факторам развития заболевания являются преимущественно многокомпонентные ассоциации микроорганизмов, состоящие из 2–6 компонентов. По данным Чучалина А.Г. и соавт. (2019 г.), *Streptococcus pneumoniae* является доминирующим в этиологии развития пневмоний, так, на долю ПП приходится 50 – 80 % случаев заболеваний у населения большинства возрастных групп [3]. Как известно, развитию пневмококковой пневмонии предшествует колонизация носоглотки *S.pneumoniae*, при этом дети дошкольного возраста рассматриваются в качестве основного резервуара возбудителя относятся к группе повышенного риска ПП, а также являются источниками инфекции для взрослых, особенно для лиц старшей возрастной категории [3]. Таким образом, выявление эпидемиологических закономерностей распространения ПП и бактерионосительства у детей дошкольного возраста с учетом региональных особенностей может стать основой для дальнейшего совершенствования эпидемиологического надзора за ПП.

Цель исследования: провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости пневмококковыми пневмониями за период 2012–2021 гг. и оценить уровни бактерионосительства *S.pneumoniae* среди детей дошкольного возраста в Республике Татарстан в 2021–2022 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведён ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ПП среди населения Республики Татарстан за период 2012–2021 гг. с использованием сведений о зарегистрированных случаях заболевания пневмонии пневмококковой этиологии из данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан»; формы №2 и официальных данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан.

Показатель заболеваемости ПП рассчитан с учетом фактического количества населения Республики Татарстан по данным Росстата, в том числе по возрасту и полу с учетом численности на 100 тысяч населения Республики Татарстан (РТ). Линия тренда многолетней динамики инцидентности определена методом наименьших квадратов. Многолетнюю динамику заболеваемости оценивали при помощи полиномиальной тенденции, с учетом значения коэффициента детерминации (R^2), приближенного к 1. Анализ показателей заболеваемости в динамике проведен с использованием показателей темпа роста (Тр) и темпа прироста (Тпр). Сезонность заболеваемости ПП описана на основе данных среднемноголетних показателей за каждый месяц года ($\%_{0000}$), и показателя круглогодичной заболеваемости. Характеристика сезонности ПП описана по данным индекса сезонности, рассчитанного как отношение среднемноголетней за каждый месяц к среднемноголетней за весь период наблюдения.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office (Microsoft Excel 2010).

Для исследования микробиоты верхних дыхательных путей было проведено бактериологическое исследование биоматериала, отобранного от 560 детей и

подростков 0–17 лет в соответствии с известными методами микробиологии. Первичный посев проводился на питательные среды: желточно-солевой агар, кровяной агар, шоколадный агар, среда Эндо, идентификация микроорганизмов проведена по культуральным, морфологическим, биохимическим и серологическим свойствам.¹⁻²

Для скрининга частоты бактерионосительства *S.pneumoniae* у детей в возрасте до 6 лет ($n = 223$), обратившихся в многопрофильный стационар РТ с симптомами острой респираторной инфекции, в приемном покое до начала антибиотикотерапии, был проведен отбор мазков из носоглотки. Материал высевали на колумбийский агар с добавлением 5 % крови. Посевы инкубировали в CO_2 – инкубаторе 24 часа. Фенотипическую идентификацию *S.pneumoniae* проводили на основании изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств.^{1,2}

Для дифференциальной диагностики использовали оптохиновый тест; лизис в присутствии солей желчи. Серотипирование выделенных изолятов проводили с использованием общепринятых методик [4]. В целях детекции вируса SARS-Cov-2 у всех обследованных детей проводили исследование мазков из носоглотки методом ПЦР в реальном времени с применением набора Ампли-Сенс® COVID-19-FL (ФБУН ЦНИИЭ, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.^{3,4}

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что учет случаев заболеваний внебольничными пневмониями в Республике Татарстан ведется с 2012 года. В среднем по Республике Татарстан в год (до 2019 года) регистрируется от 12 до 20 тысяч случаев заболеваний ВП в год. В период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) отмечено увеличение числа случаев заболеваний ВП в 4 раза среди взрослых (в 2021 году зарегистрировано 84 325 случаев). Максимальные значения уровня заболеваемости ВП отмечались в 2020 году, при этом уровень заболеваемости ВП в РТ незначительно отличался от среднефедеративных значений (рис.1).

Сравнение показателей заболеваемости ПП населения РТ за отчетный период выявило увеличение показателей в 3,3 раза с 2012 г. к 2020–2021 гг. ($Tr = 132,6 \%$ и $Tpr = 24,6 \%$ ($p < 0,05$)) (рис.2).

Показатель среднемноголетней заболеваемости ПП составил $0,82 \%_{0000}$, при этом наиболее высокие показатели отмечены в ноябре ($2,19 \%_{0000}$), наиболее низкие - в августе ($0,24 \%_{0000}$). Сезонный подъем заболеваемости

¹ Методические рекомендации МР 4.2.0114-16. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. (Утв. и введены в действие Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 октября 2016 г.)

² Методические указания МУ 3.1.2/4.2.3973-23 "Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 28 декабря 2023 г.)

³ Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11" (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.)

⁴ Методические рекомендации МР 3.1.2.0304-22 "Лабораторная диагностика острых респираторных инфекций, в том числе гриппа и COVID-19 в условиях их смешанной циркуляции" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 7 декабря 2022 г.)

исходя их данных, представленных в рисунке 3, наблюдается в ноябре, декабре, январе, феврале (рис.3). Таким образом, для ПП выявлена характерная осенне-зимняя сезонность, как и для большинства инфекций с воздушно-капельным путем передачи.

В возрастной структуре заболевших ВП преобладает взрослое население. Доля детей в возрастной группе от 0 до 6 лет составляет 8,92 % (рис.4).

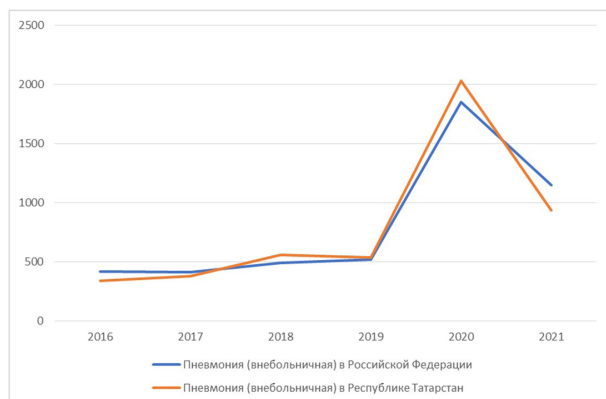


Рис. 1. Заболеваемость ВП в РТ и РФ в 2016-2021 гг.

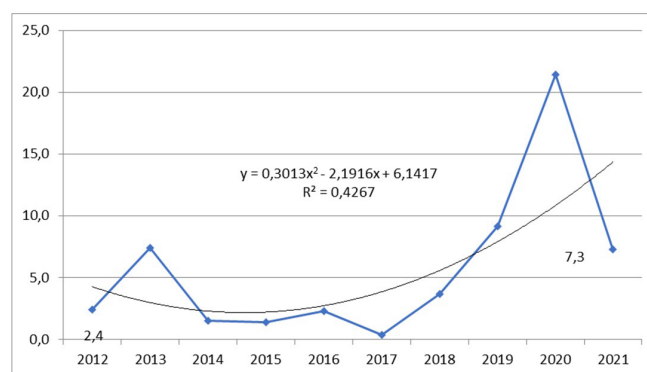


Рис.2. Многолетняя динамика инцидентности пневмококковой пневмонии в РТ за 2012–2021

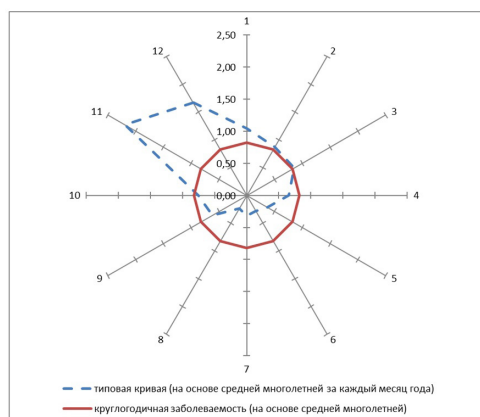


Рис.3. График внутригодовой динамики заболеваемости пневмококковой пневмонии среди возрастной группы от 0 до 60 лет за период 2012-2021 гг.

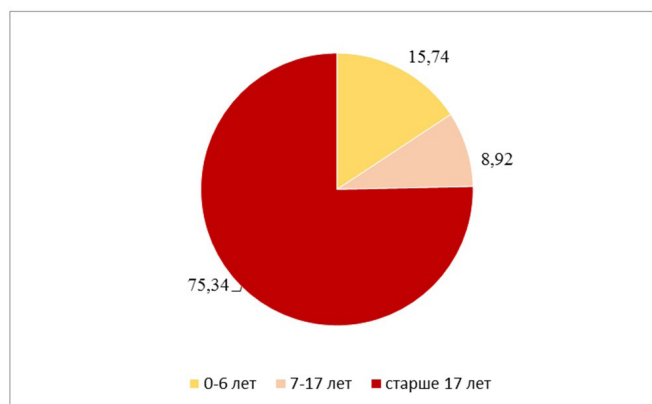


Рис.4. Структура заболеваемости пневмококковой пневмонией по возрасту за 2012-2021 гг. (суммарная)

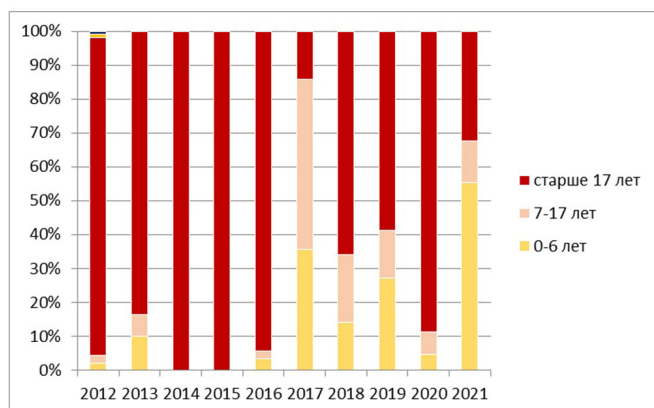


Рис. 5. Структура заболеваемости пневмококковой пневмонией по возрасту за 2012-2021 гг. (суммарная)

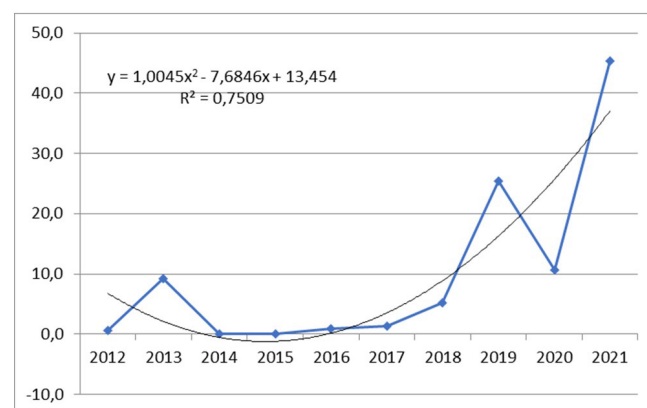


Рис.6. Многолетняя динамика заболеваемости пневмококковой пневмонией в возрасте от 0 до 6 лет в РТ за 2012-2021 гг. (на 100 тысяч населения соответствующему возрасту)

ВП в год. В период пандемии COVID-19 отмечалось снижение случаев заболеваний до 1594 случаев, что, вероятно, связано с введением санитарно-противоэпидемических мероприятий в детских дошкольных учреждениях. Вместе с тем, отмечено увеличение показателей заболеваемости ПП среди детей дошкольного возраста в 5,5 раза к 2021 году относительно исходного периода (2012 год). Установлена тенденция к росту показателей заболеваемости ПП с $T_p = 144,4\%$ и $T_{пр} = 30,8\%$ ($p < 0,05$) (рис.6).

Одной из причин повышения роста заболеваемости ПП может быть улучшение микробиологической диагностики ПИ. Анализ методов при расшифровке этиологии ВП в РТ указывает на преобладание бактериологического метода, который за десятилетие не претерпел существенных изменений в методике проведения. В целях изучения состава микробиоты дыхательных путей (ДП) у 560 детей и подростков с диагнозом «Внебольничная пневмония», госпитализированных в один из многопрофильных стационаров РТ, было проведено бактериологическое исследование различного биоматериала. Преимущественно были исследованы мазки из зева (97 %), в единичных случаях – мокрота, плевральный экссудат. У каждого 2 – 4 ребенка в возрасте до 17 лет для указанных биотопов была характерна нормобиота: в возрасте 0–6 лет – 36,1 %, в возрасте 7 – 14 лет – 24,3 %, в возрасте 15–17 лет – 41,7 % случаев (табл. 1). В структуре микробиоты ДП преобладали грамположительные кокки: *Streptococcus haemolyticus* и *Staphylococcus aureus*. Так, у детей в возрасте 0–6 лет данные микроорганизмы выявлялись в 23,5 % и 15,0 % случаев соответственно, в возрасте 7–14 лет в 33,0 % и 21,7 % соответственно; в возрасте 15–17 лет в 30,8 % и 25 % соответственно. Несколько реже обнаруживались другие представители грамположительной кокковой флоры, так, например, *Streptococcus pyogenes* выявлялись у детей в возрасте в 0–6 лет – 2,4 %, в возрасте 7–14 лет – 0,9 %, в возрасте 15–17 лет – 4,2 % случаев. В структуре грамотрицательных микроорганизмов преобладали *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella* spp., так, *H. influenzae* были обнаружены у 31,2 % детей в возрасте 0–17 лет (в равных долях). *Klebsiella* spp. выявлялись у детей в возрасте в 0–6 лет – 4,3 %, в возрасте 7–14 лет – 1,7 %, в возрасте 15–17 лет – 4,2 % случаев. При этом у большинства детей были выявлены многокомпонентные ассоциации микроорганизмов (2 и более): в возрасте в 0–6 лет – 10,5 %, в возрасте 7–14 лет – 11,3 %, в возрасте 15–17 лет – 12,5 % случаев. При этом у детей до 6 лет были характерны ассоциации в виде грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (к примеру, *S. aureus*+*E. coli*); для детей более старшей возрастной группы – ассоциации, представлены грам+бактериями (например, *S. aureus*+*S. haemolyticus*). Обращает на себя внимание, что в младшей возрастной группе детей (0–6 лет) обнаруживалось широкое видовое разнообразие грамотрицательных микроорганизмов: *A. xylosoxidans* (*xylosoxidans*), *A. baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Alcaligenes faecalis*, *C. freundii*, *C. gleum*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Грамположительные микроорганизмы, представленные *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* встречались несколько

Таблица 1

Микробиота верхних дыхательных путей у детей и подростков, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония»

Микроорганизм/возраст	0-6 лет	7-14 лет	15-17 лет
<i>A. xylosoxidans</i> (<i>xylosoxidans</i>)	1 (0,2 %)	0	0
<i>A. baumannii</i>	5 (1,2 %)	0	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1 (0,2 %)	0	0
<i>C. freundii</i>	3 (0,7 %)	0	0
<i>C. gleum</i>	2 (0,5 %)	0	0
<i>E. aerogenes</i>	5 (1,2 %)	0	1 (4,2 %)
<i>E. cloacae</i>	5 (1,2 %)	0	0
<i>E. coli</i>	10 (2,4 %)	0	0
<i>E. faecalis</i>	14 (3,3 %)	0	0
<i>E. faecium</i>	16 (3,8 %)	2 (1,7 %)	0
<i>H. influenzae</i>	4 (1 %)	12 (10,4 %)	0
<i>K. oxytoca</i>	3 (0,7 %)	2 (1,7 %)	0
<i>K. pneumoniae</i>	15 (3,6 %)	0	1 (4,2 %)
<i>P. aeruginosa</i>	6 (1,4 %)	2 (1,7 %)	0
<i>S. aureus</i>	63 (15 %)	25 (21,7 %)	6 (25 %)
<i>S. maltophilia</i>	1 (0,2 %)	0	0
<i>S. pyogenes</i>	10 (2,4 %)	1 (0,9 %)	1 (4,2 %)
<i>S. haemolyticus</i>	99 (23,5 %)	38 (33 %)	5 (20,8 %)
<i>S. pneumoniae</i>	6 (1,4 %)	5 (4,3 %)	0
Представители нормофлоры	152 (36,1 %)	28 (24,3 %)	10 (41,7 %)
Микст -инфицирование	44 (10,5 %)	13 (1,3 %)	3 (12,5 %)

реже – 16,1 % случаев. Представители вышеуказанных бактерий являются условно-патогенными микроорганизмами желудочно-кишечного тракта либо относятся к сапрофитным микроорганизмам внешней среды, которые при определенных условиях способны вызывать инфекционный процесс, в частности у иммунокомпрометированных лиц. По данным литературы, у детей раннего возраста в следствии недостаточного развития иммунной системы обсемененность ДП патобионтами, такими как, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* и др.) служит дополнительным фактором риска инфекции [5], что важно учитывать как показания при назначении микробиологического исследования для детей с диагнозами ВП и специфического лечения.

При исследовании микробиоты ДП детей - больных внебольничными пневмониями - частота обнаружения *Streptococcus pneumoniae* составила 1,4 % в группе 0–6 лет, 7–14 лет – 4,3 %, у подростков 15–17 лет пневмококки не выделялись. При скрининговом обследовании детей до 6 лет с диагнозами ОРИ, в том числе ВП, при поступлении на стационарное лечение частота обнаружения *S. pneumoniae* в носоглотке составила 34,4 %, в одном случае было обнаружено ко-инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и бактерии *S. pneumoniae* (10^3 KOE/тампон). Серотиповой состав *S. pneumoniae*, выделенных детей с ОРЗ распределился следующим образом: 11A/D и 15 A/F – в 27,2 % случаев, 6ABCD в 24,8 %, 19F – 11,2 %, 18 ABCD – 4,8 %, 1,2 серотипы по 0,8 %, 9LN – 1,6%, нетипируемые – 1,6 %. Таким образом, среди детей-бактерионосителей с симптомами ОРЗ преимущественно – в 71,2 % случаев – выделялись серотипы, входящие в состав действующих вакцин.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным отчетной формы государственного статистического наблюдения в России (ф-2) пневмо-

кокковая этиология ВП подтверждается лишь в 1,3 % случаев, что противоречит оценкам различных исследований, согласно которым от 30 до 50 % случаев связано с *S.pneumoniae* [6]. При этом данные различных исследований по оценке этиологического значения этого возбудителя отличаются значительными вариациями от 5 % до 50 % и выше. Так, по данным X. Zhu, et al. (2020) *S.pneumoniae* является ведущим респираторным патогеном, ассоциация с вирусом SARS-CoV-2 выявлена в 59,5 % случаев [7]. Напротив, при исследовании мокроты, полученной от больных ВП в г. Хабаровске и Хабаровском крае в втором квартале 2020 года, *S.pneumoniae* обнаруживали у 2,3 % неинфицированных SARS-COV-2 и 3,6 % у инфицированных. [8]. Вариабельность показателей, вероятно, обусловлена отдельными возможностями диагностических исследований у детей больных ВП, в частности, использованием различных лабораторных методов исследований, обладающих разной диагностической чувствительностью, а также, качеством отбора биоматериала в медицинских организациях и другими факторами, связанными с ошибками преаналитического и аналитического этапов микробиологического исследования.

Общеизвестно что, пневмококки являются представителями микробиоты верхних ДП у детей, у которых отмечается бессимптомное носительство, а при развитии инфекционного процесса возбудителем является предшествующий носоглоточный штамм. Ведущим способом снижения заболеваемости пневмококковой инфекции является вакцинация. Специфическая профилактика детей от пневмококковой инфекции проводится в Республике Татарстан в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с 2014 года. На 1 января 2021 года по данным Республиканского центра иммунопрофилактики Республики Татарстан охват вакцинацией у детей дошкольного возраста в среднем находилась на уровне 81 %, а в группе от 0 до 6 лет варьировала от 70 до 96 %. По состоянию на 2021 год 82 % детей в возрасте от 0 до 7 лет были привиты одной-тремя дозами вакцины, при этом доля прошедших полный курс вакцинации и ревакцинации составила 60,4 % [11]. С возрастом процент вакцинированных снижается и варьирует от 1,2 % среди подростков 17 лет до 3,7 % среди лиц трудоспособного возраста (18–60 лет) и 3,0 % среди лиц старше 60 лет. По результатам нашего исследования частота пневмококконосительства среди детей до 7 лет составила 34,4 %, что согласуется с результатами других мониторинговых исследований в РФ [4]. При этом дети раннего возраста являются основным резервуаром и источником инфекции в семейных очагах, особенно для старшего поколения [3]. Несмотря на успехи вакцинации у детей до 7 лет против ПИ одной из причин роста ПП может служить низкий охват населения старше 60 лет вакцинацией и снижение ее эффективности за счет замещения вакцинных серотипов на невакцинные. По данным литературных источников, *S.pneumoniae* не способны вызвать иммунный ответ вследствие наличия у данного микроорганизма трансформирующего свойства, которое обуславливает изменение доминирующих серотипов [9, 10]. В этой связи может быть рекомендовано молекулярно-генетическое исследование серотипа пневмококка с целью исследования региональных осо-

бенностей доминирующих штаммов для совершенствования специфической иммунопрофилактики с последующим расширением серотипового состава вакцин.

Таким образом, анализ динамики показателей заболеваемости ПП в Республике Татарстан за 2012–2021 гг. определил тенденцию к росту с показателями $Tr = 132,6 \%$ и $Tpr = 24,6 \%$ ($p < 0,05$) с выраженной осенне-зимней сезонностью. Сравнительный анализ показателей заболеваемости за 2012–2021 гг. выявил, что изменения экстенсивного показателя ($p < 0,05$) были обнаружены в группе детей в возрасте 0–6 лет: отмечено увеличение доли лиц с 2,15 % до 15,7 %. При изучении микрофлоры ДП у детей и подростков с ВП установлена обсемененность патобионтами, преимущественно грамположительными кокками – *S.aureus*, *S.haemolyticus*, *S.pneumoniae*, реже – грамотрицательными палочками – *H.influenzae*, *K.pneumoniae*. У детей в возрасте до 7 лет микрофлора ДП характеризуется широким видовым разнообразием, представленным в большинстве случаев грамотрицательными условно-патогенными микроорганизмами, которые могут являться дополнительным фактором риска развития осложнённого течения внебольничных пневмоний. Для внебольничных пневмоний у детей характерна полиэтиологичность заболеваний, вызванных бактериально-вирусными ассоциациями. При этом на фоне повреждения эпителия дыхательных путей вирусами инфицирование бактериальной флоры может влиять на течение основного заболевания и исход [12]. В целях повышения доли расшифрованных случаев ВП, в том числе ПП, необходимо дальнейшее совершенствование микробиологической диагностики, включающей отбор биоматериала до начала антибиотикотерапии, исследование материала из нижних дыхательных путей (мокроты, БАЛ, аспиратов) в соответствии с нормативными документами, а также широкое внедрение молекулярно-биологических методов в рутинную практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокий уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции детей до 7 лет одним из факторов, оказывающим влияние на заболеваемость ПП в Республике Татарстан, может быть замещение циркуляции в детской популяции доминирующих серотипов на невакцинные, что требует дополнительного проведения молекулярно-микробиологического мониторинга за серотиповым пейзажем и клональной структурой *S.pneumoniae* с дальнейшим расширением серотипового состава вакцин.



ЛИТЕРАТУРА (П.П. 7, 9, 12 СМ. REFERENCES)

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.
2. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
3. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Демко И.В. и др. Федеральные клинические рекомендации

по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34

4. Сидоренко С.В., Лобзин Ю. В., Реннерт В. [и др.]. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Журнал инфектологии*. 2023; 15; 2: 6–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>
5. Стома И.О. Микробиом в медицине. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2020.
6. Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Зарипова А.З., Пяташина М.А., Авдонина Л.Г., Юзлибаева Л.Р. Внебольничные пневмонии пневмококковой этиологии и микробиологические аспекты назофарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* в Республике Татарстан. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(3): 271–278. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-271-278
8. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Котова В.О., Бутакова Л.В., Базыкина Е.А. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии COVID-19 (май–июнь 2020 г.). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3: 43–49. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49
10. Козлов Р.С., Андреева И.В., Мартинович А.А. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2010; 4: 88–95 <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-4-88-95>
11. Исаева Г.Ш., Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Хусайнова Р.М., Чазова Т.А., Тюпкина О.Ф., Никитина Е.В., Цветкова И.А. Характеристика бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в детской популяции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024; 101; 1: 89–99. doi: 10.36233/0372-9311-445



REFERENCES

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being 2022. 340 p.(in Russian)
2. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A., etc. Community-acquired pneumonia: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355(in Russian)
3. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevsky A.S., Belichenko T.N., Demko I.V., etc. Federal clinical guidelines for the vaccination of pneumococcal infection in adults. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 19–34 DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
4. Sidorenko S.V., Lobzin Yu.V., Rennert V. et al. Changes in the serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Zhurnal infektologii*. 2023; 15; 2: 6–13. (in Russian) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>
5. Stoma I.O. Microbiome in medicine. Moscow: GEOTAR-Media. 2020. (in Russian)
6. Bayazitova L.T., Tyupkina O.F., Chazova T.A., Tyurin YU.A., Isaeva G.SH., Zaripova A.Z. et al. . Community-acquired pneumonia of pneumococcal etiology and microbiological aspects of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in the Republic of Tatarstan. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 7(3):271–278. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-271-278(in Russian)
7. Zhua X, Gea Y., Wua T, Zhaoa K.,Chena Y., Wua B. et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research*. 2020; 285: 198005. <https://doi.org/10.1016/j.virus.2020.198005>
8. Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Butakova L.V., Bazykina E.A. Characteristics of bacterial microflora isolated from sputum samples of patients with pneumonia in Khabarovsk and Khabarovsk Krai during the initial period of the COVID-19 pandemic (May–June 2020). *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; 3: 43–49. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49 (in Russian)
9. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, Briko N, Kozlov R, Namazova-Baranova L et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 96(1): 114914. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914
10. Kozlov R.S., Andreeva I.V. Martinovich A.A. Modern approaches to the prevention of pneumococcal infection. *Pul'monologiya*. 2010; 4: 88–95 (in Russian) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-4-88-95>
11. Isaeva G.Sh., Zaripova A.Z., Bayazitova L.T., Khusainova R.M., Chazova T.A., Tyupkina O.F., Nikitina E.V., Tsvetkova I.A. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* bacteria carriage in the pediatric population. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024; 101; 1: 89–99. doi: 10.36233/0372-9311-445
12. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Abraham H., Jeda A.S. et al Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. /IUBMB Life. 2020; 1–15. wileyonlinelibrary.com DOI: 10.1002/iub.2356



Экспресс-диагностика антибиотикорезистентности
бактериальных штаммов

ИХА-CARBA-5

Быстрый мультиплексный иммуноанализ
для фенотипического обнаружения
и дифференциации пяти распространенных
семейств карбапенемаз с целью выявления
устойчивости колоний микроорганизмов
к антибиотикам группы карбапенемов

Выявление и дифференциация карбапенемаз типов KPC, OXA, VIM, IMP и NDM
— мультрезультат на одной тест-полоске

Исследуемый образец — суточная бактериальная культура, выделенная
из биологического материала человека (кровь, моча, фекалии, гной и др.).

Помощь в выборе противомикробной терапии
— своевременного назначения антибиотикотерапии
— коррекция антибиотикотерапии в отсутствие эффекта

Легко внедрить в любые лабораторные условия
— Необходимо только стандартное оснащение микробиологической лаборатории

Удобная комплектация
— для исследования 1 и 20 образцов

Быстрый результат
— определение
карбапенемаз
через 10 минут
— сокращение
преаналитического
этапа по сравнению
со стандартными
методами определения
антибиотикорезистентности



г. Электроргорск,
ул. Буденного, д. 1



8-800-333-33-47



www.ekolab.ru



ekolab-sbyt@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Карцева А.С., Силкина М.В., Рябко А.К., Иващенко Т.А., Романенко Я.О., Фирстова В.В.

ОЦЕНКА НАПРЯЖЕННОСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЛЮДЕЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ ЖИВОЙ ТУЛЯРЕМИЙНОЙ ВАКЦИНОЙ

<https://elibrary.ru/xsqkxl>



ФБУН «ГНЦ ПМБ» Роспотребнадзора, 142279, Серпухов, Оболенск, Россия

Современная иммунопрофилактика инфекционных болезней сосредоточена на совершенствовании методов оценки длительности иммунитета и разработке персонализированного подхода к вакцинации.

Цель работы – анализ напряженности гуморального и клеточного иммунитета у людей после иммунизации живой туляремиальной вакциной (ЖТВ) для идентификации методов оценки противотуляремиального иммунитета и разработки персонализированных подходов к вакцинации на основе выявленных иммунологических показателей.

Материал и методы. Оценка напряженности и длительности иммунитета была проведена через 5 лет после иммунизации ЖТВ. Титры специфических IgG антител к липополисахариду (ЛПС) *F. tularensis* в сыворотках крови людей определяли методом ИФА. Функциональную активность мононуклеарных клеток (МНК) определяли в экспериментах *in vitro*, стимулируя клетки туляремиальным антигеном и оценивая их пролиферативный потенциал и цитокин-продуцирующую активность.

Результаты. Антиген-индуцированная стимуляция лимфоцитов вакцинированных доноров сопровождалась усилением пролиферации субпопуляций Т- и В-клеток. Анализ цитокинов показал статистически значимое повышение уровней ряда хемокинов (SDF-1 α , IP-10, IL-8, MIP-1 β и MCP-1), провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1RA, IL-27, IL-22) у вакцинированных доноров при антигенной стимуляции клеток. Определена Т-хелперная направленность иммунного ответа и выявлено, что у вакцинированных доноров иммунный ответ поляризован по смешанному Th1/Th2/Th17-типу. Показано, что у 83,3 % вакцинированных доноров сохраняются специфические антитела к ЛПС *F. tularensis* в диагностически значимом титре ($\geq 1:400$).

Выводы. В качестве критериев оценки поствакцинального иммунитета предложено использовать уровень специфических антител к ЛПС *F. tularensis* ($\geq 1:400$) и антиген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов. Полученные данные обосновывают возможность перехода к персонализированной схеме ревакцинации с увеличением интервалов при условии контроля гуморального и клеточного иммунитета, что позволит снизить число инъекций и затраты на вакцинацию без потери профилактической эффективности.

Ключевые слова: противотуляремиальный иммунитет; вакцинный штамм; *Francisella tularensis*; клетки памяти

Для цитирования: Карцева А.С., Силкина М.В., Рябко А.К., Иващенко Т.А., Романенко Я.О., Фирстова В.В. Оценка напряженности и длительности клеточного и гуморального иммунитета у людей после вакцинации живой туляремиальной вакциной. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 244-251.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-244-251>

EDN: XSQKXL

Для корреспонденции: Карцева Алена Сергеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, п. Оболенск, Московская область, Россия, e-mail: kartseva@obolensk.org

Финансирование. Работа выполнена в рамках Отраслевой программы Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.09.2025

Принята к печати 13.11.2025

Kartseva A.S., Silkina M.V., Riabko A.K., Ivashchenko T.A., Romanenko Ya.O., Firstova V.V.

EVALUATION OF THE INTENSITY AND LONG-TERM CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN HUMANS AFTER IMMUNIZATION WITH A LIVE TULAREMIA VACCINE

Federal Budgetary Scientific Institution «State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology» of Rospotrebnadzor, 142279, Obolensk, Russia

Current immunoprophylaxis of infectious diseases focuses on improving methods for assessing the duration of immunity and developing a personalized approach to vaccination.

The aim of the work is to analyze the intensity of humoral and cellular immunity in people after after immunization with live tularemia vaccine (LTV) to identify methods for assessing anti-tularemia immunity and to develop personalized approaches to vaccination based on the identified immunological parameters.

Materials and methods. The assessment of the intensity and duration of immunity was carried out 5 years after immunization with LTV. The titers of specific IgG antibodies to *F. tularensis* lipopolysaccharide (LPS) in human blood serum were determined by ELISA. The functional activity of mononuclear cells (PBMCs) was determined in *in vitro* experiments by stimulating cells with tularemia antigen and evaluating their proliferative potential and cytokine-producing activity.

Results. Antigen-induced stimulation of the lymphocytes of vaccinated donors was accompanied by increased proliferation of T- and B-cell subpopulations. Cytokine analysis showed a statistically significant increase in the levels of a number of chemokines (SDF-1 α , IP-10, IL-8, MIP-1 β and MCP-1), pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-1RA, IL-27, IL-22) in vaccinated donors with antigenic stimulation of cells. The T-helper orientation of the immune response was determined and it was revealed that in vaccinated donors, the immune response is polarized according to a mixed Th1/Th2/Th17 type. It was shown that 83.3% of vaccinated donors retain specific antibodies to *F. tularensis* LPS in a diagnostically significant titer ($\geq 1:400$).

Conclusion. It is proposed to use the level of specific antibodies to *F. tularensis* LPS ($\geq 1:400$) and antigen-induced lymphocyte proliferation as criteria for assessing post-vaccination immunity. The data obtained substantiate the possibility of switching to a personalized revaccination regimen with increased intervals, subject to control of humoral and cellular immunity, which will reduce the number of injections and the cost of vaccination without loss of preventive effectiveness.

Key words: Anti-tularemia immunity; vaccine strain; *Francisella tularensis*; memory cells

For citation: Kartseva A.S., Silkina M.V., Riabko A.K., Ivashchenko T.A., Romanenko Ya.O., Firstova V.V. Evaluation of the intensity and long-term cellular and humoral immunity in humans after immunization with a live tularemia vaccine. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 244-251. (in Rus.)
DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-244-251>
EDN: XSQKXL

For correspondence: Alena S. Kartseva, PhD, Researcher of Molecular Biology Lab. of the FBIS "State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology" of Rospotrebnadzor, Obolensk, Moscow Region, Russia, e-mail: kartseva@obolensk.org

Information about authors:

Kartseva A.S., <https://orcid.org/0000-0002-3159-6439>;
Silkina M.V., <https://orcid.org/0000-0002-5329-2807>;
Riabko A.K., <https://orcid.org/0000-0001-7478-909X>;
Ivashchenko T.A., <https://orcid.org/0000-0002-4908-2524>;
Romanenko Ya.O., <https://orcid.org/0000-0003-1698-6516>;
Firstova V.V., <https://orcid.org/0000-0002-9898-9894>.

Funding. The work was carried out within the framework of the industry program of the Rospotrebnadzor.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 07.09.2025

Accepted 13.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

Живая туляреми́йная вакцина (ЖТВ) является одной из самых эффективных бактериальных вакцин, обеспечивающая, при незначительной её реактогенности, напряженный и длительный иммунитет к данной инфекции [1]. В Российской Федерации используется зарегистрированная ЖТВ на основе штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ [2]. Ранее проведенные исследования позволили установить, что поствакцинальный иммунитет против туляремии у людей сохраняется, в среднем, в течение 5 лет [3–5]. Этот факт также получил отражение в официальной документации в качестве срока для ревакцинации [6]. Данные выводы были сделаны на результатах кожно-аллергической реакции на тулярин, основанные на реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая в настоящее время проводится в редких случаях, так как оказывает дополнительную антигенную нагрузку на организм и характеризуется рядом побочных эффектов [7]. В исследовании Павлович и соавтр. с помощью другого аллергического метода – реакции лейкоцитолита *in vitro* с тулярином, было установлено, что у большинства (87 %) привитых отечественной туляреми́йной вакциной сохраняется клеточный иммунитет в течении 10–22 лет [8]. Других комплексных исследований по изучению длительности сохранения клеточного и гуморального иммунитета у людей после вакцинации ЖТВ не проводилось.

Для обеспечения иммунопрофилактики инфекционных болезней, в том числе особо опасных, необходимо своевременно и адекватно оценивать эффективность вакцинации. В соответствии со стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 № 2390-р и рассчитанной до 2035 года, приоритетными задачами вакцинопрофилактики являются совершенствование методов и инструментов определения уровня и длительности поствакцинального иммунитета в целях выработки тактики дальнейших схем

вакцинации и разработка научных основ персонализированного подхода к вакцинопрофилактике в зависимости от особенностей состояния здоровья и возраста лиц, подлежащих вакцинации. В работе Кудрявцевой О.М. и соавтр. был проведен комплексный анализ направленности иммунного ответа и охарактеризована иммунореактивность прививаемых против чумы лиц. Проведенное авторами исследование позволило разработать методологию индивидуальной и групповой коррекции схемы противочумной вакцинации [9]. На настоящий момент аналогичных исследований в контексте противотуляреми́йной вакцинации не проводилось.

Целью нашего исследования являлся комплексный анализ клеточного и гуморального иммунного ответа для определения оптимальных методов оценки противотуляреми́йного иммунитета и разработки персонализированных подходов к вакцинации на основе выявленных иммунологических показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Доноры. В исследование было включено 27 человек, из них 12 доноров (средний возраст – $52,9 \pm 8,2$ лет) многократно вакцинированных ЖТВ по рабочим показаниям и длительностью периода после последней иммунизации 4,5–5 лет, а также 15 добровольцев (средний возраст – $48,9 \pm 8,4$ лет), составивших группу контроля. Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинской декларации и Российского законодательства, регламентирующего вопросы здоровья граждан и основ клинической практики. Все участники исследования подписали информированное согласие на обработку индивидуальных данных. Критерием включения для группы вакцинированных доноров являлось наличие двух и более иммунизаций ЖТВ; для контрольной группы – отсутствие контактов с возбудителем туляремии и/или его антигенами.

Выделение и стимуляция мононуклеарных клеток.

Забор периферической крови у доноров произво-

дили в вакуумные пробирки Vacuette (Greiner-Bio-One, Австрия) с лития гепарином. Далее кровь наслаивали на градиент плотности Histopaque-1,077 (Sigma, США) в соотношении 1:1 для последующего выделения мононуклеарных клеток (МНК) в соответствии с инструкцией производителя. Выделенные клетки помещали в полную питательную среду следующего состава: среда RPMI 1640 (ПанЭко), 10 % фетальная телячья сыворотка, 2 mM L-глутамин (Sigma, США), 10 mM HEPES (Flow, Англия), 40 мг/л гентамицин, 25 мкМ 2-меркаптоэтанол (Sigma). Жизнеспособность и концентрацию клеток определяли в тесте с красителем трипановым синим (Invitrogen, США) на автоматическом клеточном счетчике TC20 (Bio-Rad, США). Для специфической стимуляции клеток *in vitro* использовали кислото-нерастворимый комплекс (КНК) *F. tularensis* в концентрации 10 мкг/мл, полученный нами по описанной ранее методике [10]. Туляреминый антиген добавляли к МНК и инкубировали при температуре 37 °C во влажной атмосфере с 5 % CO₂ в течение 72 ч – для оценки уровня секретируемых цитокинов; в течение 120 ч – для оценки пролиферативной активности клеток.

Определение цитокинового профиля. Оценку антиген-индуцированного синтеза цитокинов определяли в клеточном супернатанте МНК с помощью мультиплексного анализа на системе «Bio-plex» (BioRad, США). В данной работе был использован коммерческий набор ProcartaPlex (Thermo Fisher Scientific, США) со стандартной панелью 1A на 34 цитокина. Дальнейшие манипуляции выполняли в соответствии с протоколом производителя.

Анализ пролиферативной активности МНК. Для оценки пролиферативной активности лимфоциты до начала их культивирования окрашивали флуоресцентным красителем CFSE в соответствии с инструкцией производителя (Invitrogen, США). В качестве отрицательного контроля использовали лимфоциты, которые инкубировали в среде без антигена; в качестве положительного – поликлональный активатор клеток Конканавалин А (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 5 мкг/мл. После пятидневной инкубации окрашенные CFSE лимфоциты дополнительно обрабатывали смесью моноклональных антител к поверхностным антигенам CD3 (клон UCST1) и CD19 (клон H1B19), конъюгированных соответственно с флуорохромами APC и BV421 (Becton Dickinson, США). После окрашивания моноклональными антителами клетки дважды отмывали избытком фосфатно-солевого буфера с 2 % фетальной бычьей сыворотки, фиксировали 2 % формалином и проводили цитометрический анализ в течение 24 ч. Подсчет пролиферирующих клеток проводили на проточном цитофлуориметре FACS Aria III (Becton Dickinson, США) на основании снижения уровня флуоресценции CFSE. В каждом образце анализировали не менее 10 000 событий по гейту лимфоцитов.

Оценка гуморального иммунитета. Определение титров антител к ЛПС *F. tularensis* в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по ранее описанной методике [11]. В качестве адсорбированного антигена был использован препарат ЛПС высокой степени очистки в концентрации 10 мкг/мл. Сыворотки (в исходном разведении 1:100) исследовали в двух повторах с двукратным ша-

гом титрования. Связанные антитела детектировали с помощью конъюгата вторичных козьих антител против IgG человека, конъюгированных с пероксидазой хрена (Sigma, США) в рабочем разведении 1:10 000. В качестве субстрата был использован 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (Sigma, США). Учет результатов проводили на приборе Thermo Scientific Varioskan Flash (Thermo Scientific, США), определяя оптическую плотность при длине волны 450 нм. В качестве отрицательного контроля была использована сыворотка невакцинированных доноров. За титр сыворотки принимали разведение, оптическая плотность которого превышала оптическую плотность отрицательной сыворотки в том же разведении не менее чем в 2 раза. Положительными считались сыворотки с титром 1:400 и выше. Сыворотки с титром 1:200 интерпретировали как сомнительный результат.

Статистическая обработка результатов. Систематизацию исходной информации, визуализацию полученных результатов и статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.00 for Windows (GraphPad Software Inc., США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)] группы. Статистическую значимость различий между спонтанной и антиген-индуцированной продукцией цитокинов в группе оценивали с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок, между группами вакцинированных и контрольных доноров с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок. Различия считались статистически значимыми, если значения *p* было ниже 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Усиление пролиферации лимфоцитов в ответ на их стимуляцию *in vitro* антигенами отражает специфическую активацию этих клеток и может быть использовано для изучения поствакцинального иммунитета [12].

Мы оценили способность лимфоцитов к спонтанной и индуцированной КНК *F. tularensis in vitro* пролиферации, используя для этого метод цитофлуориметрии, основанный на окрашивании внутриклеточного белка витальным флуоресцентным красителем CFSE. Для оценки общего функционального состояния лимфоцитов и их резервных возможностей для стимуляции был использован поликлональный активатор клеток – Con A. После пятидневной инкубации лимфоциты окрашивали моноклональными антителами против поверхностных CD-антигенов и анализировали пролиферативную активность CD3⁺ и CD19⁺ лимфоцитов. Результаты исследования представлены на рис. 1. В отсутствие антигенной стимуляции пролиферативная активность была минимальной и не различалась между исследуемыми группами. Установлено, что лимфоциты доноров, вакцинированных ЖТВ, отвечали достоверным усилением пролиферации как Т-, так и В-клеток в ответ на рестимуляцию *in vitro* туляреминым антигеном. Как и ожидалось, ConA-индуцированная пролиферация Т- и В-клеток существенно возрастала по сравнению со спонтанной и антиген-индуцированной, статистически значимых различий между исследуемыми группами обнаружено не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сохранении специфического клеточного иммуните-

го ответа через пять лет после последней вакцинации ЖТВ.

Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, оказывающие плейотропные биологические эффекты на различные типы клеток иммунной системы. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют на клетки врожденной иммунной системы, включая фагоциты, натуральные киллеры, гранулоциты, а затем на Т- и В-клетки, осуществляя взаимосвязь между неспецифическими реакциями и формированием и поддержанием специфического иммунитета [13]. В ходе дальнейших исследований мы изучили цитокиновый ответ у вакцинированных и контрольных доноров. Концентрацию цитокинов определяли в клеточном супернатанте МНК с помощью мультиплексного анализа с использованием коммерческого набора ProcartaPlex (Thermo Fisher Scientific, США) со стандартной панелью на 34 цитокина. Данный метод представляет собой мультиплексную иммунную реакцию, протекающую на магнитных частицах, с последующим анализом спектра флуоресценции и одновременным определением содержания цитокинов.

Антиген-индуцированную продукцию цитокинов сравнивали со спонтанной секрецией, статистическую значимость изменений оценивали с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Ответ считали специфичным в случае достоверного изменения уровня продукции цитокина ($p < 0,05$) у вакцинированных доноров, но не в контрольной группе. Если уровень антиген-индуцированной секреции цитокина достоверно менялся и у невакцинированных доноров, для оценки специфичности ответа применяли критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что статистически значимых различий ($p > 0,05$) между спонтанной и антиген-индуцированной, а также между группами вакцинированных и контрольных доноров в концентрациях 14 (MIP-1 α , IL-4, IL-7, Eotaxin, IL-12 (p70), IL-31, RANTES, IFN- α , IL-9, TNF- β , GRO- α , IL-23, IL-15 и IL-21) из 34 исследуемых цитокинов зарегистрировано не было (данные не приведены).

Сравнительный анализ хемокинов выявил статистически значимое антиген-индуцированное увеличение уровней SDF-1 α , IP-10, IL-8, MIP-1 β и MCP-1 в группе вакцинированных доноров по сравнению со спонтанной секрецией (рис. 2). Аналогичная тенденция была характерна и для цитокина – фактора роста: статистически значимое повышение медианы GM-CSF в группе вакцинированных доноров при стимуля-

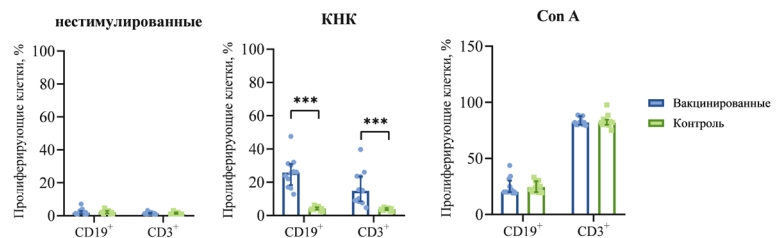


Рис. 1. Спонтанная и индуцированная пролиферация В-клеток (CD19 $^{+}$) и Т-клеток (CD3 $^{+}$) вакцинированных живой туляреминой вакциной и контрольных доноров.

Примечание: нестимулированные – содержание клеток, инкубированных в питательной среде в отсутствие антигенов; КНК – содержание клеток, стимулированных *in vitro* туляреминым антигеном; Con A – содержание клеток, стимулированных митогеном Concanavalin A, положительный контроль. Данные представлены в виде процента клеток от искомой субпопуляции лимфоцитов. Для сравнения выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. *** $p < 0,0001$.

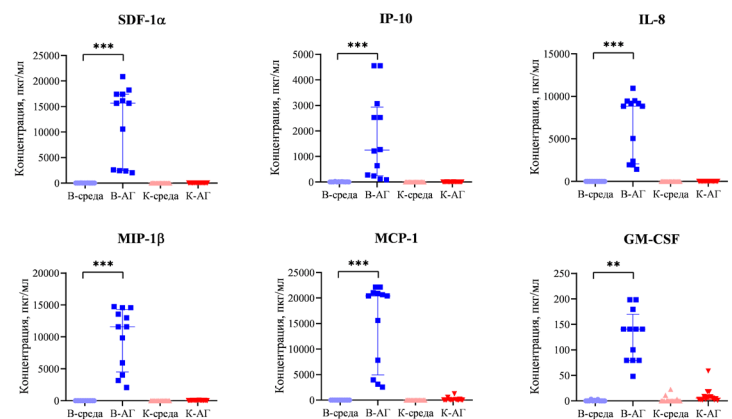


Рис. 2. Спонтанная и антиген-индуцированная продукция хемокинов (SDF- α , IP-10, IL-8, MIP-1 β и MCP-1) и фактора роста GM-CSF мононуклеарными клетками периферической крови вакцинированных живой туляреминой вакциной и контрольных доноров в ответ на стимуляцию туляреминым антигеном.

Примечание: В-среда – мононуклеарные клетки вакцинированных доноров без стимуляции; В-АГ – мононуклеарные клетки вакцинированных доноров, стимулированные *in vitro* туляреминым антигеном; К-среда – мононуклеарные клетки контрольных доноров без стимуляции; К-АГ – мононуклеарные клетки контрольных доноров, стимулированные *in vitro* туляреминым антигеном. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха группы [Me (Q25; Q75)]. Статистическую значимость различий между спонтанной и антиген-индуцированной продукцией цитокинов в группе оценивали с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок, между группами вакцинированных и контрольных доноров с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,0001$.

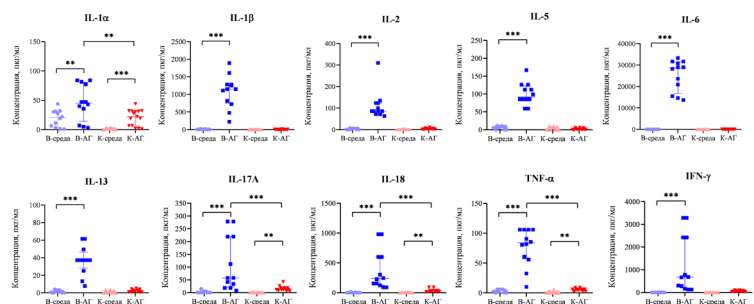


Рис. 3. Спонтанная и антиген-индуцированная продукция провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови вакцинированных живой туляреминой вакциной и контрольных доноров в ответ на стимуляцию туляреминым антигеном.

Примечание: В-среда – мононуклеарные клетки вакцинированных доноров без стимуляции; В-АГ – мононуклеарные клетки вакцинированных доноров, стимулированные *in vitro* туляреминым антигеном; К-среда – мононуклеарные клетки контрольных доноров без стимуляции; К-АГ – мононуклеарные клетки контрольных доноров, стимулированные *in vitro* туляреминым антигеном. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха группы [Me (Q25; Q75)]. Статистическую значимость различий между спонтанной и антиген-индуцированной продукцией цитокинов в группе оценивали с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок, между группами вакцинированных и контрольных доноров с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,0001$.

ции туляреминым антигеном.

Анализ провоспалительных цитокинов показал, что у вакцинированных доноров установлено статистически значимое повышение синтеза цитокинов семейства IL-1 (IL-1 α , IL-1 β и IL-18) и IL-6 в сравнении со спонтанной секрецией и с аналогичными показателями контрольной группы (рис. 3). Оценка цитокинового ответа позволила также определить хелперную направленность генерируемого вакцинацией иммунитета. Выявлено, что в группе вакцинированных доноров наблюдалось достоверное увеличение уровней цитокинов Т-хелперных клонов 1 типа (IL-2, IFN- γ и TNF- α), Т-хелперных клонов 2 типа (IL-5 и IL-13) и Т-хелперных клонов 17 типа (IL-17A и IL-22).

Стимуляция МНК *in vitro* туляреминым антигеном приводила к статистически значимому по сравнению с нестимулированными клетками возрастанию антиген-индуцированных уровней провоспалительного цитокина IL-10 как в группе вакцинированных, так и контрольных доноров (рис. 4). Дальнейший анализ при межгрупповом сравнении выявил статистически значимое антиген-индуцированное увеличение IL-10 в группе вакцинированных доноров по сравнению со стимулированными клетками контрольной группы. Стимуляция МНК приводила также к статистически значимому увеличению синтеза провоспалительных цитокинов IL-1RA, IL-27 и IL-22 в группе вакцинированных доноров по сравнению с нестимулированными клетками обеих групп и стимулированными клетками контрольной группы.

Специфические антитела к ЛПС *F. tularensis* рассматривают в качестве критерия оценки напряженности противотуляреминого иммунитета (постинфекционный и вакцинный) как для людей, так и при моделировании туляреминой инфекции на лабораторных животных [14]. Анализ гуморального иммунного ответа проводили методом ИФА, оценивая уровень специфических к ЛПС *F. tularensis* антител в сыворотке крови через 5 лет после вакцинации.

Диагностически значимым титром антител к возбудителю туляремии считается титры 1:400 и выше [11]. Как видно из данных, представленных рисунке 5, в группе вакцинированных ЖТВ были выявлены антитела к ЛПС *F. tularensis* у 83,3 % доноров.

В сыворотках крови доноров контрольной группы антитела, специфичные к ЛПС *F. tularensis*, не превышали пороговых значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного иммунологического исследования позволили охарактеризовать пролиферативный ответ и цитокиновый профиль МНК иммунизированных ЖТВ

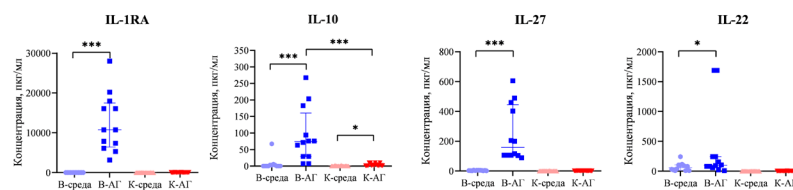


Рис. 4. Спонтанная и антиген-индуцированная продукция провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови вакцинированных живой туляреминой вакциной и контрольных доноров в ответ на стимуляцию туляреминым антигеном.

Примечание: В-среды – мононуклеарные клетки вакцинированных доноров без стимуляции; В-АГ – мононуклеарные клетки вакцинированных доноров, стимулированные *in vitro* туляреминым антигеном; К-среды – мононуклеарные клетки контрольных доноров, стимулированные *in vitro* туляреминым антигеном. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха группы [Me (Q25; Q75)]. Статистическую значимость различий между спонтанной и антиген-индуцированной продукцией цитокинов в группе оценивали с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок, между группами вакцинированных и контрольных доноров с помощью U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,0001$.

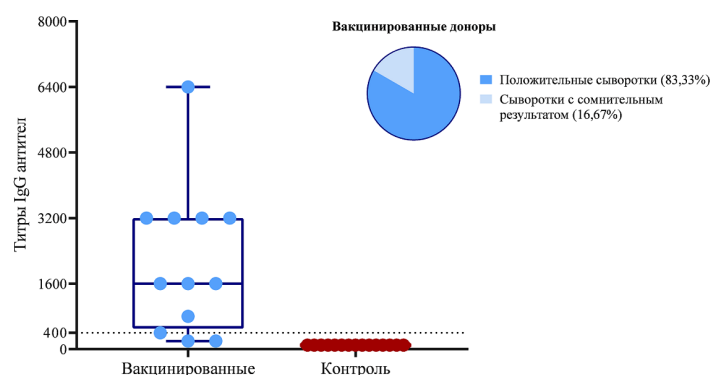


Рис. 5. Частота обнаружения антител к ЛПС *F. tularensis* в сыворотке крови вакцинированных живой туляреминой вакциной и контрольных доноров методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Примечания: пунктирной линией указан нижний порог (титр 1:400) диагностически значимых антител. В верхнем правом углу графика представлено распределение сывороток с положительным и сомнительным результатом в группе вакцинированных доноров.

и контрольных доноров. Через 5 лет после вакцинации наблюдается достоверное усиление пролиферации Т- и В-клеток в ответ на рестимуляцию *in vitro* туляреминым антигеном, что отражает наличие популяции антиген-специфических лимфоцитов памяти, способных быстро реагировать при повторном встрече с *F. tularensis*. Отсутствие статистически значимых различий в ConA-индуцированной пролиферации между исследуемыми группами подтверждает, что пролиферативный потенциал и жизнеспособность лимфоцитов не различаются между вакцинированными и контрольными донорами. Таким образом, пролиферативный ответ носит антиген-специфический характер и свидетельствует о функциональной сохранности адаптивного клеточного иммунитета с длительностью поствакцинального периода не менее 5 лет.

В наших дальнейших исследованиях был охарактеризован цитокиновый профиль МНК вакцинированных и контрольных доноров в ответ на стимуляцию туляреминым антигеном. Показано, что специфичным для вакцинированных доноров было усиление синтеза хемокинов SDF-1 α , IP-10, IL-8, MIP-1 β и MCP-1 и фактора роста GM-CSF: стимуляция туляреминым антигеном не вызывала значимого изменения продукции данных цитокинов у контрольных доноров. Вышеуказанные хемокины играют ключевую роль в клеточном иммунном ответе воспалительного типа, при-

влекая макрофаги, Т-клетки и натуральные киллеры в очаг воспаления. Данный факт согласуется с процессами, наблюдающимися в организме при формировании вторичного иммунного ответа [1], и указывает на то, что поддержание иммунологической памяти опосредуется не только лимфоцитарным звеном, но и усилением врожденных иммунных реакций.

Анализ антиген-индуцированной продукции цитокинов МНК позволил также определить Т-хелперную направленность и антигенную специфичность клеточных реакций иммунного ответа у привитых людей ЖТВ. У вакцинированных доноров при стимуляции клеток туляреминым антигеном возрастала секреция Th1-цитокинов (IL-2, IFN- γ и TNF- α), Th2-цитокинов (IL-5 и IL-13) и Th17-цитокинов (IL-17A и IL-22).

У вакцинированных доноров зарегистрировано статистически значимое увеличение секреции цитокинов семейства IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-18), а также IL-6 при стимуляции туляреминым антигеном. Данные цитокины играют ключевую роль в запуске воспалительных реакций, усилении антигенной презентации и активации адаптивного звена иммунитета. IL-18, в частности, способствует синтезу IFN- γ , что усиливает Th1-зависимый ответ [15]. Следовательно, повышение IL-1 и IL-6 подтверждает запуск провоспалительных иммунных реакций, направленных на быструю элиминацию возбудителя. Таким образом, можно сделать вывод, что у вакцинированных доноров иммунный ответ поляризован по смешанному Th1/Th2/Th17-типу.

Антиген-индуцированное повышение секреции IL-1RA, IL-27 и IL-22 подтверждает активацию механизмов противовоспалительных иммунных реакций, которые предотвращают избыточное воспаление, тем самым поддерживая иммунный гомеостаз.

У 83,3 % вакцинированных доноров в сыворотках крови сохранялись антитела к ЛПС *F. tularensis* в диагностически значимых титрах (1:400 и выше), что отражает сохранение В-клеток памяти и их способность синтезировать специфические антитела на протяжении 5 лет после последней иммунизации. Таким образом, наличие высокой доли серопозитивных доноров и специфической клеточной активации лимфоцитов Th1/Th2/Th17-направленности свидетельствует о сохранении гуморального и клеточного иммунитета с длительностью поствакцинального периода не менее 5 лет.

В США и странах Западной Европы для производства экспериментальной вакцины используют штамм *F. tularensis* LVS – дериват штамма *F. tularensis* 15 НИ-ИЭГ [1-2]. Несмотря на отсутствие коммерческой вакцины за рубежом, исследования по поиску критериев объективной оценки иммунитета, позволяющих судить о развитии, типе и продолжительности иммунного ответа после вакцинации ЖТВ ведутся. Установлено, IL-17 и IL-22 были идентифицированы как цитокины, которые продуцируются антиген-специфическими к *F. tularensis* Т-клетками памяти людей, привитых вакциной LVS [16].

В статистических моделях прогнозирования эффективности иммунизации вакциной LVS было выявлено, что критериями оценки иммунитета у вакцинированных доноров являются цитокины IL-13, MCP-1, IL-5 и IL-6. Установлено, что после иммунизации вакциной LVS формируется иммунитет, схожий с иммунитетом после естественного заражения туляремией. В этом

же исследовании было показано, что Т-клетки вакцинированных доноров являлись полифункциональными и синтезировали цитокины IFN- γ и MIP-1 β [17]. Важность полифункциональных Т-клеток подтверждают исследования и в других моделях инфекционных заболеваний. Например, вакцины BCG-MVA85A против туберкулеза [18] и YF-17D против желтой лихорадки [19] индуцировали Т-клетки, продуцирующие комбинации IFN- γ , TNF- α , IL-2 и MIP-1 β . На сегодняшний день механизм, посредством которого хемокин MIP-1 β оказывает защитное действие и его роль при туляреминой инфекции до конца не изучена. Известно, что он играет важную роль в рекрутировании моноцитов *in vitro* и *in vivo* и, таким образом, может вносить значительный вклад в защиту в сочетании с ключевыми цитокинами, такими как IFN- γ [20].

По результатам изучения длительности сохранения иммунитета после вакцинации штаммом *F. tularensis* LVS установлено, что у вакцинированных доноров в течение краткосрочного (3 года) и длительного (более 27 лет) периодов наблюдаются сопоставимые показатели пролиферации лимфоцитов и секреции цитокинов MIP-1 β , IFN- γ , IL-10 и IL-5 [21]. Таким образом, авторы приходят к выводу, что иммунизация вакциной LVS может привести к практически пожизненному сохранению специфического противотуляреминого Т-клеточного иммунитета.

В периферической крови выздоравливающих людей от туляреминой инфекции обнаруживаются цитокины IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-17 и IL-22, что указывает на схожесть вакцинального и инфекционного иммунных ответов [1, 22]. В исследовании Lindgren H. et al. изучили пролиферативный и цитокиновый ответ мононуклеарных клеток доноров после иммунизации вакциной LVS в трех поствакцинальных периодах – через 1-3 месяца и 1 год. Выявлено, что после вакцинации наблюдались высокие уровни пролиферативной активности Т-клеток иммунизированных доноров в течение 1 года и были сопоставимы во все исследуемые сроки [23]. Полученные авторами результаты подтверждают ранее опубликованные данные о значимости цитокинов IL-2, IL-5, IL-13, IL-17, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β и TNF- α в поствакцинальном иммунном ответе и демонстрируют важность секреции IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 и IL-12 клетками. Секреция всех вышеуказанных цитокинов регистрировалась в течение 1 года после вакцинации с отсутствием тенденции к снижению.

В другом исследовании, использование системы совместного культивирования клеток позволило определить цитокины, участвующие в контроле туляреминой инфекции. Добавление лимфоцитов вакцинированных доноров к инфицированным штаммами *F. tularensis* Schu S4 или *F. tularensis* LVS макрофагам приводило к контролю над инфекцией и коррелировало с секрецией цитокинов IFN- γ , TNF и MIP-1 β [24]. Такая *in vitro* модель туляреминой инфекции может быть полезной для оценки вклада отдельных цитокинов, например, путём истощения одного или нескольких одновременно цитокинов или посредством добавления комбинаций рекомбинантных цитокинов при культивировании.

Суммируя полученные результаты в ходе исследования и литературные данные можно заключить, что через 5 лет после иммунизации ЖТВ сохраняется на-

пряженный противотуляремийный иммунитет и необходимо рассмотреть возможность увеличения интервала между ревакцинациями, что позволит сократить число инъекций и финансовые затраты без ущерба для эффективности специфической профилактики. В качестве критерия оценки клеточного иммунитета предлагается рассматривать антиген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов на основании установленной корреляции между уровнями пролиферативной и циткиновой-продуцирующей активности клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные обосновывают переход к схеме ревакцинации, основанной на контроле специфического противотуляремийного гуморального и клеточного иммунитета. Адекватными критериями оценки противотуляремийного иммунитета могут быть наличие уровня специфических антител к ЛПС *F. tularensis* (1:400 и выше) в сыворотке крови и специфическая пролиферативная активность лимфоцитов вакцинированных доноров в ответ на стимуляцию туляремийным антигеном.



REFERENCES

ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-2, 12, 15-24 CM. REFERENCES)

- Олсулье Н.Г. Эффективность вакцинации против туляремии. М: Акад. Мед. Наук СССР, 1953.
- Олсуфьев, Н.Г. Текущее состояние изучения профилактики туляремийной вакциной. *Вест. Акад. Мед. Наук СССР*. 1958;11: 63-72.
- Савельева Р.А., Ананова Е.В., Пронин А.В. Определение продолжительности поствакцинального иммунитета против туляремии. *Журн. микробиол.* 1995;6:51-52.
- Инструкция по применению вакцины живой туляремийной сухой. Available at: <https://www.microgen.ru/products/vaktsiny/vaktsina-tulyaremiynaya-zhivaya/>
- Дятлов И.И., Фирстова В.В., Бондаренко Н.Л., Караулов А.В. Стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(2): 112-114.
- Аронова Н.В., Оноприенко Н.Н., Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Сравнительный анализ показателей гуморального и клеточного специфического иммунитета у людей, иммунизированных живой туляремийной вакциной. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 5: 32-37.
- Кудрявцева О.М., Гончарова А.Ю., Ожевников В.К., Бугоркова С.А. Комплексный подход к оценке и прогнозированию иммунного ответа на вакцинацию у привитых против чумы людей. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (3): 118-125. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-118-125
- Сомов А.Н., Кравченко Т.Б., Павлов В.М., Вахрамеева Г.М., Комбарова Т.И., Миронова Р.И. и др. Антигенные и иммуногенные свойства кислотонерастворимого комплекса *Francisella tularensis* штамма 15 НИИЭГ в растворимой, адсорбированной и микрокапсулированной формах. *Биотехнология*. 2017; (5): 23-34. DOI: 10.21519/0234-2758-2017-33-5-23-34
- Горбатов А.А., Соловьев П.В., Баранова Е.В., Титарёва Г.М., Куликалова Е.С., Бикетов С.Ф. и др. Сравнительное исследование экспериментальных и коммерческих серологических тестов для определения противотуляремийных антител у людей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(10): 630-635. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-630-635
- Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3(2): 16-22.
- Горбатов А.А., Титарева Г.М., Комбарова Т.И., Шайхутдинова Р.З., Кравченко Т.Б., Миронова Р.И. и др. Особенности гуморального ответа при экспериментальной туляремии животных с разной чувствительностью к инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 262-272. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-262-272

- Roberts L.M., Powell D.A., Frelinger J.A. Adaptive immunity to *Francisella tularensis* and considerations for vaccine development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 115. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00115
- Jia Q., Horwitz M.A. Live attenuated tularemia vaccines for protection against respiratory challenge with virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 154. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00154
- Olsul'ev N.G. Effektivnost' vaktsinatsii protiv tuliaremenii [Efficiency of vaccination against tularemia]. Moscow: Acad. Med. Nauk SSSR; 1953. (in Russian)
- Olsuf'ev N.G. Tekushchee sostoianie izucheniia profilaktiki tuliaremiinoi vaktsinoi [Current state of the study of prophylaxis with tularemia vaccine]. *Vestn Akad Med Nauk SSSR*. 1958; 11: 63-72. (in Russian)
- Savel'eva R.A., Ananova E.V., Pronin A.V. Opredelenie prodolzhitel'nosti postvaktsinal'nogo immuniteta protiv tuliaremenii [Determination of the duration of post-vaccination immunity against tularemia]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1995;6:51-2. (in Russian)
- Instruktsiia po primeneniiu vaktsiny zhivoi tuliaremiinoi sukhoi. Available at: <https://www.microgen.ru/products/vaktsiny/vaktsina-tulyaremiynaya-zhivaya/>
- Dyatlov I.I., Firstova V.V., Bondarenko N.L., Karaulov A.V. Evaluation strategy of postvaccination immunity against plaque and tularemia. *Allergologiya i immunologiya*. 2016; 17(2): 112-114. (in Russian)
- Aronova N.V., Onoprienko N.N., Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Comparative analysis of parameters of humoral and cell specific immunity in individuals immunized with a live tularemia vaccine. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014; 5: 32-37. (in Russian)
- Kudryavtseva O.M., Goncharova A.Yu., Kozhevnikov V.A., Bugarokova S.A. Multifaceted approach to assessing and forecasting the immune response to vaccination in population immunized against plague. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2024; 3: 118-125. (in Russian) DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-118-125
- Somov A.N., Kravchenko T.B., Pavlov V.M., Vakhrameeva G.M., Kombarova T.I., Mironova R.I., Firstova V.V., Kalmantseva O.V., Vetchinin S.S., Mokrievich A.N. Antigenic and immunogenic characteristics of dissolved, adsorbed and microencapsulated formulations of acidinsoluble complex from *Francisella tularensis* 15 NIIG Strain. *Biotechnologiya*. 2017;(5):23-34. DOI: 10.21519/0234-2758-2017-33-5-23-34 (in Russian)
- Gorbatov A.A., Soloviev P.V., Baranova E.V., Titareva G.M., Kulikalova E.S., Biketov S.F., Mazepa A.V. A comparative study of experimental and commercial serological tests for detection of antibodies in humans with tularemia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63(10): 630-635. (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-630-63512.
- Thakur A., Pedersen L.E., Jungersen G. Immune markers and correlates of protection for vaccine induced immune responses. *Vaccine*. 2012; 30(33): 4907-4920. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.049
- Simbirtsev A.S. Cytokines – classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004;3(2):16-22. (in Russian)
- Gorbatov A.A., Titareva G.M., Kombarova T.I., Shaikhutdinova R.Z., Kravchenko T.V., Mironova R.I., Bakhteeva I.V., Aronova N.V., Pavlovich N.V., Mokrievich A.N., Firstova A.A. Features of humoral answer in experimental animal tularemia with different sensitivity to infection. *Infektsiya i immunitet*. 2019;9(2):262-272. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-262-272 (in Russian)
- Krocova Z., Macela A., Kubelkova K. Innate Immune Recognition: Implications for the interaction of *Francisella tularensis* with the host immune system. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 446. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00446
- Paranavitana C., Zelazowska E., DaSilva L., Pittman P.R., Nikolich M. Th17 cytokines in recall responses against *Francisella tularensis* in humans. *J Interferon Cytokine Res*. 2010; 30(7): 471-6. DOI: 10.1089/jir.2009.0108.
- Eneslätt K., Normark M., Björk R., Rietz C., Zingmark C., Wolfrim L.A., et al. Signatures of T cells as correlates of immunity to *Fran-*



BUTTERBUR БЕЛОКОПЫТНИК



Профилактика приступов мигрени



Снижение воспалительных процессов



Помощь при аллергическом рините



АО «ЭКОЛАБ»
 142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,
 г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
 ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958



Покупайте на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
 НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

cisella tularensis. *PLoS One*. 2012; 7(3): e32367. DOI: 10.1371/journal.pone.0032367

18. Beveridge N.E., Price D.A., Casazza J.P., Pathan A.A., Sander C.R., Asher T.E., et al. Immunisation with BCG and recombinant MVA85A induces long-lasting, polyfunctional Mycobacterium tuberculosis-specific CD4⁺ memory T lymphocyte populations. *Eur J Immunol*. 2007; 37(11): 3089-100. DOI: 10.1002/eji.200737504
19. Akondy R.S., Monson N.D., Miller J.D., Edupuganti S., Teuwen D., Wu H., et al. The yellow fever virus vaccine induces a broad and polyfunctional human memory CD8⁺ T cell response. *J Immunol*. 2009; 15; 183(12): 7919-30. DOI: 10.4049/jimmunol.0803903
20. Hale-Donze H., Greenwell-Wild T., Mizel D., Doherty T.M., Chatterjee D., Orenstein J.M., et al. *Mycobacterium avium* complex promotes recruitment of monocyte hosts for HIV-1 and bacteria. *J Immunol*. 2002; 1; 169(7):3854-62. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3854
21. Eneslätt K., Rietz C., Rydén P., Stöven S., House R.V., Wolfrum L.A., et al. Persistence of cell-mediated immunity three decades after vaccination with the live vaccine strain of *Francisella tularensis*. *Eur J Immunol*. 2011; 41(4): 974-80. DOI: 10.1002/eji.201040923
22. Nicol M.J., Williamson D.R., Place D.E., Kirimanjeswara G.S. Differential immune response following intranasal and intradermal infection with *Francisella tularensis* implications for vaccine development. *Microorganisms*. 2021; 9(5):973. DOI: 10.3390/microorganisms9050973.
23. Lindgren H., Eneslätt K., Golovliov I., Gelhaus C., Sjöstedt A. Analyses of human immune responses to *Francisella tularensis* identify correlates of protection. *Front Immunol*. 2023; 14: 1238391. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1238391
24. Eneslätt K., Golovliov I., Rydén P., Sjöstedt A. Vaccine-mediated mechanisms controlling replication of *Francisella tularensis* in human peripheral blood mononuclear cells using a co-culture system. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8: 27. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00027

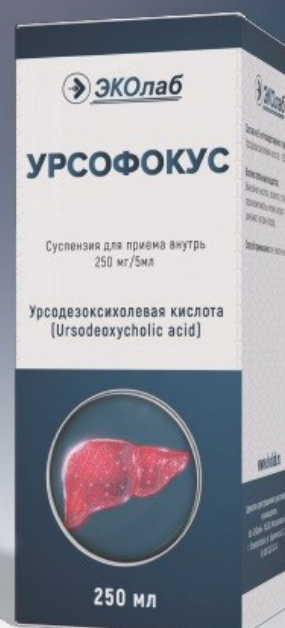


РЕКЛАМА

Для профилактики и лечения заболеваний печени и желчного пузыря

УРСОФОКУС от ЭКОЛАБ

для детей и взрослых в удобной питьевой форме



Гепатопротекторное средство



Урсодезоксихолевая кислота в суспензии



Уменьшает синтез холестерина в печени



Способствует растворению холестериновых камней в желчном пузыре



Стимулирует образование и выделение желчи

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
 ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Васильева Д.И., Тихонов М.М., Яковлева Д.Д., Стекольщикова И.А., Александрова Н.В.

РОЛЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО МИКРОБИОМА В ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЗУБОВ



<https://elibrary.ru/zxxmdo>

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, Чебоксары, Россия

Зубная имплантация является эффективным методом в сфере стоматологии, но риск осложнений из-за инфекционно-воспалительных процессов составляет 1,9–11 %. После установки имплантата происходит нарушение баланса в ротовой полости, что приводит к развитию патогенной микрофлоры, вызывающей различные заболевания. После установки имплантата меняется состав микробиоты: к 10-м суткам он возвращается к исходному уровню, но через месяц увеличивается количество условно-патогенных бактерий. Факторы риска включают плохую гигиену, пародонтит, неправильный выбор имплантата, курение, сахарный диабет и генетическую предрасположенность. Профилактика включает контроль биопленок, регулярную чистку и антибактериальную терапию. Современные методы лечения: лазерная, фотодинамическая и озонотерапия.

Ключевые слова: дентальная имплантация; микробиом; осложнения; патогены; факторы риска; периимплантит

Для цитирования: Васильева Д.И., Тихонов М.М., Яковлева Д.Д., Стекольщикова И.А., Александрова Н.В. Роль стоматологического микробиома в инфекционных осложнениях после имплантации зубов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 252–255.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-252-255>

EDN: ZXXMDO

Для корреспонденции: Васильева Дарья Игоревна, студент 4 курса медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, e-mail: dasha.vasilyeva.04@mail.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.09.2025

Принята к печати 07.11.2025

Vasilyeva D.I., Tikhonov M.M., Yakovleva D.D., Stekolshchikova I.A., Aleksandrova N.V.

THE ROLE OF DENTAL MICROBIOME IN INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER TOOTH

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Chuvash State University named after I.N. Ulyanov", 428015, Cheboksary, Russia

Tooth implantation is an effective method in dentistry, but the risk of complications due to infectious-inflammatory processes is 1.9–11 %. After implant placement, the oral cavity balance is disturbed, leading to the development of pathogenic microflora causing various diseases. The composition of the microbiota changes after implantation: by the 10th day it returns to baseline, but after a month there is an increase in conditionally pathogenic bacteria. Risk factors include poor hygiene, periodontitis, wrong implant choice, smoking, diabetes mellitus, and genetic predisposition. Prevention includes control of biofilms, regular cleaning, and antibacterial therapy. Modern treatment methods include laser, photodynamic therapy, and ozone therapy.

Key words: dental implantation, microbiome, complications, pathogens, risk factors, peri-implantitis

For citation: Vasilyeva D.I., Tikhonov M.M., Yakovleva D.D., Stekolshchikova I.A., Aleksandrova N.V. The role of dental microbiome in infectious complications after tooth. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 252–255. (in Rus.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-252-255>

EDN: ZXXMDO

For correspondence: Daria I. Vasilyeva, 4th-year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Chuvash State University named after I.N. Ulyanov", Cheboksary, e-mail: dasha.vasilyeva.04@mail.ru

Information about authors:

Vasilyeva D.I., <https://orcid.org/0009-0000-1447-8660>;

Tikhonov M.M., <https://orcid.org/0009-0003-7857-6149>;

Yakovleva D.D., <https://orcid.org/0009-0004-5894-8328> ;

Stekolshchikova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5370-7921>;

Aleksandrova N.V. <https://orcid.org/0000-0002-4377-0377> ;

Funding. No funding support has been provided for this work

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 22.09.2025

Accepted 07.11.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дентальная имплантация является очень эффективным методом восстановления утраченных зубов с показателями успешности до 97 % через 10 лет после установки имплантата. Однако несмотря на высокие клинические результаты, частота осложнений составляет от 1,9 % до 11 % случаев, при этом основной причиной неудач является развитие инфекционно-воспалительных процессов в периимплантатных тканях [1, 2]. Стоматологический микробиом может включать большое количество микроорганизмов, что является значимым в процессе развития переемплантата. Нарушение микробного баланса (дисбиоз) может привести к формированию патогенной микрофлоры, способной вызывать мукозит и периимплантит – основные биологические осложнения дентальной имплантации [3–5].

Обзор научной литературы:

Микробиом полости рта представляет собой сложную экосистему, состоящую из бактерий, вирусов, грибов и простейших, которые в той или иной степени зависят друг от друга. В здоровой полости рта преобладают грамположительные кокки и неподвижные палочки, аналогичные микрофлоре здорового пародонта [6–8].

Исследования показывают, что к 10-м суткам от момента установки имплантатов состав микробиоты практически возвращается к исходному уровню, однако через месяц после операции наблюдается увеличение условно-патогенной микрофлоры. Это и создает риск послеоперационных осложнений [9–11].

Этапами патогенеза периимплантита являются начальная стадия, то есть само вживление имплантата, дальнейшее его интегрирование за счет образования «костной мозоли», что приводит к остеолизу в пришеечной области зуба, после чего вокруг поверхности имплантата происходит микробная колонизация, что дает начало распространению остеолиза на всю его длину.

В условиях хронической компрессионной травмы костная ткань, обладающая ограниченными регенеративными ресурсами, подвергается остеолизу, что приводит к формированию периимплантной полости. В эту полость поступает ротовая жидкость, которая, взаимодействуя с поверхностью имплантата, инициирует образование гликопротеиновой биопленки. К данной биопленке впоследствии присоединяются инфекционные агенты, что может существенно осложнить течение патологического процесса и потребовать комплексного подхода к лечению.

P. gingivalis (грамотрицательная палочковидная анаэробная патогенная бактерия) является одним из основных патогенов – играет ведущую роль в патогенезе периимплантита. Данный микроорганизм обладает способностью к проникновению в эпителиальные клетки десневой борозды и активно участвует в разрушении периимплантатных тканей. Исследования показывают, что применение кислородно-активного геля способствует снижению контаминации *P. gingivalis* на интерфейсе имплантат-абатмент [4, 6].

T. forsythia (грамотрицательная анаэробная бактерия) входит в состав красного комплекса, тесно связанная с агрессивными формами пародонтита и периимплантита. Данный микроорганизм имеет уникальную способность генерировать токсичное и воспалительное соединение метилглиоксаль из глюкозы, что приводит

к деградации периодонтальных тканей. В исследованиях отмечается высокая резистентность *T. forsythia* к тетрациклину и макролидным антибиотикам.

A. actinomycetemcomitans (факультативно анаэробная грамотрицательная бактерия) экспрессирует множественные факторы вирулентности. Основными токсинами данного микроорганизма являются лейкотоксин и цитолетальный дистендирующий токсин, которые способны вызывать гибель клеток и индуцировать воспаление. Присутствие высоковирулентных генотипов *A. actinomycetemcomitans* значительно увеличивает риск развития заболевания.

Бактериальные биопленки представляют собой сложные трехмерные структуры, состоящие из микробных сообществ, заключенных в самовосстанавливающийся внеклеточный матрикс. Этот матрикс создает защитную среду, которая повышает устойчивость бактерий к противомикробным агентам и иммунной реакции организма в 1000 раз по сравнению со свободноживущими бактериями. На поверхности зубных имплантатов и прилегающих мягких тканях образуются биопленки, что приводит к периимплантиту. В течение первого месяца вокруг поверхности имплантата образуется бактериальная биопленка, мягкие ткани воспаляются, нарушается соединение с костью. Устойчивость биопленки и разнообразие микробов внутри нее, включая пародонтопатогены, такие как *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, усложняют лечение периимплантита [7]. Зрелые биопленки характеризуются высокой плотностью бактерий и продукцией факторов вирулентности, что связано с хроническими инфекциями.

Факторы риска для имплантации зубов включают плохую гигиену полости рта, неправильный подбор параметров и позиций имплантата, неверный тип фиксации коронки, а также курение, которое снижает приток крови к костной ткани, ухудшает заживление ран и ослабляет иммунный ответ организма. Микробиологические факторы: дисбаланс орального микробиома может препятствовать правильному процессу остеоинтеграции из-за развития дисбиоза и сопутствующего воспаления, вызванного иммунологическим дисбалансом [1].

Среди заболеваний, влияющих на успешность имплантации, выделяют пародонтит и сахарный диабет.

Профилактика периимплантита заключается в контроле образования биопленок и поддержании хорошей гигиены полости рта. Важные меры включают регулярные стоматологические осмотры для профессиональной чистки и контроля состояния имплантатов [7].

Антибактериальная профилактика обычно включает прием амоксициллина с клавулановой кислотой в течение 7–10 дней. Рекомендуемая дозировка для взрослых составляет 875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты, принимаемые два раза в день.

Исследования показывают, что при таком режиме приема снижается количество микроорганизмов во внутреннем содержимом раны и уменьшается риск инфекционных осложнений. Однако, для точного назначения дозировки и длительности приема, обязательно проконсультируйтесь с врачом. Современные подходы к лечению включают использование лазерной терапии, фотодинамической терапии, озонотерапии. Несurgical подходы в сочетании с Er:YAG, CO2 и диодными

лазерами демонстрируют значительное краткосрочное снижение кровоточивости при зондировании и существенную редукцию черно-пигментированных грамотрицательных анаэробных бактерий.

Проблема исследования: Проблема исследования заключается в изучении механизмов развития инфекционно-воспалительных осложнений после дентальной имплантации, связанных с нарушением микробного баланса в полости рта и формированием бактериальных биопленок на поверхности имплантатов. Необходимо выявить основные патогены, факторы риска и разработать эффективные методы профилактики и лечения перимплантита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование Anuntakarun S. et al. продемонстрировало, что уже на 7–10-е сутки после установки имплантата относительная численность патогенных бактерий красного комплекса (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) [8] возрастает по сравнению с исходным состоянием до 2–3-кратного значения. К 30-м суткам микробный состав возвращается к пре- и постоперационному состоянию, однако отмечается формирование стабильной биопленки на поверхности абатмента [4, 6].

В поперечном сравнительном исследовании Bessa L.J. et al. установлено, что при развитии перимплантита индекс Шеннона для оценки микробного разнообразия вокруг имплантатов снижался в среднем на 40% по сравнению со здоровыми участками. Этот дисбиоз коррелировал с тяжестью клинических проявлений воспаления [6].

Работа Cui Z. et al. показала, что зрелые биопленки, сформированные в течение первых двух недель после имплантации, обладают в 500–1000 раз большей устойчивостью к стандартным антибиотикам (амоксиклав, метронидазол) по сравнению с плазмодиями свободноплавающих клеток. Это соответствовало необходимости применения комбинированной терапии [4].

В рандомизированном контролируемом исследовании Gabidullina V.R. было показано, что при приёме амоксициллина с клавулановой кислотой до и в течение первых трёх дней после операции количество аэробных и анаэробных бактерий в пришеечной области снижалось более чем на 80 % по сравнению с плацебо-группой. Исследование подтвердило, что комбинированное применение фотодинамической терапии и Er: YAG-лазера приводило к статистически значимому уменьшению индекса кровоточивости при зондировании и глубины зондирования (> 2 мм) уже через две недели после процедуры, что сопровождалось снижением ПГ-К и *F. nucleatum* в биоплёнке [10].

Многоцентровая работа Fragkioudakis I. показала, что при соблюдении мультимодального протокола (антибиотикопрофилактика + лазерная санация + гигиенические меры) частота развития перимплантита в течение первого года снижалась до 3,5 %, тогда как в группе стандартного ухода превышала 9 % [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стоматологический микробиом играет важную роль в развитии инфекционных осложнений после дентальной имплантации. Микробный дисбаланс, характери-

зующийся увеличением патогенных бактерий красного комплекса (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) и снижением микробного разнообразия, является основным в патогенезе перимплантита. Формирование бактериальных биопленок на поверхности имплантатов создает защищенную среду для патогенных микроорганизмов, повышая их резистентность к антимикробным агентам в 1000 раз.

Понимание роли микробиома в развитии перимплантита открывает новые возможности для персонализированного подхода в дентальной имплантологии. Стратегии, направленные на контроль патогенных бактерий, модуляцию иммунного ответа и содействие регенерации тканей, являются ключевыми для восстановления перимплантатной стабильности и обеспечения долгосрочного успеха имплантации.



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 10, 11 СМ. REFERENCES)

1. Азарова, О.А., Севастьянова М.С. Микробиом ротовой полости: связь с системными заболеваниями. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2022; 25; 3: 67-72.
2. Борисенко А.В., Столяр В.Г. Изменения микрофлоры полости рта на этапах имплантации. *Вестник стоматологии*. 2013; 4: 50-53.
3. Габидуллина В.Р. Динамика микрофлоры слизистой оболочки рта и внутриротового содержимого в области дентального имплантата у пациентов на хирургическом этапе лечения, включающем разные схемы антибиотикопрофилактики. *Клиническая стоматология*. 2023; 26; 4: 116-126. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_116
4. Католла В.М., Тарасенко С.В., Комогорцева В.Е. Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний. *Российский стоматологический журнал*. 2018; 22(3): 162-165. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802.2018.22.3.162-165
5. Побожьева Л.В., Копецкий И.С. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения. *Лечебное дело*. 2012; 2: 9-13.
6. Яковлев А.Т., Бадрак Е.Ю., Михальченко Д.В., Гришина М.А., Демьянова О.Б. Исследование микрофлоры в области соединения дентального имплантата с абатментом. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2015; 1: 46-49.
7. Побожьева Л.В., Копецкий И.С. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения. *Лечебное дело*. 2012; 2: 9-13.
8. Фарниева О.А., Датиева Ф.С., Абаев А.А., Агаджанян М.С., Сидякова В.Э., Бетанова А.Е., Хубулова В.В. Перимплантит: основные аспекты и риски адаптации имплантата (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2025; 3: 46-55. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-3-1-6
9. Ремизова Е. А., Русанова Е. В., Миронов А. Ю., Ерофеева С. Б. Вопросы профилактики ИСМП среди работников стоматологического профиля Москвы и Московской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30(3): 166-177. DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-166-177 EDN: ERHUGZ



REFERENCES

1. Azarova, O.A., Sevastenkova M.S. Oral microbiome: relationship with systemic diseases. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2022; 25; 3: 67-72. (in Russian)
2. Borisenko A.V., Stolyar V.G. Changes in oral microflora during implantation stages. *Vestnik stomatologii*. 2013; 4: 50-53. (in Russian)
3. Gabidullina V.R. Dynamics of oral mucosal microflora and intra-wound contents in the dental implant area in patients undergoing surgical treatment, including different antibiotic prophylaxis regimens. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2023; 26; 4: 116-126. DOI:

- 10.37988/1811-153X_2023_4_116 (in Russian)
4. Katola V.M., Tarasenko S.V., Komogortseva V.E. The Impact of Oral Microbiota on the Development of Inflammation and Somatic Diseases. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2018; 22(3): 162-165. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802_2018-22-3-162-165 (in Russian)
 5. Pobozhyeva L.V., Kopetsky I.S. The Role of Biofilm in the Pathogenesis of Inflammatory Diseases of the Oral Cavity and Methods for Its Elimination. *Lechebnoe delo*. 2012; 2: 9-13. (in Russian)
 6. Yakovlev A.T., Badrak E.Yu., Mikhalechenko D.V., Grishina M.A., Demyanova O.B. Study of microflora in the area of a dental implant-abutment connection. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2015; 1: 46-49. (in Russian)
 7. Pobozhyeva L.V., Kopetsky I.S. The role of biofilm in the pathogenesis of inflammatory diseases of the oral cavity and methods for its elimination. *Lechebnoe delo*. 2012; 2: 9-13. (in Russian)
 8. Farnieva O.A., Datieva F.S., Abaev A.A., Agadzhanyan M.S., Sidakova V.E., Betanova A.E., Khubulova V.V. Peri-implantitis: the main aspects and risks of implant adaptation (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2025; 3: 46-55. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-3-1-6 (in Russian)
 9. Remizova E. A., Rusanova E. V., Mironov A. Yu., Erofeeva S. B. Prevention of HAIs among dental workers in Moscow and the Moscow region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2025; 30(3): 166-177. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-166-177> EDN: ERHUGZ (in Russian)
 10. Chen G, Zhao X, Yang B and Gu H (2025) Peri-implant diseases triggered by oral microdysbiosis: pathogenesis and precision intervention strategies. *Front. Microbiol.* 2025; 16: 1639095. doi: 10.3389/fmicb.2025.1639095.
 11. Cui Z, Wang P and Gao W (2025) Microbial dysbiosis in periodontitis and peri-implantitis: pathogenesis, immune responses, and therapeutic. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2025; 15: 1517154. doi: 10.3389/fcimb.2025.1517154

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

РЕКЛАМА

L-карнитин

популярный спортивный жиросжигатель,
для похудения

- Усиливает сжигание жиров;
- Улучшает жировой обмен и транспорт жирных кислот;
- Улучшает обмен веществ, нормализует деятельность сердечно-сосудистой системы;
- Повышает физическую выносливость и сокращает период восстановления у спортсменов.

Покупайте на маркетплейсах

АО «ЭКОЛАБ»
142530, Московская обл., г. Павлово-Посадский, г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РЕКЛАМА

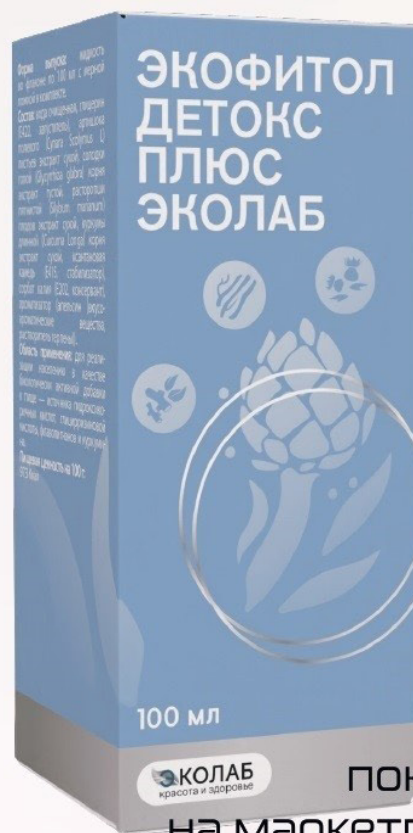
ЭКОФИТОЛ ДЕТОКС ПЛЮС

ЭКСТРАКТ
АРТИШОКА 100 мл

Стимулирует образование
и выведение желчи

Только натуральные
компоненты

Защищает клетки печени
от негативных факторов



142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958



покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Филаева Н.А.¹, Курова Н.Н.², Бабаченко И.В.^{1,3}, Богумильчик Е.А.², Тянь Н.С.¹,
Безручко М.В.², Сaitова А.Т.², Полев Д.Е.², Краева Л.А.²



https://elibrary.ru/yqimhl

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОКЛЮША НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, Санкт-Петербург, Россия;

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В связи с подъемом заболеваемости коклюшем, наблюдавшимся во всем мире в 2023–2024 годах, актуальным является мониторинг микробной изменчивости и антибактериальной чувствительности *B. pertussis*.

Материалы и методы. Выделено 23 штамма *B. pertussis* от детей, больных коклюшем, в возрасте от 1 мес до 16 лет. Проведено полногеномное секвенирование ДНК выделенных штаммов. Оценку микробиологических свойств возбудителя коклюша осуществляли с помощью культивирования, а также методами масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF MS). Чувствительность *B. pertussis* к антибиотикам определяли с использованием E-тестов.

Результаты. Сравнительный анализ возрастного состава детей, у которых были выделены штаммы *B. pertussis*, показал преобладание детей первого года жизни (более 78 %), не привитых против коклюша. Ни у одного из исследуемых штаммов не было выявлено устойчивости к тестируемым антибактериальным препаратам. Более низкие значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) были получены для азитромицина, эритромицина, цефтриаксона; более высокие – для кларитромицина, амоксициллина, цефотаксима. При анализе последовательности гена 23S рРНК с целью выявления мутации A2047G, ассоциированной с устойчивостью к эритромицину, ни у одного из штаммов указанная мутация не была обнаружена. Методом MALDI-ToF MS штаммы были достоверно идентифицированы до рода. По результатам секвенирования штаммы *B. pertussis* относились к сиквенс-типам 232 (по MAST1), 312 и 322 (по MAST2). Выявлены отличия в гене фимбрий (*fim3*): аллель *fim3-1* для сиквенс-типа 312 и *fim3-2* – для 322. Дополнительно определены аллели генов вирулентности, ранее не описанных в РФ и не выявляемых посредством MAST: генов коклюшного токсина (*ptxD*, *ptxE*), а также филаментозного гемагглютинина (*fhaB*). Проведена сравнительная характеристика генотипов штаммов *B. pertussis*, изученных в 2023–2024 годах, со штаммами, выделенными в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (2016–2020), и вакцинными штаммами. **Заключение.** Проведенное исследование современных штаммов *B. pertussis*, сопоставление их с циркулирующими штаммами в 2016–2020 годах и вакцинными позволит усовершенствовать микробиологические методы диагностики и стратегию вакцинопрофилактики коклюша.

Ключевые слова: коклюш; дети; *B. pertussis*; штаммы; сиквенс-типы; E-тесты; антибиотикорезистентность

Для цитирования: Филаева Н.А., Курова Н.Н., Бабаченко И.В., Богумильчик Е.А., Тянь Н.С., Безручко М.В., Сaitова А.Т., Полев Д.Е., Краева Л.А. Микробиологические аспекты коклюша на современном этапе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 256–264.

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-256-264

EDN: YQIMHL

Для корреспонденции: Филаева Надежда Александровна, врач-инфекционист отделения респираторных (капельных) инфекций, аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций «Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: filaeva_n19@mail.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2025

Принята к печати 19.11.2025

Filaeva N.A.¹, Kurova N.N.², Babachenko I.V.^{1,3}, Bogumilchik E.A.², Tyan N.S.¹, Bezruchko M.V.², Saitova A.T.², Polev D.E.², Kraeva L.A.²

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF WHOOPING COUGH AT THE PRESENT STAGE

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, 197022, St. Petersburg, Russia;

² St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 197101, St. Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Russia

Introduction. Due to the surge in whooping cough incidence observed worldwide in 2023–2024, monitoring the microbial variability and antibacterial susceptibility of *B. pertussis* is highly relevant.

Materials and methods. Twenty-three *B. pertussis* strains were isolated from children with whooping cough, aged from 1 month to 16 years. Whole-genome sequencing of the DNA from the isolated strains was performed. The microbiological properties of the *B. pertussis* were assessed by culturing and mass spectrometric analysis (MALDI-TOF MS). The susceptibility of *B. pertussis* to

antibiotics was determined using E-tests.

Results. A comparative analysis of the age distribution of children from whom *B. pertussis* strains were isolated showed a predominance of infants under one year of age (more than 78 %), who were unvaccinated against whooping cough. None of the studied strains showed resistance to the tested antibacterial drugs. Lower minimum inhibitory concentration (MIC) values were obtained for azithromycin, erythromycin, and ceftriaxone; higher values were observed for clarithromycin, amoxicillin, and cefotaxime. Analysis of the 23S rRNA gene sequence to detect the A2047G mutation, associated with resistance to erythromycin, did not reveal this mutation in any of the strains. Using MALDI-TOF MS, the strains were reliably identified to the genus level. Based on sequencing results, the *B. pertussis* strains belonged to sequence types 232 (according to MAST1), 312, and 322 (according to MAST2). Differences in the fimbriae gene (*fim3*) were identified: allele *fim3-1* for sequence type 312 and *fim3-2* for type 322. Additionally, alleles of virulence genes previously undescribed in the Russian Federation and not detectable via MAST were identified: genes for pertussis toxin (*ptxD*, *ptxE*) and filamentous hemagglutinin (*fhaB*). The genotypes of *B. pertussis* strains from 2023–2024 were compared with those of strains isolated at the G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (2016–2020) and with vaccine strains.

Conclusion. This study of contemporary *B. pertussis* strains, and their comparison with strains circulating in 2016–2020 and vaccine strains, will contribute to improving microbiological diagnostic methods and the strategy for whooping cough vaccine prevention.

Key words: whooping cough; children; *B. pertussis*; strains; sequence types; E-tests; antibiotic resistance

For citation: Filaeva N.A., Kurova N.N., Babachenko I.V., Bogumilchik E.A., Tian N.S., Bezruchko M.V., Saitova A.T., Polev D.E., Kraeva L.A. The role of dental microbiome in infectious complications after tooth. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 256–264. (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-256-264>

EDN: YQIMHL

For correspondence: Nadezhda A. Filaeva, Infectious Diseases Doctor of the Respiratory Infections Department, Postgraduate Researcher (PhD student) at the Infections Research Department of the Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: filaeva_n19@mail.ru

Information about authors:

Filaeva N.A.,	https://orcid.org/0009-0006-6629-244X ;
Kurova N.N.,	https://orcid.org/0000-0003-4740-8567 ;
Babachenko I.V.,	https://orcid.org/0000-0002-1159-0515 ;
Bogumilchik E.A.,	https://orcid.org/0000-0002-3181-4328 ;
Tian N.S.,	https://orcid.org/0000-0002-9799-5280 ;
Bezruchko M.V.,	https://orcid.org/0009-0006-7247-4581 ;
Saitova A.T.,	https://orcid.org/0000-0002-5921-0745 ;
Polev D.E.,	https://orcid.org/0000-0001-9679-2791 ;
Kraeva L.A.,	https://orcid.org/0000-0002-9115-3250 .

Funding. No funding support has been provided for this work

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 11.09.2025

Accepted 19.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

С конца XX века отмечается неуклонный рост заболеваемости коклюшем, несмотря на вакцинацию [1]. Усовершенствование молекулярно-генетических методов изучения возбудителя коклюша позволило мониторировать микробную изменчивость для установления ее влияния на заболеваемость привитых и тяжесть заболевания. Важным аспектом микробиологического мониторинга является также контроль антибиотико-чувствительности *Bordetella pertussis* [2, 3]. В наше время свои коррективы в эпидемиологию коклюша внесла пандемия COVID-19. В 2023–2024 гг. заболеваемость коклюшем в Европе возросла более чем в 2 раза по сравнению с эпидемическими подъемами 2012 и 2019 годов [7].

В России отмечалась аналогичная тенденция, и наблюдался максимальный за последние 30 лет рост регистрации случаев коклюша [4, 5]. Большинство зарегистрированных случаев выявлено среди детского населения. В 2024 году в России среди всех заболевших коклюшем на долю детей младше 14 лет пришлось 80,6 % случаев, на подростков 15–17 лет – 8,2 %, а на взрослых – 11,2%. Максимальные показатели заболеваемости регистрировали у детей в возрасте до 1 года – в 2023 г.

показатель составил 476,6 на 100 тыс. детей данного возраста, в 2024 снизился в 1,6 раз: 304,2 на 100 тыс. [5]. В связи с ростом доли и общего числа заболевших непривитых детей первого года жизни, у которых чаще отмечают тяжелые формы коклюша с развитием осложнений, угрожающих жизни, увеличилось количество летальных исходов [4–6].

По данным Европейского центра профилактики и контроля инфекционных заболеваний, с января 2023 года по апрель 2024 года было зарегистрировано 19 летальных исходов коклюша: 11 (58 %) среди младенцев и 8 (42 %) среди людей в возрасте старше 60 лет [7]. В Российской Федерации в 2023 и 2024 гг. было зарегистрировано соответственно 10 и 11 смертей от коклюша непривитых детей первого года жизни при охвате прививками в декретированных возрастных группах более 95 % [5].

При анализе причин возросшей заболеваемости и летальности внимание исследователей обращено на возможный вклад изменчивости возбудителя коклюша под влиянием массовой иммунизации и широкого применения макролидов, в том числе в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Мониторинг изменчивости *B. pertussis* проводился

с помощью различных методов, как за рубежом, так и отечественными исследователями. Изменения серотипового пейзажа бордетелл и его связь с тяжестью клинических проявлений, а также изменений в структуре генов коклюшного токсина и пертактина описаны рядом отечественных авторов [8, 9, 13]. Одним из основных методов генотипирования, применяемых в последние десятилетия является мультилокусное секвенирование ДНК (MLST) и его модификации - multiantigen sequence typing – MAST1 и MAST2, позволяющие оценить клональный состав циркулирующих популяций возбудителя коклюша путем изучения аллельных комбинаций фрагментов генов: в MAST1 – *prn-ptxP-tcfA*, в MAST2 – *ptxP-fim3-prn*. Ген промотора коклюшного токсина (*ptxP*) регулирует его продукцию и определяет системные проявления, а также тяжесть заболевания; поверхностные антигенные белки фимбрии (Fim 1–3), участвующие в прикреплении бактерии к эпителию дыхательных путей, наряду с пертактином (PRN) и фактором А колонизации трахеи (Tcf A), ответственные за процессы адгезии и колонизации, способствуют началу инфекционного процесса и длительному выделению *B. pertussis* из дыхательных путей реконвалесцентов и контактных лиц в очагах [2, 9, 10]. В результате изучения связи аллельного профиля возбудителя коклюша с клиническими проявлениями инфекции было установлено, что в РФ наиболее тяжелое течение болезни в 2000-х годах (2009–2012) вызывали штаммы *B. pertussis* сиквенс-типов 932 (по MAST1), 319 и 329 (по MAST2). В группе детей, от которых выделены штаммы *B. pertussis* сиквенс-типа 319, заболевание протекало в тяжелой форме, осложнялось энцефалопатией, гиперлейкоцитозом до 90×10^9 кл/л, геморрагическим синдромом, летальным исходом. У больных, от которых выделяли штаммы *B. pertussis* сиквенс-типа 329, тяжелых коклюш регистрировали в $75 \pm 21,7$ % случаев [9].

Серьезной угрозой, обусловленной эволюцией генов, стало появление устойчивых к макролидам штаммов *B. pertussis* (MRBP) и штаммов, не продуцирующих пертактин (PRN-). MRBP были зарегистрированы в США, Великобритании, Франции, Иране, Камбодже, Вьетнаме, Японии и Китае. Из трех известных механизмов устойчивости бактерий к макролидам у *B. pertussis* был выявлен только один: мутация A2047G в гене 23S рРНК [16]. Особенно высокая частота выявления штаммов MRBP отмечалась в Китае после пандемии COVID-19 (до 50–90 %), тогда как в других странах случаи регистрации MRBP остаются единичными [15, 17]. Предполагают, что штамм MRBP возник в Китае в 2016 году на фоне появления мутаций в гене пертактина, включая новый аллель гена *prn150*, и мутации A2047G в гене 23S рРНК. Риск распространения MRBP из Китая ранее считался низким, в первую очередь потому, что китайские штаммы, устойчивые к макролидам, преимущественно принадлежали к *ptxP1*-линии, в то время как во всем мире были распространены штаммы *ptxP3*. Однако с 2017 года *ptxP3*-штаммы MRBP стали регистрироваться во многих регионах Китая [15, 16]. Пандемия COVID-19 способствовала резкому росту числа устойчивых к макролидам штаммов *B. pertussis* вследствие частого применения этой группы антибиотиков в комплексной терапии больных новой коронавирусной инфекцией в первые годы пандемии.

Lefrancq N. et al. (2022) обнаружили, что переход с цельноклеточной на ацеллюлярную вакцину сопровождался формированием PRN-дефицитных штаммов *B. pertussis*, характеризующихся *ptxP3/fim3-1* аллельным вариантом, что повышало их колонизационные свойства и широкое распространение в популяции [11, 20]. Однако основное значение мониторинга изменчивости возбудителя коклюша имеет совершенствование состава вакцин и их более полное соответствие циркулирующим штаммам [12, 13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - изучить микробиологические свойства штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем детей в период подъема заболеваемости 2023–2024 годов, и установить возможные клинико-микробиологические параллели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое одномоментное исследование культур возбудителей коклюша, выделенных от детей, поступивших на лечение в клинику ФГБУ ФНКЦБ ФМБА России с жалобами на коклюшеподобный кашель. Обследовано 89 детей, из которых у 53 человек лабораторно был подтвержден диагноз «коклюш». У 36 (68 %) из 53 пациентов диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), у остальных 17 детей, госпитализированных позднее 3 недели от начала заболевания - методом иммуноферментного анализа (ИФА). Степень тяжести коклюша определяли согласно общепризнанным критериям [1, 2].

В дополнение к обследованию, проводимому в стационаре, 55 детям, поступившим с подозрением на коклюш, было проведено бактериологическое исследование. Критерием отбора для данного исследования были: сроки заболевания (не более 1 мес от появления кашля), длительность антибактериальной терапии до поступления (не более 8 дней). Культуры *B. pertussis* были выделены у 23 из 53 детей с подтвержденным диагнозом «коклюш», что составило 43 %. Отбор материала на посев проводился в первые 1–2 дня после поступления в стационар. Материал (отделяемое задней стенки носоглотки) сразу после взятия засеивался на плотную питательную среду (угольный агар (Oxoid, Великобритания) с добавлением 10 % бараньей дефибринированной крови и 40 мг/л цефалексина). В лаборатории медицинской бактериологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера проводилось культивирование при 36 ± 1 °C в течение 5–7 суток с последующей идентификацией возбудителя коклюша по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам, а также методами масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF MS) с использованием прибора Autof MS1000 (Autobio Diagnostics, КНР) и ПЦР (для выделения ДНК использовали набор реагентов «Рибо-Преп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ), для постановки ПЦР - набор реагентов «АмплиПрайм Bordetella» (ООО НекстБио, РФ).

У выделенных штаммов *B. pertussis* определяли чувствительность к антибиотикам методом градиентной диффузии с использованием Е-тестов (МИК Тест Стрипов (Liofilchem, Италия)), содержащих эритро-

мицин, азитромицин, кларитромицин и амоксициллин в диапазоне 0,016–256 мг/л; цефотаксим и цефтриаксон – 0,002–32 мг/л. Взвесь исследуемого штамма *B. pertussis* с оптической плотностью 0,5 по стандарту МакФарланда наносили на чашку Петри с угольным агаром (Oxoid, Великобритания), в центр чашки помещали стрип с антибиотиком, инкубировали при 36 ± 1 °C в течение 72 часов. При анализе полученных результатов рассчитывали минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов МПК₅₀ и МПК₉₀.

ДНК штаммов *B. pertussis* для полногеномного секвенирования выделяли с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Библиотеки геномной ДНК готовили с помощью набора NadPrep EZ DNA Library preparation Module v2 (Nanodigmbio, Китай). Секвенирование осуществляли на приборе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай) с двусторонним прочтением по 150 нуклеотидов с каждой стороны. Для удаления адаптеров и обрезки низкокачественных участков прочтений использовали программу Trim Galore! (версия 0.6.7) с параметрами -j 8 – length 100 -a AAGTC GGAGGCCAAGCGGTCTTAGGAAGACAA -a2 AAGTCGGATCG TAGCCATGTCGTTCTGTGAGCCAAGGAGTTG. Контроль качества обработки осуществляли в программе FastQC (версия 0.11.9). Сборку геномов осуществляли de novo с помощью ПО SPAdes assembler (версия 4.0.0) до уровня контигов. Результаты сборки оценивали в QUAST (версия 5.2.0). Для типирования штаммов по 7 локусам использовали программу MLST. Выявление мутации A2047G, ассоциированной с устойчивостью к эритромицину, проводили биоинформатическим методом. Референсную последовательность гена 23S рПНК *B. pertussis* (Accession No. X68323.1), в которой указанный нуклеотид занимает позицию 2027 [18], использовали для поиска гомологичных последовательностей в собранных геномах с помощью BLASTn (BLAST+ 2.15.0) с порогом e-value 1e-50. Для каждого генома создавали локальную базу данных с помощью утилиты makeblastdb. Последовательности, идентифицированные BLAST как принадлежащие минус-цепи, преобразовывали в плюс-ориентацию с помощью reverse complement с использованием samtools faidx (версия 1.20) и seqkit seq (версия 2.6.1). Все извлеченные последовательности гена 23S рПНК объединяли в единый файл в формате FASTA. Множественное выравнивание последовательностей проводили с помощью алгоритма MAFFT (версия 7.475) с параметрами --auto. Визуальный анализ выравнивания и проверку нуклеотида в позиции 2027, осуществляли в программе UGENE (версия 52.1).

Все исследования проведены в соответствии с нормативными документами: СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»; МУ 1.3.2569–09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности»; МУК 4.2.3701–21 «Лабораторная диагностика коклюша и заболеваний, обусловленных другими бордетеллами».

Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБУ ФНКЦИБ (ранее ДНКЦИБ) ФМБА России (Протокол №168 от 12.09.2023). Исследования проведены в рамках Соглашения о научном сотрудничестве ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» №1/2024 от 16.04.2024.

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов статистического анализа при помощи стандартных статистических пакетов программ Statistica 7.0, Microsoft Excel. Проверка количественных данных на нормальность распределения выполнена с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. С учетом отличного от нормального распределения количественные показатели пред-

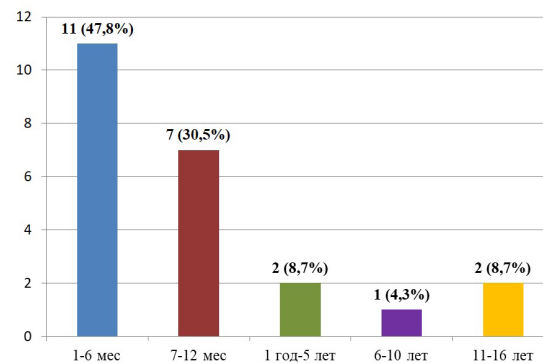


Рис. 1. Возрастная структура детей с бактериологическим подтверждением диагноза (n=23)

ставлены с использованием медианы с интерквартильными размахами: 25–75-й процентиля (Q1–Q3). Достоверность различий между признаками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группа больных, от которых были выделены культуры (n = 23), состояла из 13 девочек и 10 мальчиков. По возрастному составу преобладали дети первого года жизни: 18 человек (78,3 %) (рис. 1).

Подавляющее число детей (21 ребенок) не было привито от коклюша, пятеро из них не достигли прививочного возраста. Тяжелое и негладкое течение коклюша наблюдалось у 10 детей (43 %) первого года жизни. Среди осложнений регистрировали нарушения ритма дыхания, включая апноэ, нарушения ритма сердца (брадикардию), субконъюнктивальное кровоизлияние, внебольничную пневмонию, обструктивный бронхит, вероятно, на фоне сочетанной коклюшно-вирусной инфекции. У 8 детей из верхних дыхательных путей методом ПЦР выделена РНК риновируса (34,8 %), в 21,2 % случаев коклюш сочетался с аденовирусной, сезонной коронавирусной, микоплазменной инфекцией. Как моноинфекция коклюш протекал в 44 % случаев.

Дети с бактериологическим подтверждением коклюша поступали в стационар в среднем на 11 сутки заболевания (Q1–Q3 8–12 сутки), в разгар периода спазматического кашля. На первой неделе заболевания были госпитализированы 7 человек, с 8 по 14 сутки – 13 человек, с 15 по 21 сутки – двое, один ребенок – на 30-е сутки. 10 детей (43,5 %) не получали антибактериальной терапии до взятия мазка. У 9 детей (39,1 %) срок приема антибиотиков до сбора материала составлял 1–2 дня, у 3 детей (13 %) – 3–4 дня, а в одном случае на догоспитальном этапе ребенок получал цефуроксим в течение 7 дней.

На начальных этапах работы сбор материала осуществлялся, как из носоглотки, так

и из ротоглотки. В процессе работы было выявлено, что взятие назофарингеальных мазков значительно уменьшает влияние сопутствующей условно-патогенной флоры, затрудняющей рост колоний *B. pertussis* (рисунок 2).

При идентификации методом ПЦР во всех 23 образцах (100 %) была выявлена ДНК *B. pertussis*.

При идентификации методом MALDI-ToF MS у всех исследованных штаммов значение SV (score value) превышало 9,0, что, согласно инструкции, соответствует идентификации до вида. Однако при исследовании каждого из штаммов в нескольких повторностях часть масс-спектров была идентифицирована как *B. bronchiseptica* с уровнем SV не ниже, а иногда и выше, чем для *B. pertussis*. Таким образом, достоверной можно считать идентификацию до рода. Для повышения достоверности исследования требуется доработка базы референсных масс-спектров (пополнение базы большим числом масс-спектров бордетелл разных видов, возможно, оптимизация спектров).

В современной клинической практике метод ПЦР лидирует среди других методов диагностики коклюша, что обусловлено его высокой чувствительностью, быстротой получения результатов (4–6 часов), возможностью обнаружения ДНК возбудителя на более поздних сроках заболевания и на фоне проведения антибактериальной терапии [1]. В то же время, бактериологический метод, несмотря на его трудоёмкость и длительность сроков выполнения, не утратил своей актуальности в научных исследованиях: продолжают работы по изучению бактериологической эффективности различных сред, питательных добавок, антибактериальных препаратов и их влияния на протеомный профиль *B. pertussis* [1, 2, 19].

На рисунке 3 показано количественное распределение исследованных штаммов по МПК каждого из примененных антибиотиков. Из графика видно, что диапазоны распределения по МПК находились в пределах 3–6 разведений. Ни у одного из исследуемых штаммов не было выявлено устойчивости к какому-либо антибактериальному препарату.

Более низкие значения МПК₉₀ были получены для азитромицина – 0,064 (0,016–0,064) мг/л, эритромицина – 0,125 (0,023–0,125) мг/л, цефтриаксона – 0,125 (0,047–0,19) мг/л; более высокие – для кларитромицина – 0,5 (0,125–0,5) мг/л, амоксициллина – 0,25 (0,125–0,38) мг/л, цефотаксима – 0,38 (0,25–0,5) мг/л. Полученные нами данные близки к описанным для макролидов уровням МПК в ряде стран до периода пандемии COVID-19: Великобритания ≤ 0,125 мг/л, Чехия – 0,06 – 0,125 мг/л [21].

Был произведен анализ данных, полученных при полногеномном секвенировании ДНК исследуемых штаммов, с целью выявления мутации A2047G, ассоциированной с устойчивостью к эритромицину. Ни у одного из штаммов указанная мутация не была выявлена.

Пандемия COVID-19 привела к росту антибиотикорезистентности многих возбудителей, особенно к азитромицину, который активно применяли в комбинированном лечении больных в 2020–2021 годах. С учетом появления устойчивых к эритромицину штаммов *B. pertussis* в ряде стран еще до начала пандемии, полученные результаты представляют несомненную ценность. Другим аспектом проблемы является ограниченный перечень антибактериальных препаратов, рекомендованных к применению детям первых месяцев жизни. Азитромицин, применяемый в большинстве стран с рождения для лечения и постконтактной профилактики коклюша, в России разрешен только с 6 месяцев. Цефтриаксон, к которому *in vitro* показана высокая чувствительность возбудителя коклюша и который может применяться у детей с рождения, не содержит в



Рис. 2. Чашки Петри с первичным посевом материала от пациента X. Чистая культура *B. pertussis*, полученная при взятии назофарингеального мазка (А); рост посторонней кокковой флоры при взятии орофарингеального мазка (Б)

инструкции показания для лечения коклюша.

Ученые Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского) с 1980-х годов осуществляют мониторинг антибиотикорезистентности бордетелл, анализируя ее динамику в различные периоды в зависимости от доминирования в терапии различных групп антибиотиков, выделяя временные периоды 1948–1989; 1990–2005 и 2006–2012 гг. [24]. Определена динамика чувствительности к эритромицину, азитромицину, ампициллину и гентамицину, кларитромицину и спиромицину. Установлена тенденция к снижению чувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину, азитромицину, кларитромицину до промежуточной при доминировании высокочувствительных штаммов. Снижение числа высокочувствительных штаммов обусловлено увеличением частоты применения тестируемых антибиотиков. Показательна динамика чувствительности к ампициллину в периоды 1948–1989; 1990–2005 и 2006–2012 гг. Количество штаммов с промежуточной чувствительностью увеличилось с 10 % до 17 % в период 1990–2005 гг. в связи с активным использованием препаратов в лечении больных, но после 2006 г на фоне уменьшения использования ампициллина в стационарной и амбулаторной практике число этих штаммов уменьшилось до 6%, при этом был выявлен 1 резистентный

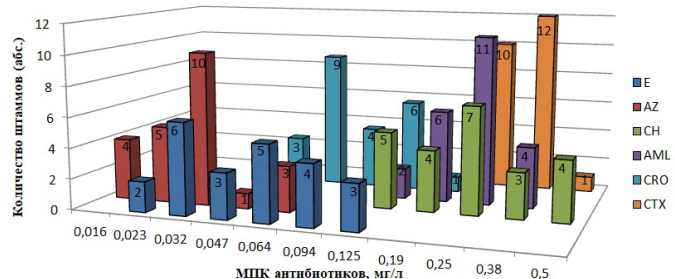


Рис. 3. Чувствительность *B. pertussis* к антибиотикам методом Е-тестов. Примечание. AZ – азитромицин, E – эритромицин, CH – кларитромицин, AML – амоксициллин, CRO – цефтриаксон, CTX – цефотаксим.

штамм. К гентамицину, который не применялся широко для терапии коклюша у детей в связи с потенциальной токсичностью, с 1948 по 2012 год сохранялась высокая чувствительность *B. pertussis* [24]. При исследовании 165 штаммов, отобранных в 7 регионах РФ в период с 2014 по 2020 гг., было установлено, что все штаммы *B. pertussis* сохраняют свою чувствительность к эритромицину и азитромицину, однако намечается тенденция к снижению чувствительности *in vitro* [24]. Высокий уровень резистентности к эритромицину у клинических изолятов *B. pertussis* объясняется наличием мутации в позиции A2047G последовательности гена 23S рРНК. Исследование, проведенное Пименовой А. С. и соавторами (2024), не выявило соответствующей мутации ни у одного из исследованных штаммов [25].

Нами проведено полногеномное секвенирование 23 исследуемых штаммов *B. pertussis*. По результатам секвенирования по схеме генотипирования MAST1 (*prn* – *ptxP* – *tcfA*) все штаммы отнесены к сиквенс-типу 232, на основе MAST2 (*ptxP* – *fim3* – *prn*) были выделены 2 сиквенс-типа: 312 и 322. Генотипическая характеристика выделенных от больных штаммов представлена на рисунке 4.

Выявлены отличия только в гене фимбрий (*fim3*): аллель *fim3-1* для сиквенс-типа 312 и *fim3-2* – для 322.

Исследования, проведенные в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, по характеристике штаммов *B. pertussis*, циркулировавших в период 2016–2020 гг. в различных регионах РФ, и сравнению их с вакцинными штаммами, выявили изменчивость основных генов вирулентности у штаммов, циркулировавших в России в период до начала пандемии COVID-19 [14]. Методами полногеномного секвенирования и мультилокусного антигенного сиквенс-типирования (MAST) были получены аллельные профили штаммов. В таблице 1 отражена сравнительная характеристика штаммов, исследованных в настоящей работе, выделенных от больных коклюшем в период 2016–2020 гг. и вакцинных штаммов.

Выделенные в период подъема заболеваемости в 2023–2024 гг. после завершения пандемии COVID-19 штаммы *B. pertussis* отличаются от штаммов, выделенных в различных регионах РФ в допандемическом периоде по аллелям генов коклюшного токсина *ptxB*, *ptxC*; гена фимбрий *fim2*. Ген *fim3* встречался в двух аллельных вариантах, как до пандемии, так и после нее. У всех штаммов, исследованных в данной работе, выявлен аллель гена пертактина *prn2*, в то время как у одного из штаммов, выделенных в 2016–2020 гг., был обнаружен аллель *prn9*. У штаммов, включенных в состав цельноклеточной вакцины, выявлены еще большие различия с циркулирующими в сравниваемые периоды возбудителями коклюша по *ptxA*, *ptxC*, *prn*. Изменения в генах вирулентности обуславливают антигенный дрейф *B. pertussis* под влиянием массовой вакцинопрофилактики [19, 20]. Это может расцениваться как одна из причин заболеваний привитых. Именно поэтому актуальные в период 2016–2020 гг. штаммы рассматривались как кандидатные для замены состава вакцин. Изменения в генах поверхностных антигенов (пертактина и фимбрий) способствуют адгезии бактерий к реснитчатому эпителию дыхательных путей хозяина, а также более высокой иммуногенности. До внедрения повсеместной массовой вакцинопрофилактики доминировали штаммы с аллелем *fim3-1*, ассоциированные с высоким уровнем постоянной экспрессии белка Fim3. Широкое внедрение бесклеточных вакцин после 2000-х годов в мире способствовало росту штаммов с аллелем *fim3-2*, ассоциированных с регулируемой (индуцибельной) экспрессией Fim3 под контролем системы BvgA/S – главного регулятора вирулентности *Bordetella* – BvgAS [25, 26]. Регулируемая экспрессия позволяет бактериям частично уклоняться от иммунного ответа, особенно на ранних стадиях инфекции или при недостаточной напряженности иммунитета. Бактерии

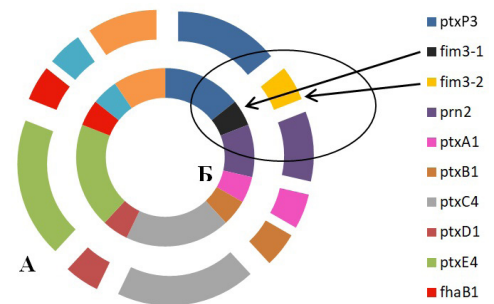


Рис. 4. Сравнительная характеристика сиквенс-типов 322 (А) и 312 (Б) по аллельным вариантам генов вирулентности *B. pertussis*

могут временно снижать экспрессию Fim3, становясь менее «видимыми» для антител. Это может давать селективное преимущество в вакцинированных популяциях по сравнению с *fim3-1* [25].

Проведенное нами полногеномное секвенирование позволяет описать более широкий спектр генов вирулентности, также требующих постоянного мониторинга. В нашем исследовании дополнительно охарактеризованы ранее не описанные в РФ аллели генов коклюшного токсина (*ptxD*, *ptxE*), а также генов, способствующих колонизации эпителия дыхательных путей – филаментозного гемагглютинина (*fhaB*), что расширит возможности мониторинга изменчивости возбудителя для дальнейшей коррекции состава противокклюшных вакцин.

Другим вопросом, требующим анализа, является возможная связь отдельных клинико-лабораторных проявлений коклюша, определяющих его тяжесть в период подъема заболеваемости 2023–2024 годов. В исследовании Поповой О.П. и соавторов (2014) проведены клинико-микробиологические сопоставления у 83 детей с коклюшем, получавших лечение в инфекционной клинической больнице Москвы в период 2009–2012 годов. Генотипические характеристики штаммов были получены на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского с помощью мультилокусного секвенирова-

Таблица 1

Сравнительная генотипическая характеристика штаммов *B. pertussis*, выделенных в 2023–24, в 2016–20 гг. и вакцинных штаммов

Группы штаммов	N общее	Аллель гена/количество штаммов						
		<i>ptxP</i>	<i>ptxA</i>	<i>ptxB</i>	<i>ptxC</i>	<i>fim2</i>	<i>fim3</i>	<i>prn</i>
Штаммы, выделенные в 2023–24 гг. (данное исследование)	23	3/23	1/23	1/23	4/23	1/23	1/14 2/9	2/23
Штаммы, выделенные в 2016–20 гг. [14]	8	3/8	1/8	2/8	2/8	2/8	1/2 2/6	2/7 9/1
Вакцинные штаммы [14]	8	н/о*	1/1 2/5 4/2	1/3 2/5	1/8	1/8	1/8	1/8

*- не определяли

ния ДНК – MAST1 и MAST2. Было отмечено более выраженное разнообразие сиквенс-типов по MAST1 (232, 332, 932) в отличие от единственного сиквенс-типа 232, выявленного в нашем исследовании. По наблюдению авторов пациенты, от которых выделяли *B. pertussis* 232 сиквенс-типа, переносили как тяжелые (53,3 %), так и среднетяжелые формы коклюша (41,7 %) ($p > 0,05$) в отличие от 932 генотипа, при котором преобладали тяжелые формы заболевания (87,5 %). В нашем исследовании среди детей в возрасте первого года жизни тяжелые формы зарегистрированы у 9 из 18 детей. При генотипировании штаммов, выделенных в 2009–2012 гг. в Москве, по MAST2 выявляли сиквенс-типы 312, 322, 319, 329. При этом тяжелая форма коклюша выявлена у 71,4 % детей с сиквенс-типом возбудителя 322 и у 40 % – 312. Штаммы с сиквенс-типами 319 и 329, не выявленные у наблюдавшихся нами пациентов, были ассоциированы с тяжелым коклюшем у 100 % и 75 % детей соответственно [9].

В нашем исследовании тяжелый коклюш регистрировали у 54,5 % детей первого года жизни с сиквенс-типом возбудителя 312 и у 42,9 % – с 322. Пациентам, от которых выделяли штаммы сиквенс-типа 312, в сравнении с сиквенс-типом 322, в 3 раза чаще, чем при генотипе 322, требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (7 против 2), также у них в три раза чаще регистрировали апноэ (6 против 2).

Одним из проявлений системного действия коклюшного токсина является лейкоцитоз, уровень которого важно учитывать в диагностике тяжелых форм коклюша при наличии определяющих клинических критериев (частота и характер приступов кашля, признаки гипоксии: цианоз лица на фоне кашля или в покое, нарушение самочувствия, изменение частоты сердечных сокращений – тахи- или брадикардия, судороги, нарушения ритма дыхания) [28, 30]. Тяжелые формы коклюша, а также выраженность лабораторных изменений достоверно чаще наблюдаются у детей первого года жизни [1]. В связи с этим, в дальнейшую статистическую обработку данных была включена только указанная возрастная группа. Проведенный анализ не выявил достоверных различий среди показателей клинического анализа крови в зависимости от выявленных сиквенс-типов (табл. 2).

Анализ антибиотикочувствительности штаммов *B. pertussis*, в зависимости от их сиквенс-типа, показал одинаковую чувствительность к антибактериальным препаратам.

Таким образом, установленные изменения микробиологических свойств *B. pertussis* в период подъема заболеваемости 2023–2024 гг. не сопровождались существенными различиями по степени тяжести (тяжелый коклюш у 54,5% детей с сиквенс-типом 312 и у 42,9 % детей с сиквенс-типом 322), не имели достоверных различий по гематологическим показателям и не отличались по чувствительности к антибактериальным препаратам.

Выводы, сделанные нами на основе изучения микробиологических свойств возбудителя коклюша, подтверждаются наблюдениями за 508 детьми в возрасте от 0 до 17 лет, больными коклюшем, получавшими лечение в инфекционной клинической больнице №1 Департамента здраво-

охранения Москвы (ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ) в 2023 году. Авторы убедительно показали отсутствие существенного увеличения относительного количества тяжелых форм болезни в различных возрастных группах детей, несмотря на значительное повышение уровня госпитализации больных всех возрастных групп, особенно в возрасте первого года жизни ($40,7 \pm 2,0$ %) [29]. Тяжелая степень тяжести коклюша диагностирована у $8,2 \pm 1,2$ % больных, при этом у детей в возрасте до 1 года – у $17,5 \pm 2,4$ % [29]. Представленные данные сопоставимы с ранее описанными нами в допандемическом периоде 2015–2017 гг. в детской городской клинической больнице №5 г. им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга, в которой было пролечено 545 больных коклюшем, из которых пациенты первого года жизни составили 53,9 %. 10,3 % детей переносили коклюш в тяжелой форме; в группе детей первого года жизни тяжелый коклюш регистрировали у 16,7 % больных [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделенные в Санкт-Петербурге в период эпидемического подъема заболеваемости 2023–2024 годов штаммы *B. pertussis* относились к описанным ранее и выявлявшимся более 15 лет в РФ и других регионах мира сиквенс-типам: 232 (по MAST1), 312 и 322 (по MAST2). Проведенные в допандемический период исследования (в частности, 2009–2012 гг., г. Москва) демонстрируют большее разнообразие сиквенс-типов: по MAST1 – 232, 332, 932; по MAST2 – 312, 322, 319, 329. Авторам удалось установить взаимосвязь отдельных сиквенс-типов: 932 по MAST1 и 322, 329, 319 по MAST2 – с большей частотой тяжелых форм коклюша. Наш анализ показал равномерное распределение по тяжести пациентов первого года жизни вне зависимости от генотипа выделенного возбудителя. В пользу этого также свидетельствует отсутствие достоверных различий между медианами количества лейкоцитов крови больных коклюшем детей первого года жизни, у которых эти показатели наиболее часто ассоциируют с тяжестью заболевания, особенно у детей первого года жизни.

Исследование методом полногеномного секвенирования ДНК возбудителей коклюша позволило не только охарактеризовать аллельный профиль современных штаммов *B. pertussis*, выделенных в Санкт-Петербурге в период 2023–2024 годов, но и сопоставить их со штаммами, описанными в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского в период 2016–2020 годов, а также продемонстрировать различия с вакцинными штаммами по аллелю гена коклюшного токсина *ptxC* и пертактина. Устойчивых к макролидам штаммов выявлено не было. Выделенные

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей госпитализированных детей первого года жизни с коклюшем в зависимости от сиквенс-типа (n=23)

Показатели	Сиквенс-тип 312 Ме (Q1-Q3)	Сиквенс-тип 322 Ме (Q1-Q3)	Уровень р
Лейкоциты, $\ast 10^9$ /л	21,8 (12,5 – 26,9)	17,8 (12,0 – 31,6)	0,89
Тромбоциты, $\ast 10^9$ /л	446 (380 – 562)	463 (439 – 523)	0,72
Тромбоцит, %	0,429 (0,350 – 0,480)	0,410 (0,321 – 0,419)	0,42
Лимфоциты, $\ast 10^9$ /л	12,3 (8,1 – 17,7)	12,6 (8,2 – 25,7)	0,62
Лимфоциты, %	71 (60 – 81)	73 (69 – 80)	0,56
СОЭ, мм/ч	4 (3 – 10)	4 (3 – 19)	0,56

в нашем исследовании в Санкт-Петербурге штаммы сиквенс-типов по MAST2 312 и 322 отличались между собой только по аллелям гена фимбрий: 312 – *fim3*–1, 322 – *fim3*–2. Различий в чувствительности к антибиотикам у штаммов сиквенс-типов 312 и 322 не установлено. Полногеномное секвенирование позволило описать дополнительные гены вирулентности, ранее не описанные в РФ и не выявляемые посредством MAST: аллели генов коклюшного токсина (*ptxD*, *ptxE*), а также филаментозного гемагглютинина (*fhaB*).

Полное исследование белкового спектра *B. pertussis*, изучение протеомных профилей циркулирующих штаммов позволит усовершенствовать диагностику коклюша методом MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Сопоставление вакцинных и циркулирующих штаммов *B. pertussis* демонстрирует важность учета эволюционной биологии возбудителя при разработке новых вакцин, что требует постоянного мониторинга вследствие антигенного дрейфа возбудителя коклюша и его территориальных различий.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 6-7, 11-12, 14-19, 22, 26-28, 30 см. REFERENCES)

1. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. М.: Комментарий, 2014.
2. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
4. Филаева Н.А., Бабаченко И.В., Курова Н.Н. Влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологию коклюша (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2025; 17 (1): 15-25. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-15-25.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025.
8. Бабаченко И.В. Коклюшная инфекция в условиях антигенного дрейфа *B. pertussis*. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (6): 24-7.
9. Попова О.П., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Грачёва Н.М., Абрамова Е.Н., Пименова А.С. и др. Клинико-микробиологические сопоставления при коклюше у детей в современных условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 19 (5): 13-18.
10. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., Карасев В.В., Починяева Л.М., Калисникова Е.Л. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (2): 88-96.
13. Бажанова И. Г., Брицина М. В., Мерцалова Н. У., Озерецковская М. Н. Генетическая изменчивость *Bordetella pertussis* и ее роль в вакцинопрофилактике коклюша. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2019; 4: 98–105.
20. Борисова И. Э., Селезнёва Т.С. Антигенный дрейф коклюшного микроба. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008; 1(38): 39-44.
21. Видманова М.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Шеститко Е.Ю., Решетникова В.П. Микробиологическое исследование при коклюше и влияние состава питательной среды на белковое профилирование *Bordetella* spp. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024; 26 (4): 514-521.
24. Борисова О.Ю., Алешкин А.В., Иващенко Г. А. Чувствительность штаммов *Bordetella pertussis* к антибактериальным препаратам. *Детские инфекции*. 2013; 2: 46-50.
25. Пименова А. С., Гадуа Н. Т., Андриевская И. Ю., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Борисова А.Б. и др. Антибиотикочувствительность выделенных на территории России штаммов *Bordetella pertussis* к эритромицину и азитромицину. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024; 23(3): 27-37.
29. Петрова М.С., Тюрин И.Н., Борисова А.Б., Борисова О.Ю., Леонтьева Н.И., Антип Н.А. и др. Клиническая характеристика коклюша в период подъема заболеваемости. *Журнал инфектологии*. 2025; 17 (1): 53-59.



REFERENCES

1. Babachenko I.V., Xarit S.M., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Whooping cough in children. Moscow: Kommentarij, 2014. (in Russian)
2. Popova O.P., Gorelov A.V. Modern aspects of whooping cough in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (in Russian)
3. Kurova N., Njamkepo E., Brun D., Tseneva G., Guiso N. Monitoring of *Bordetella* isolates circulating in Saint Petersburg, Russia between 2001 and 2009. *Res Microbiol*. 2010; 161(10): 810-815.
4. Filaeva N.A., Babachenko I.V., Kurova N.N. The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of whooping cough (obzor literatury). *Jurnal infektologii*. 17 (1): 15-25. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-15-25. (in Russian)
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2024; 364. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779 (in Russian)
6. Mi Y-M, Deng J-K, Zhang T. et al. Expert consensus for pertussis in children: new concepts in diagnosis and treatment. *World Journal of Pediatrics*; published online: 14 Nov.2024. <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00848-5>.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024 Stockholm: ECDC; 2024. © European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2024. Catalogue number: TQ-02-24-500-EN-N, ISBN: 978-92-9498-717-4, DOI: 10.2900/831122.
8. Babachenko I.V., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Pertussis infection amidst antigenic drifting of *Bordetella pertussis*. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5 (6): 24-7. (in Russian)
9. Popova O.P., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Gracheva N.M., Abramova E.N., Pimenova A.S. et al. Clinical and microbiological comparisons in whooping cough in children under modern conditions. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2014; 19 (5): 13-18. (in Russian)
10. Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyayeva L.M., Kalisnikova E.L. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics. *Jurnal infektologii*. 2019; 11 (2): 88-96. (in Russian)
11. Fu P, Yan G, Li Y, et al. Pertussis upsurge, age shift and vaccine escape post-COVID-19 caused by ptxP3 macrolide-resistant *Bordetella pertussis* MT28 clone in China. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(11):1439-1446. doi:10.1016/j.cmi.2024.08.016.
12. Lefrancq N, Bouchez V, Fernandes N, et al. Global spatial dynamics and vaccine-induced fitness changes of *Bordetella pertussis*. *Sci Transl Med*. 2022; 14(642): eabn3253.
13. Bazhanova I. G., Britsina M. V., Mertsalova N. U., Ozeretskoykaya M. N. Genetic variability of *Bordetella pertussis* and its role in vaccine prevention of pertussis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019; 4: 98-105. (in Russian)
14. Borisova O.Yu., Andrievskaya I.Yu., Pimenova A.S. et al. Genotypic characteristics of *Bordetella pertussis*, candidate strains for production of pertussis component of vaccines (Statement I). BULLETIN OF RSMU 2, 2024. Available at: [VESTNIKRGMU.RU/](https://vestnikrgmu.ru/) DOI: 10.24075 / brsmu.2024.017. Published online: 30.04.2024. (in Russian)
15. Lecorvaisier F. Impact de la vaccination sur l'évolution de *Bordetella pertussis* [Impact of vaccination on the evolution of *Bordetella pertussis*]. *Med Sci (Paris)*. 2024; 40(2): 161-166.
16. Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, He Q. Macrolide Resistance in *Bordetella pertussis*: Current Situation and Future Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(11):1570.
17. Kamachi K, Yao SM, Chiang CS, Koide K, Otsuka N, Shibayama K. Rapid and simple SNP genotyping for *Bordetella pertussis* epidemic strain MT27 based on a multiplexed single-base extension assay. *Sci Rep*. 2021; 11: 4823.
18. Bartkus J.M., Juni B.A., Ehresmann K. et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: implications for surveillance of antimicrobial resistance. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41 (3): 1167-1172.
19. Payne M, Xu Z, Hu D, et al. Genomic epidemiology and multilevel genome typing of *Bordetella pertussis*. *Emerg Microbes Infect*.

- 2023;12(2): 2239945.
20. Borisova I. E., Selezneva T.S. S. Antigenic drift of the pertussis microbe. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2008; 1(38): 39-44. (in Russian)
 21. Vidmanova M.V., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Shestitko E.Yu., Reshetnikova V.P. Impact of nutrient medium composition on protein profiling of *Bordetella* spp. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2024; 26 (4): 514-521. (in Russian)
 22. Fry N.K., Duncan J., Vaghji L., et al. Antimicrobial susceptibility testing of historical and recent clinical isolates of *Bordetella pertussis* in the United Kingdom using the Etest method. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010; 29 (9): 1183-1185.
 23. Jakubu V., Zavadilova J., Fabianova K., Urbaskova P. Trends in the minimum inhibitory concentrations of erythromycin, clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, and trimethoprim / sulfamethoxazole for strains of *Bordetella pertussis* isolated in the Czech Republic in 1967-2015. *Central European Journal of Public Health*. 2017; 25 (4): 282-286.
 24. Borisova O.Yu., Aleshkin A.V., Ivashinnikova G. A., Donskikh E.E., Postnikova E.A., Alyeshkin V.A. Susceptibility of *Bordetella pertussis* strains to antibacterial preparations. *Detskoe infektsii*. 2013; 12(2): 46-50. (in Russian)
 25. Pimenova A. S., Gadua N. T., Andrievskaya I. Yu., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Borisova A.B. Antimicrobial Susceptibility Testing to Erythromycin and Azithromycin of Clinical Isolates of *Bordetella pertussis* Circulating in Russia. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2024;23(3):27-37. (in Russian)
 26. Bart M.J., Harris S.R., Advani A., Arakawa Y., Bottero D., Bouchez V. et al. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *mBio*. 2014; 5 (2): e01074.
 27. Dorji D., Mooi F., Yantorno O. et al. *Bordetella pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. *Med Microbiol Immunol* 2018; 207: 3-26.
 28. Liu C, Yang L, Cheng Y, Xu H, Xu F. Risk factors associated with death in infants <120 days old with severe pertussis: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 852.
 29. Petrova M.S., Tyurin I.N., Borisova A.B., Borisova O.Yu., Leontieva N.I., Antipyat N.A. et al. Clinical characteristics of pertussis during the period of rising incidence. *Zhurnal infektologii*. 2025;17(1):53-59. (in Russian)
 30. Huang R, Zheng R, Fu S, Li ZJ. Epidemiology of Pertussis and the Screening Value of WBC and Lymphocyte Percentage. *Int J Gen Med*. 2024;17: 5443-5452.

реклама

КОЛЛАГЕН АРТРО

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

Содержит
уменьшению
ощущения дискомфорта
в области суставов

Поддерживает подвижность
костей и суставов

Благотворно влияет на состояние
опорно-двигательного аппарата

Способствует укреплению костей
и улучшению суставов

покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

АО «ЭКОЛАБ»
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский, г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

РЕКЛАМА

ЖЕЛЕЗО ХЕЛАТ+ ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА+ В12

Улучшает концентрацию внимания и память

Способствует борьбе со стрессом

Улучшает самочувствие

покупайте на маркетплейсах

120 капсул в одной упаковке

ГЕМОГЛОБИН В НОРМЕ ЭНЕРГИЯ И АКТИВНОСТЬ



ЖЕЛЕЗО ХЕЛАТ +
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА +
В12 ЭКОЛАБ

Fe

120 капсул

АО «ЭКОЛАБ»
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский, г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Юзлибаева Л.Р.^{1, 2}, Мухаммадиева Р.Р.^{1, 2}, Михайлов И.И.¹



<https://elibrary.ru/aghgvv>

ВАКЦИНАЦИЯ КАК СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ В ПРОГРАММЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

¹ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, 420111, Казань, Россия;

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 420012, Казань, Россия

Вакцинация против гепатита В (ГВ), начатая в России в 1997 году, способствовала снижению уровня заболеваемости в популяции. В апреле 2016 г. на Ассамблее ВОЗ было принято решение о глобальной ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здравоохранения к 2030 г. Целью работы явилось изучение эффективности внедрения вакцинопрофилактики в качестве дополнительного инструмента в программе всеобщей элиминации ГВ на примере Республики Татарстан. Изучена заболеваемость и охват прививками против ГВ с использованием данных официальной статистики и годовых отчетных форм в период с 1996 по 2024 годы. В Республике Татарстан за период с 1996 по 2024 годы прослеживается отчетливая взаимосвязь между охватом вакцинацией против ГВ и уровнем заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) среди населения ($r = -0,7859$). В 1996 году при охвате вакцинацией против ГВ 0,03 % населения заболеваемость составила 26 ‰. С каждым годом по мере расширения кампании вакцинации наблюдалось устойчивое снижение заболеваемости (до 0,3 ‰). Самый быстрый спад совпал с периодом резкого увеличения охвата вакцинацией в 2005–2015 гг. с 15,8 % до 80,9 %. При низкой заболеваемости ОГВ среди совокупного населения отмечено снижение коллективного иммунитета с 80,1 % в 2017 г. до 60,6 % в 2024 г. Вакцинопрофилактика ГВ доказала высокую экономическую эффективность: предотвращенный экономический ущерб от заболеваемости ОГВ в 78,1 раза выше фактического экономического ущерба (2012–2024), превысил прямые затраты на вакцинацию в 4,3 раза. Стратегия приоритетной вакцинации против ГВ детей с последующим расширением охвата населения старше 18 лет оказалась успешной с точки зрения эпидемиологического контроля. Достигнутый высокий уровень охвата вакцинацией (89,2 % населения к 2024 году) привел к снижению заболеваемости ОГВ до спорадического уровня.

Ключевые слова: гепатит В; вакцинация; экономический ущерб; элиминация

Для цитирования: Юзлибаева Л.Р., Мухаммадиева Р.Р., Михайлов И.И. Вакцинация как стратегический инструмент в программе глобальной элиминации вирусного гепатита В в Республике Татарстан. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 265–271.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-265-271>

EDN: AGHGVV

Для корреспонденции: Михайлов Илья Игоревич, специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан, e-mail: Kozlov.II@tatar.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.07.2025

Принята к печати 10.11.2025

Yuzlibaeva L.R.^{1, 2}, Muhammadieva R.R.^{1, 2}, Mikhailov I.I.¹

VACCINATION AS A STRATEGIC TOOL IN THE GLOBAL ELIMINATION PROGRAM OF VIRAL HEPATITIS B IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

¹ Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Republic of Tatarstan, Kazan, 420111, Russia;

² Kazan State Medical Academy— Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, 420012, Russia

Vaccination against hepatitis B (HB), launched in Russia in 1997, has contributed to a decrease in the incidence rate in the population. In April 2016, at the Assembly of the World Health Organization (WHO), a decision was made on the global elimination of viral hepatitis as a public health problem by 2030. The aim of the work was to study the effectiveness of introducing vaccination as an additional tool in the program for the universal elimination of hepatitis using the example of the Republic of Tatarstan. The incidence and coverage of HB vaccination were studied using official statistics and annual reporting forms for the period from 1996 to 2024. In the Republic of Tatarstan, for the period from 1996 to 2024, a clear relationship was observed between the coverage of vaccination against hepatitis B and the incidence of acute hepatitis B among the population ($r = -0,7859$). In 1996, with a hepatitis B vaccination coverage of 0,03 % of the population, the incidence was 26 ‰. Each year, as the vaccination campaign expanded, a steady decrease in the incidence was observed (to 0,3 ‰). The most rapid decline coincided with the period of a sharp increase in vaccination coverage in 2005–2015 from 15.8 % to 80.9 %. With a low incidence of acute hepatitis B among the general population, a decrease in herd immunity was noted from 80,1 % in 2017 to 60,6 % in 2024. Vaccination against hepatitis B has proven to be highly cost-effective: the prevented economic damage from acute hepatitis B is 78,1 times higher than the actual economic damage (2012–2024) and exceeded direct vaccination costs by 4,3 times. The strategy of priority vaccination of children against hepatitis B followed by expansion of coverage of the population over 18 years of age proved to be successful in terms of epidemiological control. The achieved high level of vaccination coverage (89,2 % of the population by 2024) led to a decrease in the incidence of acute hepatitis B to a sporadic level.

Key words: hepatitis B; vaccination; economic damage; elimination

For citation: Yuzlibaeva L.R., Muhammadieva R.R., Mikhailov I.I. Vaccination as a strategic tool in the global elimination program of viral hepatitis b in the Republic of Tatarstan. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 265-271 (in Rus.).

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-265-271

EDN: AGHGVV

For correspondence: Ilya I. Mikhailov, Specialist expert of the Department of Epidemiological Surveillance of the Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Tatarstan, e-mail: Kozlov.II@tatar.ru

Information about authors:

Yuzlibaeva L.R., <https://orcid.org/0000-0002-8082-0302>;

Mikhailov I.I., <https://orcid.org/0009-0004-3370-9240>.

Funding. No funding support has been provided for this work

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 31.07.2025

Accepted 10.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

В апреле 2016 г. на Ассамблее ВОЗ было принято решение о глобальной ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здравоохранения к 2030 г. Центральное место в реализации данной стратегии занимает вакцинация против ГВ как единственный надежный инструмент первичной профилактики, эффективность которого подтверждена практическим опытом различных стран. Тема элиминации ОГВ в Российской Федерации была освещена еще в 2012 г.¹, уже достигнуты значительные успехи в снижении заболеваемости. Комплексный подход к иммунизации, включающий вакцинацию новорожденных, детей и взрослых из группы риска, позволяет снизить распространенность инфекции на территории страны. Проблемой ГВ остается высокий уровень хронического гепатита В (ХГВ). Считают, что на территории РФ проживает более 3 млн больных ХГВ. Причем эти пациенты являются резервом развития цирроза печени и первичного рака, обеспечивающим высокий уровень летальности, связанной с ГВ [1]. По состоянию на 2022 год в мире примерно 254 миллиона человек были хроническими носителями вируса ГВ. В том же году было зарегистрировано ещё 1,2 миллиона случаев острой инфекции, вызванной вирусом ГВ [2]. Региональная распространённость по всему миру варьируется от 7,5 % в Африке до 0,5 % в Северной и Южной Америке. В 2021 году в 19 африканских странах уровень заболеваемости составлял от 8 до 19 %, что относит их к категории с высокой распространенностью [3]. Высокая распространенность ГВ также наблюдается в Монголии [4, 5]. В регионах со средней распространенностью, где хронически инфицировано 2–7 % населения, заболевание преимущественно распространяется горизонтально, часто среди детей, но также и вертикально [6]. Уровень инфицирования ГВ в Китае находится в верхней части диапазона средней распространенности и составляет 6,89 % по состоянию на 2019 год [7]. Распространенность ГВ в Индии также умеренная, согласно исследованиям, уровень инфицирования в Индии составляет 2–4 % [8]. К странам с низкой распространенностью ГВ относятся Австралия (0,82 %) [9], страны Европейского региона

ВОЗ (в среднем 1,5 %), а также большинство стран Северной и Южной Америки (в среднем 0,28 %) [10]. В США по состоянию на 2018 год 0,26 % населения были инфицированы ГВ [11].

В Российской Федерации экономический ущерб от ХГВ в 2023 году было наименьшим из числа изученных социально значимых хронических инфекций, что можно связать с успехами массовой вакцинации населения против этого заболевания. Согласно оценочным данным, прямые медицинские затраты составили около 2,5 млрд руб. [12]. Вакцинация детей против ГВ была рекомендована ВОЗ еще в 1992 г. В Российской Федерации в календарь профилактических прививок вакцинация новорожденных против ГВ включена в 1997 году². Благодаря реализации национального приоритетного проекта «Здоровье» по вакцинопрофилактике ГВ уровень заболеваемости ОГВ снизился до самых низких показателей за всю историю регистрации. Однако необходимо отметить усиление антивакцинального лобби, выступающего против иммунизации, особенно новорожденных [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение эффективности внедрения вакцинопрофилактики в качестве дополнительного инструмента в программе всеобщей элиминации вирусного гепатита В на примере Республики Татарстан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа использованы данные официальной статистики (формы N 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», N5 «Сведения о профилактических прививках», №6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний») и годовые отчетные формы в период с 1996 по 2024 годы. Охват вакцинацией рассчитан в процентах в различных возрастных и профессиональных группах населения, показатели заболеваемости – на 100 тысяч населения или группы, частота наличия HBsAg и anti-HCV среди контингентов, подлежащих обязательному обследованию в медицинских организациях в соответствии с приложениями 16–17 к санитарным правилам и нормам СанПиН 3.3686-21 «Санитар-

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г.Г.Онищенко от 30.05.2012 №34 «О мероприятиях, направленных на ликвидацию острого гепатита В в Российской Федерации»

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 декабря 1997 г. N 375 «О календаре профилактических прививок»

но-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», – в процентах. Анализ отказов от профилактических прививок и медицинских отводов основан на статистических данных за 12-летний период (2013–2024 гг.) по разработанным авторами таблицам. Для расчета экономического ущерба от заболеваемости ГВ применена методика Шаханиной И.Л. [13], использованы стандартные величины экономического ущерба от 1 случая инфекционной болезни в Российской Федерации, проиндексированные с учетом уровня инфляции, и инфекционная заболеваемость по данным официальной статистики. Для подтверждения эффективности вакцинопрофилактики проведена экономическая оценка вакцинопрофилактики ГВ с расчетом предотвращенного экономического ущерба по методике согласно методическим указаниям МУ 3.3.1878-04 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики». Оценка поствакцинального иммунитета к вирусу ГВ (2017–2024 гг.) среди 5500 человек, в том числе 2058 городских и 3442 сельских жителей, проводилась в соответствии с методическими указаниями МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, ГВ)». Исследования проведены с использованием набора для качественного и количественного определения антител к HBs-антигену вируса ГВ в сыворотке (плазме) крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа «ВектоHBsAg-антитела» на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», серопозитивными считали пациентов с защитной концентрацией антител к вирусу ГВ 10 мМЕ/мл и более.

В работе применены эпидемиологический и статистический методы исследований. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel путем определения стандартных ошибок показателей, доверительных интервалов (достоверность ошибки меньше 5 % – $p < 0,05$). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия Стьюдента. Определение наличия статистической зависимости между явлениями проводилось путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вакцинопрофилактика является ведущим методом борьбы с инфекционными болезнями. В Республике Татарстан вакцинация против ГВ внедрена в 1996 году приказом Государственного комитета Республики Татарстан санитарно-эпидемиологического надзора и Министерства здравоохранения Республики Татарстан №143/0-673 «О вакцинопрофилактике вирусного гепатита В в Республике Татарстан» от 06.12.95 г. В первые годы вакцинация против ГВ проводилась среди медицинских работников (1996–1998 гг.), с 1999 г. начата вакцинация новорожденных групп риска.

В первый год вакцинации, в 1996 г., охват вакцинацией против ГВ совокупного населения составил всего 0,03%. В год наиболее высокого уровня заболеваемости ОГВ (1999 г.) охват вакцинацией населения

составлял всего 0,7 %. В период 2000–2005 гг. в республике вакцинация против ГВ проводилась среди всех новорожденных, а также среди детей и взрослых из групп риска, за этот период было привито от 3,2 % до 15,8 % популяции. В 2006 году в Российской Федерации стартовал национальный приоритетный проект «Здоровье», в рамках которого вакцинация против ГВ проводилась среди всех взрослых до 55 лет включительно. В годы реализации проекта охват вакцинацией против ГВ населения возрос с 26,3 % в 2006 г. до 89 % в 2022 г. Высокие показатели охвата вакцинацией против ГВ (более 80 % населения) прослеживаются с 2015 г. К концу 2024 г. привито против ГВ 89,2% населения республики. Сравнительно, охват прививками против ГВ населения Московской области к 2024 г. составил 80,5 % [14], в Оренбургской области к 2020 г. охват населения вакцинацией против ГВ достиг 78,2 % [15]. Важным показателем эффективности вакцинопрофилактики является вакцинация детского населения. В первый год вакцинация против ГВ среди детей (1999 г.) было охвачено лишь 0,2 % детского населения с достижением к 2000 г. 9,5 % охвата детей, а уже в 2004 году, спустя 7 лет от начала вакцинации, было охвачено вакцинацией более половины детского населения (50,6 %). Регламентированный уровень охвата вакцинацией детского населения был достигнут лишь в 2006 г. (95,5 %) и в последующие годы показатель охвата оставался на высоком уровне (более 95 %), составляя к 2024 году 96,7 %. В возрастной категории с 6 до 17 лет включительно привитость против ГВ составила более 95 % уже к 2006 году, чему способствовала подрастающая вакцинация детей до 17 лет в 2000–2006 гг. В 1999 году охват взрослых вакцинацией составил 0,8 %, к 2024 году достиг 87,1 %. Высокий охват вакцинацией среди взрослого населения был достигнут уже к 2009 г., в 4-й год действия проекта «Здоровье», составляя 53,2 % от численности лиц 18 лет и старше. С 2017 г. было охвачено вакцинопрофилактикой ГВ более 80 % взрослого населения, к 2024 г. привито уже 87,1 % от их численности. Охват вакцинацией взрослых до 35 лет увеличился с 21 % в 2006 г. до 91,9 % в 2011 г., достигнув в 2024 г. 99,3% от группы. В категории 36–59 лет в 2006 г. было охвачено вакцинацией лишь 2,5 % группы, незначительный охват был и в 2007–2008 гг. (4,1 % и 9,8 % соответственно). В последующие годы было привито с 55,7 % (2009 г.) до 96,9 % (2024 г.) возрастной группы. К примеру, в Новосибирской области охвачено прививками против ГВ 92,6 % данной возрастной группы [16]. В республике значительно ниже охвачено прививками население старше 60 лет, хотя и в данной категории отмечается закономерное ежегодное увеличение привитых с 0,8 % в 2006 г. до 63,8 % в 2024 г. В целом привито против ГВ 96,8 % лиц в возрасте от 18 до 55 лет. По группам риска медицинские работники и студенты охвачены вакцинацией в 100 %, контактные в очагах ОГВ, ХГВ или носителя вируса ГВ – в 98,3%.

В Республике Татарстан официальная регистрация ОГВ введена с 1967 г., в первый год регистрации было зарегистрировано 3,5 ‰ ОГВ, к 1980 г. показатель достиг 11,3 ‰. В 1980–1986 гг. наблюдался относительно стабильный период с показателями 9,6–13,7 ‰. Период значительного роста заболеваемости пришелся на 1987–1999 гг. с резким скачком в 1987 г.

(24,7 ‰). Пик эпидемии с максимальными показателями за весь период наблюдения соответствует 1999 и 2000 гг. (48,9 ‰ и 46,3 ‰ соответственно). В 2001–2010 гг. прослеживался период быстрого снижения заболеваемости от 31,7 до 1,23 на 100 тыс. населения. С 2011 г. в республике заболеваемость ОГВ стабилизировалась, не превышая 1,0 ‰ (в пределах 0,13–0,8 ‰). В 2020 г. достигнут исторический минимум – 0,13 на 100 тыс. населения. В последнее десятилетие, несмотря на некоторые колебания, заболеваемость остается на стабильно низком уровне (рис.). В 2024 г. заболеваемость ОГВ составила 0,3 ‰, что к примеру, на 36,2 % ниже, чем в Московской области, показатель заболеваемости ОГВ в Московской области 0,47 на 100 тыс. населения [14]. Путем корреляционно-регрессивного анализа установлена обратная сильная корреляционная связь между охватом вакцинацией и заболеваемостью ОГВ, составляя среди детского населения ($r = -0,9113$, $p < 0,05$), взрослого населения ($r = -0,7219$, $p < 0,05$), среди населения в целом ($r = -0,7859$, $p < 0,05$).

В большинстве случаев ОГВ регистрируется среди городских жителей (от 79 % до 100 % ежегодно) с превышением жителей села почти в 2 раза ($1,56 \pm 0,2$ ‰ и $0,79 \pm 0,3$ ‰ соответственно). В отдельные годы сельской местности ОГВ не регистрировался, единичные случаи выявлены в 2015–2016 гг., а также в 2020 и 2024 гг.

В 1996–1999 гг. наблюдался относительно высокий уровень ОГВ среди детского населения с показателями 9,0–10,6 ‰ с дальнейшим снижением до 1,7 ‰ к 2005 г. С 2007 года в Республике Татарстан регистрируются лишь единичные случаи ОГВ с показателем 0,1 ‰. В период 1996–2024 гг. заболеваемость среди детей ниже, чем у взрослых, в 5,3 раза (в среднем 2,1 ‰ против 11,1 ‰). Последние 2 случая ОГВ среди детей зарегистрированы в республике в 2020 и 2024 гг. Оба ребенка приехали из Республики Таджикистан, без полного курса вакцинации против ГВ. Пик заболеваемости среди взрослых пришелся на 1999–2000 гг. (58,2 ‰ и 56,2 ‰ соответственно) со стремительным снижением с 2001 г. (38,0 ‰) до 2,4 ‰ в 2008 г. С 2009 по 2024 гг. заболеваемость ОГВ держится на стабильно низком уровне, с 2011 г. регистрируется менее 1 случая на 100 тыс. населения. Основной вклад в заболеваемость за анализируемый период вносят лица молодого возраста 18–29 лет ($4,5 \pm 0,8$ ‰). Значимой группой с показателем $2,1 \pm 0,8$ ‰ явились также лица в возрасте 30–39 лет. Таким образом, наиболее уязвимой группой, подверженной заболеваемости ОГВ, явилась молодежь, среди заболевших их доля составила 57,6%. Доля детей и подростков крайне мала: среди 0–17 лет практически регистрируются единичные случаи, составляя 3 % в общей заболеваемости. При оценке первичного анамнеза в отношении 366 зарегистрированных случаев ОГВ (2008–2024 гг.) выявлено, что 355 заболевших не были привиты против ГВ, у 7 заболевших были сведения о прививках против ГВ, в том числе в возрасте 20–30 лет – 3 (42,8 %), от 40 до 50 лет – 1, старше 50 лет – 3 (42,8 %). Среди привитых заболевших 6 пациентам была проведена вакцинация против ГВ (3 прививки) по стандартной схеме (85,7 %),

1 привит с нарушением схемы вакцинации (14,3 %). В анамнезе 3 заболевших имели случайные половые контакты, в том числе 1 на учете по ВИЧ-инфекции (42,8 %), 2 – больные с хроническими заболеваниями (28,6 %), 1 был привит в 7 лет, при этом мать состоял на учете как носитель HBsAg (14,3 %).

По результатам проведенных исследований среди привитых против ГВ лиц (2017–2024 гг.) в Республике Татарстан защитный уровень антител к вирусу ГВ (более 10 мМЕ/мл) выявлен в целом у $64,7 \pm 0,6$ % обследованных лиц. Среди городских жителей удельный вес серопозитивных лиц составил $73,0 \pm 0,9$ %, что на 22,3% выше, чем у горожан ($59,7 \pm 0,8$ %). Общий уровень серопозитивности колебался с 80,1 % в 2017 году до 60,6% в 2024 году. Наиболее высокий уровень серопозитивных лиц наблюдался среди медицинских работников с долей 69,9 % (ДИ 67,8–71,9 %). По возрастным группам наименьший уровень серопозитивных выявлен у подростков 16–17 лет (48,6 %, ДИ 44,9–52,3 %), наиболее высокий уровень в группе 20–29 лет (69,0 %, ДИ 65,6–72,3 %, $p < 0,05$). В целом антитела в защитном титре выявлены у $54,1 \pm 1,5$ % детей и $67,3 \pm 0,7$ % взрослых. Иммунологические исследования, проведенные в Республике Татарстан, подтверждают, что даже если спустя время после вакцинации против ГВ у человека не обнаруживается защитный уровень антител в сыворотке крови, клеточная память сохраняет способность к быстрому и эффективному синтезу антител при встрече с возбудителем. В Российской Федерации национальный календарь профилактических прививок не предусматривает обязательную ревакцинацию здоровых людей, получивших полный курс вакцинации против ГВ. Снижение уровня серопозитивности не свидетельствует о снижении коллективного иммунитета, в условиях регулярного контроля заболеваемости ОГВ такие подходы позволяют обеспечить большую защиту населения на популяционном уровне.

За последние 20 лет максимальный уровень первично-выявленного ХГВ отмечен в 2006 г. (20,2 ‰). Заболеваемость первично-выявленными ХГВ имеет незначительную тенденцию к снижению, средненеолетний уровень (2005–2024 г.) составляет $9,5 \pm 0,5$ ‰. В Республике Татарстан в сумме распространенность хронического течения болезни (хронические и стертые формы) составила $314,7 \pm 2,8$ ‰, ведущими группами по распространенности явились возрастные группы 40–49 лет ($590,1 \pm 10,2$ ‰) и 50–59 лет ($555,6 \pm 10,7$ ‰). Несмотря на то, что уровень «носителей» в целом превышает ХГВ на 58,3 %,

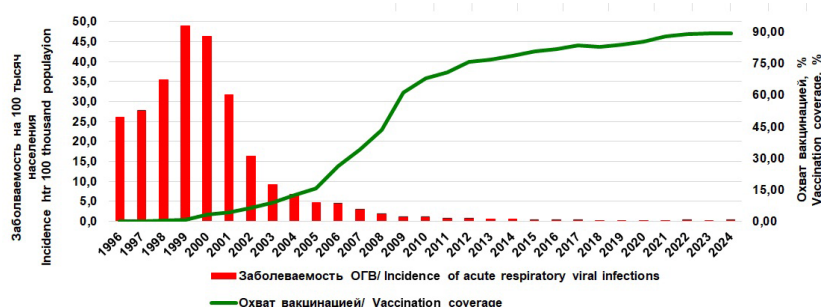


Рис. Заболеваемость острым гепатитом В на 100 тысяч населения и охват вакцинацией против гепатита В (%) в Республике Татарстан (1996–2024 гг.)

возрастная структура больных ХГВ и «носителей» HBsAg практически совпадает. В Республике Татарстан частота наличия HBsAg среди групп риска в медицинских организациях составила (2009–2024 гг.) $0,15 \pm 0,004$ %, что ниже, чем выявляемость анти-ВГС ($0,49 \pm 0,01$ %), в 3,3 раза. Наибольшим обнаружением HBsAg отличились 4 группы риска, включая новорожденных у женщин, больных острым и хроническим ГВ, а также с бессимптомной инфекцией ($1,61 \pm 0,53$ %), больных с хроническим поражением печени, а также при подозрении на эти заболевания ($0,72 \pm 0,06$ %), пациентов наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров ($0,52 \pm 0,04$ %) и контингентов учреждений федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) ($0,52 \pm 0,19$ %). В динамике обнаружения HBsAg наблюдается общая тенденция к снижению, доля HBsAg среди всех обследованных снизилась с $0,42$ % в 2009 году до $0,08$ % в 2024 году.

Общий экономический ущерб от ГВ, рассчитанный с учетом инфляции, в Республике Татарстан в период 2012–2024 гг. составил 867,633 млн.руб., или 20,1% от ущерба, нанесенного от заболевания всеми формами вирусных гепатитов. К примеру, в 2024 году экономический ущерб от 1 случая ГВ составил 248, 076 тысяч рублей против 107, 404 тысяч рублей в 2012 году. Экономический ущерб от ГВ ниже ущерба от ГС в 3,7 раза. Прямые затраты на проведение вакцинации против ГВ за 13 лет составили 473,939 млн.руб. с наибольшей затратой в 2012 г. и наименьшей в 2024г. с учетом плана прививок. По произведенным расчетам сумма предотвращенного ущерба от ОГВ за 13 лет составила 2,046 млрд.руб. Сумма фактически нанесенного ущерба и прямых затрат на вакцинацию против ГВ исчисляется в 500,145 млн.руб. с ежегодным снижением с 89,608 млн.руб. в 2012 г. до 22,592 млн.руб. в 2024 г.

За период наблюдения (2013–2024 гг.) отмечен рост числа отказов от вакцинации против ГВ среди детей с 3898 случаев в 2013 году до 9548 случаев в 2024 году, пик отказов среди детского населения наблюдался в 2019 году. Наиболее значимым результатом исследования является увеличение доли пересмотренных отказов среди детей с $12,1$ % в 2013 году до $60,4$ % в 2024 году, процент пересмотренных медицинских отводов вырос незначительно, с $61,0$ % до $74,1$ %. За анализируемый период пересмотрено $33,8$ % отказов среди детей и $58,6$ % медотводов. Общая доля пересмотренных отказов и медицинских отводов среди детей составила $38,4$ %, наиболее высокие показатели достигнуты за 2 последних анализируемых года ($63,2$ % и $63,1$ % соответственно). Среди взрослых динамика отказов носила волнообразный характер с максимальным значением в 2017 году и последующим снижением в 2024 году. При этом динамика пересмотренных отказов у взрослого населения за последние 3 года имеет тенденцию к росту с пиком $62,5$ % в 2022 году, наименьшая доля пересмотренных медицинских отводов наблюдалась в 2017 г. ($16,5$ %), наибольшая – в 2022 г. ($51,6$ %). Среди взрослых (2013–2024 гг.) пересмотрено $28,4$ % отказов и $26,5$ % медотводов. Всего пересмотрено $27,9$ % отказов и медицинских отводов среди взрослого населения, наибольший процент пересмотров в целом достигнут в 2022 г., составляя 60 %. Среди совокупного населения пересмотрено

$33,3$ % отказов от профилактических прививок против ГВ и $55,1$ % медотводов, в сумме доля пересмотренных отказов и медотводов составила $37,5$ %.

ОБСУЖДЕНИЕ

В начальном периоде вакцинопрофилактики ГВ в Республике Татарстан (1996–2000 гг.) охват вакцинацией детей против ГВ составлял до 10 %, заболеваемость находилась на уровне $7,3$ – $10,6$ ‰. С достижением охвата вакцинацией до 95 – 97 % в 2006–2024 гг. заболеваемость снизилась почти до нуля ($0,1$ на 100 тыс.), обосновывая практически полную эффективность массовой иммунизации. Взрослое население характеризовалось более низким охватом вакцинацией в начальном этапе, тогда как заболеваемость ОГВ регистрировалась в пределах 30 – 58 ‰. По мере наращивания охвата вакцинацией (до 87 % в 2024 году) заболеваемость снизилась до $0,5$ ‰ и ниже в последние годы. Особенно резкое снижение зарегистрировано с ростом охвата выше 50 % (2009–2012 гг.), что продемонстрировало высокую эффективность внедрения национального приоритетного проекта «Здоровье» по массовой вакцинации взрослого населения. Коэффициент корреляции между охватом вакцинацией и заболеваемостью среди совокупного населения ($r = -0,7859$, $p < 0,05$) свидетельствует об устойчивой обратной зависимости уровня заболеваемости от состояния вакцинопрофилактики против ГВ в Республике Татарстан.

Проведенный анализ заболеваемости с учетом прививочного анамнеза за период 2008–2024 гг. показал, что лишь $1,9$ % из зарегистрированных случаев ОГВ были привиты против ГВ. Более того, с учетом имеющихся рисков при отсутствии скрининга перед вакцинацией против ГВ все эти пациенты могли быть ранее инфицированными ГВ. В Республике Татарстан уровень коллективного иммунитета к 2024 году не достиг оптимальных значений 80 – 90 %. Более того, дети в целом имеют более низкий уровень ($52,4 \pm 1,5$ %) по сравнению со взрослыми ($67,3 \pm 0,7$ %). Однако эти показатели не повлияли на заболеваемость ОГВ в республике, что соответствует проведенным Озерецковским Н.А. с соавторами исследованиям, со временем уровень антител у привитых снижается вплоть до нулевого показателя, однако иммунологическая память у привитых детей и взрослых сохраняется по крайней мере в течение 20 лет, обеспечивая им защиту от инфекции путем анамнестического антителообразования, происходящего при контакте с вирусом. В связи с этим детям и взрослым с неизменным иммунным статусом проведение ревакцинации не предусмотрено ни одним прививочным календарем [17]. Полный курс вакцинации также обеспечит практически пожизненный иммунитет [18]. Аналогичные результаты получены и в других странах, к примеру, в Иране на небольшой выборке вакцинированных детей по схеме 0–1–6 мес. ($n = 300$) было показано наличие защитного титра антител к вирусу ГВ через 20 лет только у 37 % обследованных, из которых у $30,7$ % титр анти-HBs-антител находился в пределах 10 – 99 мМЕ/мл [19]. В Китае уровень серопротекции $57,4$ мМЕ/мл наблюдался у $74,5$ % в когорте новорожденных, которые завершили полный первичный курс иммунизации против ГВ 17–20 лет назад. Поскольку была продемонстрирована удовлетворительная иммунная защита от HBV-инфекции, обеспечиваемая первич-

ной вакцинацией, проведенной 17–20 лет назад, в настоящее время нет острой необходимости в повторной иммунизации [20]. Согласно рекомендациям ВОЗ, нет необходимости в проведении бустерной иммунизации против ГВ, даже в случаях нарушения графика вакцинации, хотя и допускается введение 4-й дозы в составе комбинированных вакцин [21–22].

Несмотря на очевидно неточный и приблизительный характер результатов расчетов ущерба на основе «стандартных» величин средневзвешенного экономического ущерба от 1 случая болезни, они позволяют выполнить задачи по выделению приоритетных направлений для планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении болезней, имеющих более высокий рейтинг величины экономического ущерба [23]. В Республике Татарстан в структуре ущерба от ВГ величина экономического ущерба от первичного ХГВ занимает третью позицию, уступая хроническим и скрытым формам течения гепатита С, ущерб от ОГВ сравнительно минимален. Предотвращенный ущерб от ОГВ превысил прямые затраты на вакцинацию на 1,572 млрд.руб., притом данный показатель за 13 лет увеличился в 17,8 раз.

Вопреки достижениям в элиминации ОГВ больные с хроническим течением остаются основным источником инфекции. Показатель первично-выявленных случаев ХГВ в Республике Татарстан в 2024 г. сравнении с 2023 г. вырос на 52,1 % (10,8 ‰ и 7,1 ‰ соответственно), превысив среднемноголетний показатель на 13,7 % (СМУ 9,5 ‰ ± 0,5 ‰), что связано с улучшением уровня диспансерного наблюдения с переводом «носителей» на ХГВ. СМУ ХГВ в республике на 34 % ниже, чем, к примеру, в Нижегородском регионе, где среднемноголетний показатель заболеваемости ХГВ составил $14,4 \pm 0,8$ ‰ [24]. Следует отметить, в Республике Татарстан количество состоящих на учете лиц с хроническим и стертым течением ГВ в период с 2001 по 2024 г. снизилось в 2,2 раза. Также отмечается тенденция к снижению выявления «носителей» HBsAg, что отражает уменьшение резервуара инфекции и должно обеспечить дальнейшее снижение заболеваемости. При сохранении данного явления возможно достижение целей ВОЗ по элиминации ГВ как проблемы общественного здравоохранения к 2030 году. Достигнутое снижение показателя HBsAg среди большинства контингентов также свидетельствует об эффективности программы вакцинации против ГВ.

Изучение динамики отказов от профилактических прививок против ГВ и медицинских отводов позволили оценить эффективность мероприятий, направленных на повышение охвата населения вакцинацией. Наблюдается устойчивый рост числа отказов от вакцинации, особенно среди детского населения, что соответствует мировому росту антивакцинальных настроений. Увеличение доли пересмотренных решений (с 21,8 % до 62,4 % за 12 лет) свидетельствует о повышении эффективности информационно-разъяснительной работы как среди медицинских работников, так и среди населения в целом.

ВЫВОДЫ

За период 1980–2024 гг. заболеваемость ОГВ в Республике Татарстан прошла полный эпидемический цикл: от умеренных показателей к эпидемическому

подъему и последующему существенному снижению. Наблюдается снижение показателей заболеваемости в 163 раза – от пикового значения за 1999 г. (48,9 ‰) до минимального в 2015–2024 гг. (0,27 ‰).

Хронические формы инфекции играют одну из главных ролей в непрерывности эпидемического процесса, при этом отмечается сокращение распространенности ХГВ, кумулятивное число больных составило к концу 2024 г. 314,7 ‰, что ниже СМУ в 2 раза.

Несмотря на сохраняющийся потенциал для дальнейшей работы с отказами от профилактических прививок против ГВ среди населения, полученные результаты (с 21,8 % в 2013 году до 62,4 % в 2024 году) подтверждают эффективность целенаправленной работы и обосновывают необходимость продолжения информационно-разъяснительных мероприятий и индивидуального подхода к решению вопросов вакцинации.

ОГВ от массового заболевания фактически стал редкой инфекцией, заболеваемость среди детей практически ликвидирована (единичные завозные случаи). Современная эпидемиологическая ситуация по ОГВ в Республике Татарстан характеризуется как благополучная, что свидетельствует об эффективности принятых мер профилактики для сохранения низких показателей заболеваемости и продолжения действий по искоренению ГВ на территории. Для дальнейшего контроля заболеваемости необходимо поддерживать высокий уровень охвата вакцинацией, особенно среди новорожденных и детей раннего возраста, а также продолжить вакцинацию непривитых взрослых. Опыт вакцинопрофилактики против ГВ может служить моделью для контроля над другими вакциноуправляемыми инфекциями.



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 4-8, 11, 18-22 СМ. REFERENCES)

1. Михайлов М.И., Юшук Н.Д., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Знойко О.О. и др. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7, № 2. С. 52-58. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12005>
2. Гепатит В. ВОЗ. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Дата обращения: 29.05.2025)
3. Всемирная организация здравоохранения (2021).. Региональное бюро ВОЗ для Африки. Архивировано из оригинала (PDF) 10 августа 2022 года. <https://www.afro.who.int/publications/viral-hepatitis-scorecard-2021-african-region> (Дата обращения: 22.04.2025)
9. Австралийское общество по ВИЧ, вирусному гепатиту и медицине сексуального здоровья. «Рекомендации Австралийского консенсуса GESA». В-положительный — гепатит В для первичной медико-санитарной помощи. Распространенность и эпидемиология гепатита В. <https://hepatitisb.org.au/prevalence-and-epidemiology-of-hepatitis-b/> (Дата обращения: 05.05.2025)
10. Доклад о глобальном прогрессе в области борьбы с ВИЧ, вирусными гепатитами и инфекциями, передающимися половым путем, за 2021 год. Ответственность за глобальные стратегии в области здравоохранения на 2016–2021 годы: эффективные действия. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. С. 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/361970/9789240053878-rus.pdf> (Дата обращения: 15.08.2022)
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты

- прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.
13. Шаханина И.Л., Осипова Л.А., Радута О.И. Экономический анализ в практике санитарно-эпидемиологической службы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001; (3): 58-60
 14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Московской области в 2024 году: Государственный доклад. Мытищи: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Московской области, 2025. – 187 с.
 15. Вяльцин С.В., Ключева К.А., Плотнокова Е.Г., Мирзаева М.В., Вяльцин А.С. Заболеваемость населения в Оренбургской области вирусным гепатитом за период с 2016–2020 годы. *Общественное здоровье*. 2023;3(2):47-55. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-2-47-55>
 16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2024 году: Государственный доклад. Новосибирск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области, 2025. – 275 с.
 17. Озеретковский Н.А., Шалунова Н.В., Петручук Е.М., Индикова И.Н. Вакцинопрофилактика гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015;14(2):87-95. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95>
 23. Михеева М.А., Михеева И.В. Динамика рейтинга экономического ущерба от инфекционных болезней как критерий эффективности эпидемиологического контроля // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. - 2020. - Т. 97. - №2. - С. 174-181. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-174-181>
 24. Полянина А.В., Корнева, А.А., Кашникова А.Д., Лацплес О.А. Мониторинговые исследования поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В сотрудников противотуберкулезной службы Нижегородского региона // *Медицинский альманах*. – 2024. – № 4(81). – С. 103-110. – EDN ISPWCX
 - Liver Disease. 18 (3): 111–116. <https://doi.org/10.1002/cld.1125>. PMC 8518333. PMID 34691396
 9. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine. "GESA Australian Consensus Guidelines". B-positive - hepatitis B for primary care. Prevalence and epidemiology of hepatitis B. <https://hepatitisb.org.au/prevalence-and-epidemiology-of-hepatitis-b/> (Accessed: 05/05/2025)
 10. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva: World Health Organization; 2021. p. 2021. (Date of access: 08/15/2022)
 11. Roberts H., Ly K.N., Yin S., Hughes E., Teshale E., Jiles R. (7 June 2021). "Prevalence of Hepatitis B Virus (HBV) Infection, Vaccine-Induced Immunity, and Susceptibility among At-Risk Populations: U.S. Households, 2013–2018". *Hepatology*. 74 (5): 2353–2365. <https://doi.org/10.1002/hep.31991> PMID 34097776. S2CID 235371274. Retrieved 11 August 2022
 12. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2024. - 364 p.
 13. Shakhaniya I.L., Osipova L.A., Raduto O.I. Economic analysis in the practice of the sanitary and epidemiological service. *Epidemiology and infectious diseases*. 2001; (3): 58-60
 14. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Moscow region in 2024: State report. Mytishchi: Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in Moscow Region, 2025. – 187 p.
 15. Vyaltin S.V., Klyueva K.A., Plotnikova E.G., Mirzayeva M.V., Vyaltin A.C. Morbidity of the population in the Orenburg region with viral hepatitis for the period from 2016–2020. *Public Health*. 2023;3(2):47-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-2-47-55>
 16. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Novosibirsk region in 2024: State report. Novosibirsk: Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Novosibirsk Region, 2025. – 275 p.
 17. Ozeretskovsky N.A., Shalunova N.V., Petrushuk E.M., Indikova I.N. Vaccinoprophylaxis of Hepatitis B N.A. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(2):87-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95>
 18. Loader M., Morave, R., Witowski S., Driscoll L. A clinical review of viral hepatitis. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 32(11): p 15-20, November 2019. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000586300.88300.84>
 19. Bagheri-Jamebozorgi M., Keshavarz J., Nemati M., Mohammadi-Hossainabad S., Rezayati M.T., Nejad-Ghaderi M. et al. The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014. 10(12): 3731–6. <https://doi.org/10.4161/hv.34393>
 20. Zhao, Y.L., Han, B.H., Zhang, X.J. et al. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination. *BMC Infect Dis* 19, 482 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4134-9>
 21. Fanning G.C., Zoulim F., Hou J., Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2019; 18(11): 827-44. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0037-0>
 22. Gomes C., Wong R.J., Gish R.G. Global perspective on hepatitis B virus infections in the era of effective vaccines. *Clin. Liver Dis.* 2019; 23(3): 383–99. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.04.001>
 23. Mikheeva M.A., Mikheeva I.V. Ranking dynamics of economic burden of infectious diseases as a criterion of effectiveness of epidemiologic surveillance. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2020; 97(2): 174–181. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-174-181>
 24. Polyaniya A.V., Korneva, A.A., Kashnikova A.D., Latsples O.A. Monitoring studies of post-vaccination immunity to the hepatitis B virus of employees of the anti-tuberculosis service of the Nizhny Novgorod region // *Medical almanac*. - 2024. - No. 4 (81). - P. 103-110. – EDN ISPWCX



REFERENCES

1. Mikhailov M.I., Yushchuk N.D., Malinnikova E. Yu., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Znoyko O.O. et al. Draft program for the control and elimination of viral hepatitis as a public health problem in the Russian Federation. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2018. Vol. 7, No. 2. P. 52-58. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12005>
2. Hepatitis B. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed: 29.05.2025)
3. World Health Organization (2021). WHO Regional Office for Africa. Archived from the original (PDF) on 10 August 2022. <https://www.afro.who.int/publications/viral-hepatitis-scorecard-2021-african-region> (Accessed 22 April 2025)
4. Ha, Emmeline; Kim, Frederic; Blanchard, Janice; Juon, Hee-Soon (2019). "Prevalence of Chronic Hepatitis B and C Infection in Mongolian Immigrants in the Washington, District of Columbia, Metropolitan Area, 2016–2017". *Preventing Chronic Disease*. 16: E08. <https://doi.org/10.5888/pcd16.180104>. PMC 6362705. PMID 30676936
5. Dashtseren, B., Bungert, A., Bat-Ulzii, P., Enkhbat, M., Lkhagva-Ochir O., Jargalsaikhan, G. et al. (2017). "Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey amongst Mongolian adults". *Journal of Viral Hepatitis*. 24 (9): 759–767. <https://doi.org/10.1111/jvh.12697>. PMID 28211256
6. Alter MJ (2003). "Epidemiology and prevention of hepatitis B". *Seminars in Liver Disease*. 23 (1): 39–46. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37583>. PMID 12616449. S2CID 25088865
7. Huai Wang; Peixuan Men; Yufeng Xiao; Pei Gao (18 September 2019). "Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis". *BMC Infectious Diseases*. 19 (1): 811. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4428-y>. PMC 6751646. PMID 31533643
8. Madhumita Premkumar; Yogesh Kumar Chawla (15 October 2021). "Chronic Hepatitis B: Challenges and Successes in India". *Clinical*



Асланов Б.И.¹, Колосовская Е.Н.¹, Лебедева Е.А.¹, Мохов А.С.¹, Скрыбина Н.В.²,
Заноздра А.В.², Гумилевский Б.Ю.², Белова Л.В.¹

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ В ОТНОШЕНИИ ХОЛЕРЫ В РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ В НАЧАЛЕ XX ВЕКА

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия.

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Представить эволюцию взглядов на применяемые санитарно-гигиенические меры, направленных на борьбу с холерой в Российской Империи и их влияние на образ жизни общества в России начала 20 века.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эпидемиологических данных, полученных из архивной документации ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России и библиотеки Российской академии наук, с использованием медико-статистического и историко-медицинского методов.

Полученные результаты. Данные свидетельствуют о практически полном поначалу отсутствии необходимого санитарного просвещения населения и о недоверии населения к медицинскому персоналу. Постепенно внедрялись меры по проведению санитарно-просветительской работы, которая очень быстро показала свою актуальность. Активно использовались изоляционные мероприятия. При этом стало очевидно, что уход за больными должен осуществляться специально подготовленным медицинским персоналом. Таким образом, была заложена теоретическая и практическая основа проведения противоэпидемических мероприятий, получившая полноценное развитие в советский период и настоящее время.

Заключение. Продемонстрированные эпидемиологические данные свидетельствуют о формировании научно обоснованных взглядов на природу течения эпидемического процесса холеры и постепенному внедрению адекватных противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: холера; эпидемии; противоэпидемические мероприятия; карантин; дезинфекция; пандемии

Для цитирования: Асланов Б.И., Колосовская Е.Н., Лебедева Е.А., Мохов А.С., Скрыбина Н.В., Заноздра А.В., Гумилевский Б.Ю., Белова Л.В. Эволюция представлений о противоэпидемических мероприятиях в отношении холеры в Российской империи в начале XX века. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 272-279.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-272-279>

EDN: AQRYQD

Для корреспонденции: Колосовская Елена Николаевна, д.м.н, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, e-mail: kolosovskaya@yandex.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2025

Принята к печати 19.11.2025

Aslanov B.I.¹, Kolosovskaya E.N.¹, Lebedeva E.A.¹, Mokhov A.S.¹, Skryabina N.V.², Zanozda A.V.², Gumilevsky B.Y.², Belova L.V.¹

EVOLUTION OF IDEAS ABOUT ANTI-EPIDEMIC MEASURES AGAINST CHOLERA IN THE RUSSIAN EMPIRE AT THE BEGINNING OF THE 20TH CENTURY

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Russia;

² Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St. Petersburg, Russia

Research objective. To present the evolution of views on the sanitary and hygienic measures used to combat cholera in the Russian Empire and their impact on the lifestyle of society in Russia in the early 20th century.

Materials and methods. A retrospective analysis of epidemiological data obtained from the archives of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia and the library of the Russian Academy of Sciences was conducted using medical-statistical and historical-medical methods.

Results. The data indicate that initially there was a near-total lack of necessary health education among the population and mistrust of medical personnel. Measures to conduct health education work were gradually introduced, which very quickly proved their relevance. Isolation measures were actively used. At the same time, it became clear that patient care should be provided by specially trained medical personnel. Thus, the theoretical and practical basis for anti-epidemic measures was laid, which was fully developed during

the Soviet period and continues to this day.

Conclusion. The epidemiological data presented demonstrate the formation of scientifically based views on the nature of the cholera epidemic process and the gradual introduction of adequate anti-epidemic measures.

Key words: cholera; epidemics; anti-epidemic measures; quarantine; disinfection; pandemics

For citation: Aslanov B.I., Kolosovskaya E.N., Lebedeva E.A., Mokhov A.S., Skryabina N.V., Zanozda A.V., Gumilevsky B.Y., Belova L.V. Evolution of ideas about anti-epidemic measures against cholera in the Russian Empire at the beginning of the 20th century. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 272-279 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-272-279>

EDN: AQRYQD

For correspondence: Elena N. Kolosovskaya, MD, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41, e-mail: kolosovskaya@yandex.ru

Information about authors:

Aslanov B.I., <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>;

Kolosovskaya E.N., <https://orcid.org/0000-0001-6667-2377>;

Lebedeva E.A., <https://orcid.org/0000-0001-9547-0192>;

Mokhov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-1519-5299>;

Skryabina N.V., <https://orcid.org/0009-0009-4671-1709>;

Zanozda A. V., <https://orcid.org/0009-0002-9241-2127>;

Gumilevsky B.Y., <https://orcid.org/0000-0001-8755-2219>;

Belova L.V., <https://orcid.org/0000-0002-4975-655X>.

Funding. No funding support has been provided for this work

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 11.09.2025

Accepted 19.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

Холера – антропонозная (вызываемая холерным вибрионом *Vibrio cholerae*) или сапронозная (вызываемая токсигенными штаммами *Vibrio cholerae eltor*, а также *Vibrio cholerae 0139*) инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, которой свойственны водный, пищевой и контактно-бытовой пути передачи. Каждая эпидемия холеры представляет собой чрезвычайную ситуацию.

Сохранение циркуляции возбудителя холеры, соответственно, возможность возникновения вспышечной заболеваемости делает актуальным изучение развития эпидемического процесса в прошлом, прежде всего, с позиций организации противоэпидемических мероприятий и, в том числе, допущенных ошибок, которые были совершены в начале борьбы с данной инфекцией.

В статье представлена эволюция взглядов на меры, применяемых для борьбы с холерой в Российской Империи, и их влияние на уровень санитарно-гигиенических знаний и образ жизни общества в России начала 20 века.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено путем ретроспективного изучения эпидемиологических данных, полученных из архивной документации ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России и библиотеки Российской академии наук, проведения сравнительного анализа данных, использования медико-статистического и историко-медицинского методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Холера всегда была тесно связана с жизнью людей и их перемещениями по миру. Первые предположения о возможных причинах массовых заражений заболеванием со сходной с холерой симптоматикой относятся еще к временам Древней Греции и вторжения Алексан-

дра Македонского на территорию Индии, где протекает река Ганг, которая в настоящий момент считается исходным резервуаром возбудителя холерной инфекции [5]. На настоящее время болезнь семь раз распространялась по всему миру вызывая пандемии. Первая началась в 1817 году, последующие – в 1829, 1852, 1863, 1881, 1889 и 1961 годах, последняя из которых сохраняется до настоящего времени [6].

Интенсивному распространению холеры способствовали войны и сопутствующие им голод и разрушения, развитие новых транспортных путей и средств, миграция населения, а также его низкая просвещенность в вопросах гигиены и эпидемиологии, связанное с этим крайне неудовлетворительное санитарное состояние населенных мест и промышленных предприятий [7]. Заболеваемость холерой, связанная с мировыми пандемиями, в Российской империи наносила неимоверный ущерб, но при этом с возникновением и распространением каждой последующей пандемии возникали новые предположения о природе (этиологии) и причинах (факторах риска) заболевания, а также основанные на этих предположениях попытки остановить распространение данной инфекции. Однако прежде, чем удалось достоверно определить и подтвердить данные эпидемиологических особенностей холеры, было разработано множество ошибочных теорий и предположений об этиологии, патогенезе и способах распространения данного заболевания.

В первую пандемию 1817–1823 годов, захватившую, преимущественно, Астраханскую губернию, существовало убеждение о холере, как о незаразном заболевании. Сомнения в наличии контактного механизма передачи, а также мнение о ее распространении через воздушную среду, имевшие вес вплоть до конца XIX века, сыграли немаловажную роль в распространении болезни во времена первых пандемий.

В период второй пандемии в качестве мер борьбы с распространением заболевания пытались применять проверенные чумными эпидемиями карантин и перекрытие дорог к зараженным районам. Однако данные методы не только имели низкую эффективность, но и приводили к недовольству среди населения, проявлявшемуся в холерных бунтах. Несостоятельность данных мероприятий была отмечена в докладе Медицинского департамента о мерах против холеры 1847 года [7]. При этом становится очевидным, что работа медицинских работников с населением не могла проводиться в условиях отсутствия поддержки их деятельности со стороны властей, а также что никакие предупредительные санитарно-эпидемиологические мероприятия не будут действительны при отсутствии должного медицинского просвещения населения [8, 9].

К началу XX века в Российской империи В.П. Гравировским была предложена теория предполагающая зависимость течения эпидемии холеры от способа ее распространения – водная или контактная [10]. В издаваемых Государственной думой официальных сведениях о холере были окончательно установлены пути заражения холеры, в частности через испражнения, рвоту больных, пищу и вещи, а также угнетающее действие страха. Определено, что начало заболевания характеризуется расстройствами пищеварения, в легких случаях ограниченных диареей и рвотой, при надлежащем лечении которых возможно скорейшее выздоровление; при тяжелом течении характерны судороги в мышцах ног, гипотермия, выраженная диарея, но выздоровление все еще возможно; в самых тяжелых случаях заболевание заканчивалось смертью. Этими же документами утверждались предупредительные меры, среди которых выделяли поддержание чистоты жилых помещений, соблюдение правил личной гигиены, питье и мытье посуды исключительно кипяченой водой, хранимой в чистой закрытой посуде, отказ от употребления сырой воды, порченной, незрелой и сырой пищи, злоупотребления алкоголем и избегание перееданий. Было важным уже при первых признаках возможного заражения, особенно в случае появления первых симптомов заболевания, скорейшее обращение к врачу. Ухаживающим за больными необходимо частое мытье рук, а также обязательна обработка испражнений и рвоты, зара-



Рис. 1. Число случаев заболевания холерой в субъектах Российской Империи в период холерных эпидемий 1907-1911 годов

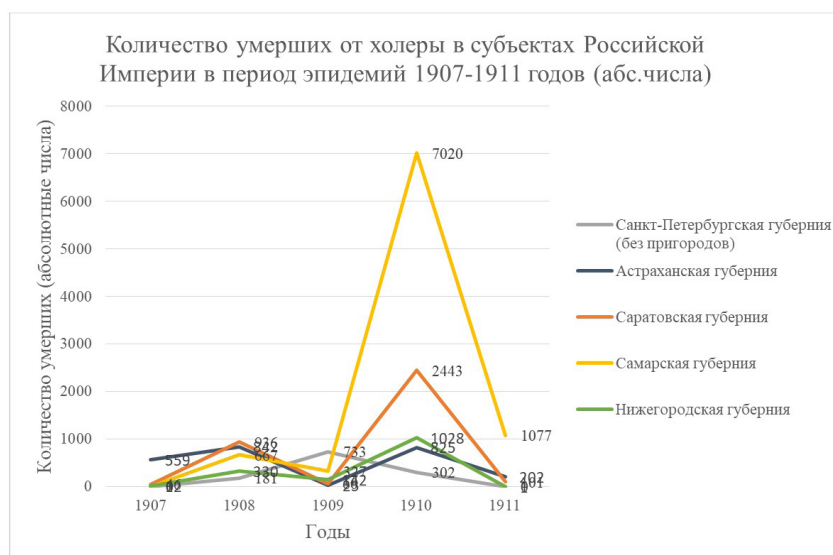


Рис. 2. Число смертей от холеры в субъектах Российской Империи в период холерных эпидемий 1907-1911 годов

женных карболовой кислотой [11, 12].

По завершению пятой пандемии холеры в России правительством была дозволена деятельность земских и городских санитарных комиссий. Была установлена необходимость организации врачебно-наблюдательных пунктов в местах скопления людей и в проходных местах. Также была признана недопустимость мер принудительного характера – на первый план вышло формирование сознательного отношения к борьбе с холерой населения и его активного участия в этом.

Шестая пандемия холеры, вновь начавшаяся на территории Индии, в России протекала прерывисто: активность эпидемического процесса то увеличивалась, то затухала, а пик ее пришелся на 1910 год.

При анализе данных представленных на рис. 1 и рис. 2 наглядно виден волнообразный характер течения эпидемии, а также пик активности шестой пандемии на территории России – 1910 год, особенно выраженный на территории Самарской губернии.

Первые отголоски эпидемии начались еще в 1902 году, од-

нако широкого распространения она тогда не получила, ограничившись территориями Дальнего Востока. В конце лета 1904 года холера вновь проявилась уже на территории Закавказья и Поволжья, но при наступлении холодов активность эпидемического процесса стихла и оставалась относительно низкой вплоть до 1907 года. Тогда, начавшись в Самаре, болезнь стала быстро охватывать население. Стал актуальным вопрос об источнике этой эпидемии: завозной случай или возникновение ее непосредственно на месте. С целью выяснить это в город были направлены уполномоченный противочумной комиссией Н. Я. Шмидт и временный санитарный врач П. П. Аскаков. Именно при участии Н. Я. Шмидта в городе была открыта первая холерная больница и построены изоляционные помещения, а также инициировано создание временной врачебно-санитарной организации, в структуру которой входили санитарное бюро (руководящий всеми санитарными мероприятиями орган), санитарные врачи (осуществляющие общий надзор и контролирующие потоки холерных больных), дезинфекционные отряды, а также было предписано обязательное проведение бактериологических исследований, необходимых как для подтверждения подозрительных случаев, так и для контроля за состоянием воды. Возможность заноса холеры из Персии, была отвергнута в силу невозможности незаметного сохранения возбудителя на протяжении трех лет после происшедшей там эпидемии 1904 года. При этом в ходе проведенной работы было установлено отсутствие организованной канализационной системы и обеспеченности населения качественной водой для питья и хозяйственно-бытовых нужд. Нечистоты вывозились в Веденьевскую яму, находившуюся на уровне выше города и имевшую связь с рекой Самарой. Кроме того, отмечались случаи повсеместного загрязнения почв сливаемыми в примитивные и легко проницаемые ямы сточными водами. Столь неблагоприятное санитарно-гигиеническое положение в городе приводило не только к самопроизвольному возникновению холерных эпидемий, но и к сохранению постоянной фоновой заболеваемости иными кишечными инфекциями, в частности, брюшным тифом.

С целью поиска места откуда началось развитие эпидемии, проводились массовые исследования источников воды, по результатам которых было установлено, что омывающая берег города вода являлась зараженной и могла служить источником заражения, что также подтверждалось возникновением вспышек среди населения прибрежных территорий; водопроводная же вода, которой пользовались в нагорных частях города, где население мало пострадало от холеры, оказалась безопасной.

Широкое применение бактериологического распознавания холеры позволило своевременно отсеивать и выписывать не зараженных холерой и избегать тем самым их внутрибольничного заражения. Кроме того, с помощью бактериологи-

ческих исследований была доказана возможность распространения заразного начала через неспецифических переносчиков – мух. Таким образом именно в Самаре была установлена высокая значимость данного диагностического метода в борьбе с холерной инфекцией [13].

По результатам проведенного М.В. Ковалевым и А.С. Шешневым ретроспективного анализа распространения холеры по территории Саратовской губернии была установлена зависимость между ландшафтно-геоморфологическими и санитарно-экологическими условиями территории и плотностью заболеваний во время массовых эпидемий, в частности, 1910 года. Столь высокую подверженность населения данной территории распространению холерного вибриона авторы связывают с овражно-балочной системой разделения территории, что предрасполагало к застою вод и формированию благоприятных условий для размножения холерного вибриона в сточных водах. Кроме того, происходящее в летний период обмеление Волги, загрязнение ее нечистотами, могли стать предрасполагающим фактором к возникновению эпидемии в период с июня по сентябрь. Также фактором высокой заболеваемости может считаться непосредственная близость холерных кладбищ к уже упомянутой системе оврагов [14].

Эпидемия 1908–1911 годов в Петербурге была обусловлена неблагополучной организацией врачебно-санитарной работы в городе, и началась с одного неучтенный случая холерного заражения в 1907 году в Дубове который привел к быстрому распространению заболевания и показал все недочеты существующей системы: задержки в передаче информации по результатам бактериологических исследований представителям санитарного надзора, что обуславливало запоздание проводимых мер, и некомпетентность руководящих лиц. Несмотря на попытки создания в столице санитарных комиссий и разработки свода мероприятий, направленных на предупреждение массового распространения и ликвидацию возникающих эпидемий, их организация была далека от идеала, в частности, персонал, на который были возложены обязанности санитарных врачей, санитаров, дезинфекторов, оказался крайне неподготовленным к работе в условиях холерной эпидемии. Недостаток мест в больницах, невозможность организовать сортировку больных приводили к росту заболеваемости и потере контроля над течением пандемии. Приходилось приспособлять под больничные помещения различные манежи и казенные здания. При этом ситуацию в Петербурге усугубляло отсутствие организованной канализации, обусловленное этим загрязнение почвы, непрерывный рост населения города и, соответственно, увеличение нагрузки на систему водообеспечения, что привело к чрезвычайно высокой заболеваемости и смертности от холерной инфекции, сопоставимой с данными эпидемий 1890-х годов.

Тем не менее, уже тогда проводились санитарно-просветительские мероприятия, направленные

ные на массовое распространение информации о холере среди населения. Также особую роль в профилактике холеры играла противохолерная вакцинация, организация которой началась с первых дней появления холеры в конце августа 1908 года. При возникновении новой волны эпидемии в июне 1909 года были введены два приема проведения дезинфекции – предварительная, при отправлении зараженного в больницу и заключительная, проводимая после госпитализации. Также санитарной комиссией были приняты меры по ограждению Невы от попадания в нее сточных вод, а также связанные с этим мероприятия по обеспечению населения кипяченой водой, чаем [15].

Однако данные мероприятия не могли компенсировать нанесенный городу ущерб, в сравнении с Москвой, где своевременная и правильная организация канализационной системы и водоснабжения населения позволила пресечь широкое распространение возникающих периодически завозных случаев холеры. Последними отголосками шестой холерной пандемии стали маловыраженное повышение количества случаев заболеваний (рис. 3) и смертей (рис. 4) на западе страны.

Предрасполагающим фактором возникновения вспышки 1913 года на западных территориях Российской Империи могло послужить сохранение активности холерного вибриона на территории рудников после эпидемий начала XX века. Также на территории Харьковской губернии в 1910 году имел место эпизод вспышки холеры слабой интенсивности, что также свидетельствует о продолжительной активности возбудителя и может являться фактором риска возникновения и распространения инфекции.

В продолжении эпидемии 1909 года в пределах рудников Екатеринославской губернии и других западных территорий Российской Империи, вновь возникшая там весной 1910 года вспышка была обусловлена преимущественно контактным-бытовым путем, что связано с чрезвычайно неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями быта и труда рабочих, а также их санитарной непросвещенностью.

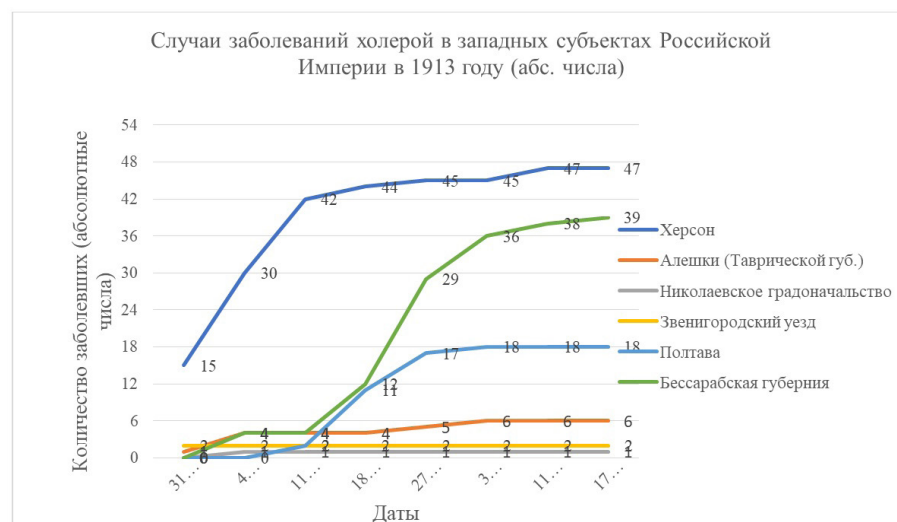


Рис. 3. Случаи заболеваний холерой в западных субъектах Российской Империи в 1913 году

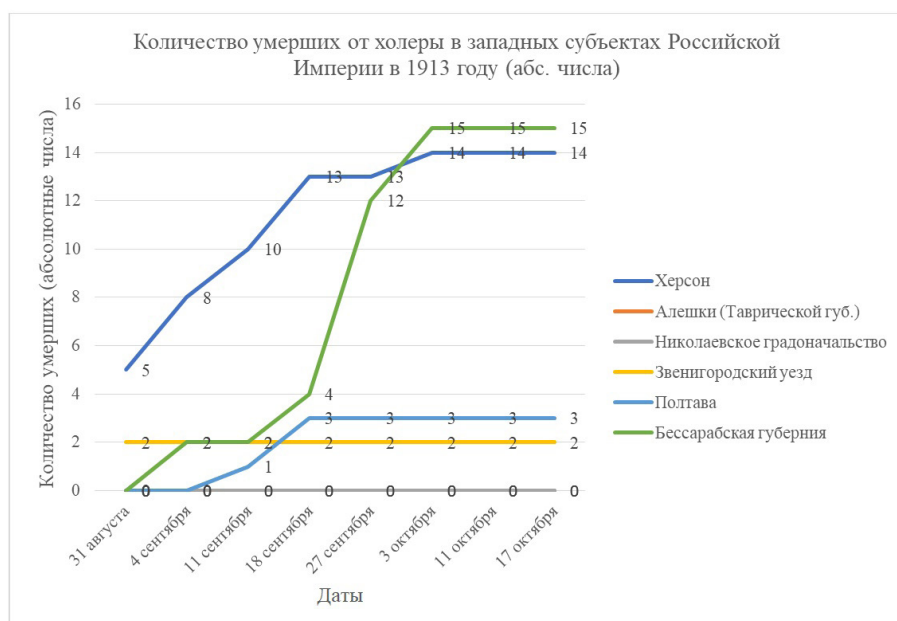


Рис. 4. Случаи смертей от холеры в западных субъектах Российской Империи в 1913 году

Водный путь заражения определяла шахтная вода, загрязняемая в процессе деятельности рабочих и используемая в качестве питьевой.

Условия работы на рудниках: наличие перепадов температуры, сквозняков, высокая влажность, отсутствие естественного освещения, большое скопление людей, тяжелая физическая нагрузка и зачастую невозможность обеспечения благоприятных санитарных условий создают повышенный риск заражения и распространения среди рабочих различных инфекционных заболеваний, в частности, холеры. Более того испражняться шахтерам также приходилось в шахтах, как отмечал в своем докладе А.Л. Смилович, возможность разноса заразного начала и его попадание из почвы в грунтовые и откачиваемые на поверхность воды была абсолютна. Рабочие используют рудничную воду в питьевых целях, а бросаемые на почву инструменты также подвергаются контаминации, становясь дополнительным фактором передачи холерной инфекции. Холера распространялась как между рудниками, так и среди населения прилегающих

сел. Малая вероятность обратного механизма заражения (из поселений – на рудники) обусловлена отсутствием «должной» для данного сценария высокой заболеваемости в селах, особенно территориально отдаленных от рудников. О контактном распространении холеры свидетельствует, как правило, отсутствие «взрывного» характера, что свойственно водным эпидемиям, контингент заболевших, особенности территориального распределения – поражение отдельных улиц, участков [16].

При этом вспышки холерной инфекции привлекали внимание в основном к работе врачей «на поверхности», тем самым упуская из виду значимость подземных условий в формировании заболеваемости. После вспышки 1910 года на Горловском руднике возникла необходимость пересмотра эпидемиологического значения рудников. Проводимые Земством профилактические мероприятия были недостаточны и малоэффективны, и несли, в основном, паллиативный характер. Как отмечал А.Л. Смидович, данные меры не могут быть результативными без обследования санитарного состояния рудников, условий труда и жизни рабочих, что требует усиления и развития системы санитарного надзора. Кроме того, необразованность рабочих и населения затрудняло работу, поскольку паника и незнание являются причинами отказа от содействия к проведению профилактических и лечебных мероприятий. Было необходимым привлекать людей к участию в санитарных мероприятиях, обеспечить их сознательное отношение и понимание сути этих мероприятий, а также ознакомление с самими инфекционными заболеваниями.

При данных условиях и затруднительности проведения предупредительных мероприятий в силу протяженности и форм шахт, невозможности устранения вредных условий, важнейшими мерами были определены такие, как осушение рудников путем цементирования почвы, стоков и канав от застоя воды, правильной организации вентиляции рудников, поддержания температурного постоянства, обеспечения качественной питьевой водой рабочих на протяжении всего времени нахождения в шахтах, поддержания их нервно-эмоционального состояния на удовлетворительном уровне. Также важны санитарное наблюдение за рудниками, приведение шахтных вод в состояние, непригодное для питья, с целью исключения их употребления в хозяйственно-питьевых целях, ведение учета заболеваемости. Данные меры предупредительного характера особенно важны, так как борьба с эпидемиями в подземных условиях ощутимо отличается от таковой на поверхности [17, 18].

Возникшая в Бахмутском уезде осенью 1909–1910 годов вспышка холеры также имеет предположительно шахтное происхождение, о чем свидетельствует ее распространение среди шахтеров и плохое гигиеническое состояние питьевой воды, используемой ими (наблюдались случаи заражения используемой для питья воды экскрементами больных лиц). Среди мер борьбы применялись следующие: изоляция больных в барак, увеличение количества медицинских работников и ответственных за уходом за больными лиц, проведение дезинфекции помещений, где проживали больные, изоляция контактных (карантинные мероприятия), вывоз и уничтожение верхних слоев почвы в шахте. Также использовалась прочистка сточных канав и смешивание

с водой карболовой кислоты, что проводились для исключения использования ее в питьевых целях рабочими. Была организована регулярная замена резервуаров для питьевой воды и дезинфекция рабочего оборудования с использованием сулемы и формалина, предполагалось устройство приспособлений для просушивания одежды паром. Было принято регулярно снабжать рабочих безопасной питьевой водой в достаточном количестве. Организовывалась охрана колодцев и тщательный осмотр водовозных бочек. При возникновении случаев холеры на рабочих местах проводился отбор проб и анализ воды из шахты. Для обеспечения доступности соблюдения личной гигиены и ее популяризации обязательна была организация походов в баню не менее трех раз в неделю. В изоляционных отделениях (домиках) был организован надзор фельдшером с посещением не менее двух раз в день эпидемическим врачом больных, которых располагали не более, чем по шесть человек в одном домике. Важным моментом являлось снабжение каждого больного индивидуальной посудой, средствами личной гигиены, обеспечение благоприятных условий нахождения в изоляторе. При этом часто наблюдалась контаминация заразными испражнениями угля и вагонеток, через которые становилось возможным распространение возбудителя железнодорожным транспортом по всей территории империи. При анализе медико-статистических данных В.П. Фиалковский в своем докладе установил, что за эпидемию 1910 года, начавшейся еще в апреле, заболеваемость в Восточной волости уезда (горно-заводско-промышленной) была значительно выше, чем в Западной – 14,9 промилле и 4,2 промилле соответственно. Эта же часть уезда была наиболее плотно связана железнодорожными путями со всеми концами России, что представляет серьезную эпидемиологическую угрозу в случае возникновения вспышек различных массовых инфекционных заболеваний.

Действенные меры предупредительного характера в борьбе с эпидемией, к которым относятся организация водоснабжения и канализации, улучшение благосостояния населения, жилищных условий и санитарное просвещение, в действительности не применялись ни земством, ни на рудниках, ни населением. Вместо этого практиковались беглые показательные осмотры поселений и предприятий, комиссионные заседания; эти «мероприятия», разумеется, не имели никакой эффективности и только сеяли среди населения панику и страх перед представителями комиссий. Санитарные попечительства не занимались просвещением. При этом становится очевидным, что для успешной борьбы с распространением холеры важна быстрая первичная изоляция зараженных, для чего следовало расширять сеть постоянных земских участковых больниц и их кочный фонд вместо быстрого устройства временных холерных барачков, имеющих малую эффективность в силу недоверия людей к новому месту и незнакомому персоналу [19].

Начавшись с одного случая в конце мая 1910 года, холера начала распространяться по территории г. Изюма и Изюмского уезда. В качестве мер борьбы с эпидемиями в населенные пункты приглашались эпидемические отряды, загрязненные колодцы закрывали, а для жителей устраивались лечебно-питательные пункты и чайные, проводились массово дезинфекционные ме-

роприятия [20]. Работа эпидемических отрядов в уезде была непростой и проводилась в условиях контакта с малообразованным и враждебно настроенным населением, поглощенным паническими настроениями и распространяемыми слухами. Причиной возникшей в этот период холеры в Изюмском уезде наиболее вероятно является связь с селом Барвенково через железнодорожные пути, где обнаруживались случаи заболеваний до возникшей эпидемии в г. Изюме. При этом население, не посвященное в подробности о холере, оставалось относительно спокойным, удалось избежать паники. Был организован надзор за местной рекой с целью исключить использование воды, в которую сливали нечистоты, мыли лошадей, свиней и стирали белье, в хозяйственно-питьевых целях. Однако общераспространенными были опасения населения перед изоляцией в холерные бараки, что вынуждало население скрывать заболевших и заниматься самолечением. Медицинские работники шли навстречу и помогали организовывать лечение на дому, но это ограничивало возможность использования применявшегося тогда метода лечения ваннами в силу отсутствия подходящих условий и затрудняло применение новейшего на тот момент способа терапии путем солевых вливаний подкожно и внутривенно. Изоляция на дому была неполной, поскольку на членов семьи не распространялись данные ограничения, также ситуацию усугубляло использование воды нецентрализованных источников водоснабжения, с применением общего ведра для забора воды, что являлось фактором, способствующим распространению заболевания.

Основным методом борьбы с эпидемией являлась дезинфекция, проводимая при установлении случая заболевания, по выздоровлению или после смерти. Настороженность населения к данным мероприятиям быстро сменялась чрезмерным интересом даже без прямой необходимости. Использовались растворы сулемы, перманганата калия, реже – щелочь, кипяток. Для отходов жизнедеятельности население обучали организации отведения выгребных ям, регулярно заливаемых карболовой кислотой, известковым молоком или дегтем с целью ограничения загрязнения дворов. Помещения дезинфицировали преимущественно сулемой, а использование карболовой кислоты ограничивалось из-за ее запаха. Вещи также подвергались дезинфекции растворами сулемы, мыльно-карболовым, формалином, после чего оставались на неделю под солнцем или выдерживались в кадках. Применялось и сжигание вещей. Отдельное внимание уделялось санитарному состоянию колодцев – очистке самих колодцев и окружающей территории, ремонт и оборудование общественными ведрами. Улучшение условий водоснабжения и канализации являются основополагающими в предупредительных мероприятиях при холерных эпидемиях, однако на тот момент это было трудно выполнимо в силу тех или иных убеждений населения, земств, правительства, а также финансовых ограничений. Ввиду недостатка материалов, средств сбора и транспортировки образцов от больных и из источников водоснабжения сильно ограничивалась возможность проведения бактериологических исследований.

Тела погибших от холеры оборачивались сулемовыми простынями, в обрызганном карболовым раствором гробу засыпались золой или известью и хоронились без

присутствия людей. Весь гроб снаружи также поливали карболом. Сжигание не допускалось по причине отрицательной реакции населения и земства и отсутствия средств на осуществление.

На момент 1910 года противохолерные прививки не проводились ввиду опасений людей в начале эпидемии, учитывая факт летальных исходов в некоторых случаях первичной вакцинации. Позже прививание не имело смысла среди полностью охваченного холерой населения. Отмечалась необходимость употребления только кипяченой воды, поддержания чистоты своего тела, для чего повсеместно выдавали мыло [21]. Действенные меры предупредительного характера в борьбе с эпидемией, к которым относятся организация водоснабжения и канализации, улучшение благосостояния населения, жилищных условий и санитарное просвещение, не применялись.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические данные, характеризующие период шести эпидемий холеры на территории Российской Империи в начале 20 века свидетельствуют о постепенном формировании научно обоснованных взглядов на природу течения эпидемического процесса холеры и, на основании их, разработки и внедрению адекватных противоэпидемических мероприятий.

Недостаток или отсутствие дезинфекционных и лекарственных средств ощутимо влияли на успешность борьбы с данной инфекцией. Исторические данные свидетельствуют о практически полном поначалу отсутствии необходимого санитарного просвещения населения и о недоверии населения к медицинскому персоналу. Постепенно внедрялись меры по проведению санитарно-просветительской работы, которая очень быстро показала свою актуальность. Активно использовались изоляционные мероприятия. Положительную роль, несмотря на недоверие населения, сыграли специальные бараки, поскольку они позволяли обеспечить условия для проведения адекватной терапии и изолировать больных. При этом стало очевидно, что уход за больными должен осуществляться специально подготовленным медицинским персоналом. Таким образом, была заложена теоретическая и практическая основа проведения противоэпидемических мероприятий, получившая полноценное развитие в советский период и настоящее время.



ЛИТЕРАТУРА (П.П. 2-4, 6 СМ. REFERENCES)

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (с изменениями и дополнениями)
5. Мурначев Г. П. Эпидемиологическое значение этимологии древнегреческого слова "cholera". *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 4: 51-56.
7. Васильев К. Г., Сегал А. Е. История эпидемий в России. – М., 1960.
8. Толстой К.К. Воспоминания земского врача. М., 1876.
9. Высоцкий Н.Ф. Из воспоминаний врача о холере 1866 года. Памяти «Русалки», броненосца русского флота, погибшего в сентябре 1893 года. Сборник статей профессоров Императорского

- Казанского Университета. Казань, 1894.
- Гравировский В.П. Общая теория развития холерных эпидемий. *Вестник гигиены и пр.* 1957; 1: 938-972.
 - Дело о принятии мер врачебной частью Распорядительной комиссии Государственной думы Третьего созыва по борьбе с эпидемией холеры, описи 1907–1912 годов
 - Дело по вопросу о принятии мер предосторожности от холеры. И.Ч.О. медико-филантропического комитета, 1918.
 - Таранухин В.А. Очерк холерной эпидемии в г. Самаре в 1907 г. в связи с бактериологическими исследованиями питьевых вод и извержений больных // *Вестник Общественной Гигиены, Судебной Практической Медицины.* Санкт-Петербург, 1908.
 - Ковалев М.В., Шешнев А.С. Факторы развития и распространения холерных заболеваний в Саратове (конец XIX – начало XX века). *Вестник Московского университета. Серия 5. География.* 2017; 1.
 - Булатов П.Н. Труды XI Пироговского съезда, изданные организационным комитетом съезда. Санкт-Петербург, 1911.
 - Смидович А.Л. Холерная эпидемия 1909–1910 года на рудниках Екатеринославской губернии. Труды областного съезда заводских, фабричных и рудничных врачей и представителей промышленных предприятий Екатеринославской, Харьковской, Полтавской, Киевской, Херсонской, Таврической, губерний и области войска Донского с 1-го по 6-ое октября 1910 г. Екатеринослав, 1910.
 - Милославский М.А. Краткий обзор эпидемии холеры в Мариупольском уезде в 1910 году. Труды Южно-русского областного съезда по борьбе с холерой в Екатеринославе. 26 марта-4 апреля 1911 г. Екатеринослав, 1911.
 - Фиалковский В.П. Внешняя обстановка работы в каменно-угольных шахтах в связи с эпидемическими заболеваниями холерой // Труды Южно-русского областного съезда по борьбе с холерой в Екатеринославе. 26 марта-4 апреля 1911 г. Екатеринослав, 1911.
 - Фиалковский В.П. Краткий отчет о холерной вспышке в пос. Горловке, Бахмутского уезда, при шахте №1-й, и о мерах по прекращению и предупреждению ее Холерная эпидемия в Бахмутском уезде в 1909 и 1910 годах. Бахмут, 1910.
 - Корсак-Кулаженко А.Г. Эпидемия холеры в Сумском уезде в 1910 году. Харьков, 1910.
 - Субботин П.А. Холерная эпидемия 1910 года в Изюмском уезде. Обзор. Санитарное бюро Харьковской Губернской Земской Управы. Харьков, 1911.



REFERENCES

- Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 No. 4 "On the Approval of Sanitary Rules and Norms SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases" (with amendments and additions) (in Russ.).
- Ali, M., Nelson, A. R., Lopez, A. L., Sack, D. A. Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS neglected tropical diseases.* 2015; 9(6). doi: 10.1371/journal.pntd.0003832.
- Saha A., Rosewell A., Hayen A., MacIntyre C R. Improving immunization approaches to cholera. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16(3):235-248. doi: 10.1080/14760584.2017.1249470.
- Deen J., Mengel M.A., Clemens J.D. Epidemiology of cholera. *Vaccine.* 2020(38):A31-A40. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.078.
- Murnachev G. P. Epidemiological significance of the etymology of the ancient Greek word "cholera." *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2012(4): 51-56 (in Russ.).
- Huremović D. Brief History of Pandemics (Pandemics Throughout History). *Psychiatry of Pandemics.* 2019; 7–35. doi: 10.1007/978-3-030-15346-5_2.
- Vasilyev K. G., Segal A. E. History of Epidemics in Russia. M., 1960. (in Russ.).
- Tolstoy, K.K. Memoirs of a District Doctor. M., 1876. (in Russ.).
- Vysotsky, N.F. From a doctor's recollections of the cholera epidemic of 1866. In memory of the "Rusalk", a Russian battleship that sank in September 1893. Collection of articles by professors of the Imperial Kazan University. Kazan', 1894. (in Russ.).
- Gravievsky V.P. General theory of cholera epidemic development. *Vestnik gigeny i pr.* 1957; 1: 938-972. (in Russ.).
- Case concerning measures taken by the medical section of the Administrative Commission of the Third State Duma to combat the cholera epidemic, inventories from 1907-1912 (in Russ.).
- Case on the adoption of precautionary measures against cholera. I.Ch.O. mediko-filantropicheskogo komiteta, 1918. (in Russ.).
- Taranukhin V.A. An essay on the cholera epidemic in Samara in 1907 in connection with bacteriological studies of drinking water and patient vomit. *Vestnik Obshchestvennoy Gigeny, Sudebnoy Prakticheskoy Meditsiny.* Sankt-Peterburg, 1908. (in Russ.).
- Kovalev M.V., Sheshnev A.S. Factors contributing to the development and spread of cholera in Saratov (late 19th – early 20th centuries). *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 5. Geografiya.* 2017; 1. (in Russ.).
- Bulatov, P.N. Proceedings of the XI Pirogov Congress, published by the organizing committee of the congress. Sankt-Peterburg, 1911. (in Russ.).
- Smidovich, A.L. The cholera epidemic of 1909-1910 in the mines of the Yekaterinoslav Governorate. Proceedings of the regional congress of factory, plant, and mine doctors and representatives of industrial enterprises in the provinces of Yekaterinoslav, Kharkov, Poltava, Kiev, Kherson, Tavricheskaya, and the Don Army region from October 1 to 6, 1910. Ekaterinoslav, 1910. (in Russ.).
- Miloslavsky, M.A. Brief overview of the cholera epidemic in the Mariupol district in 1910. Proceedings of the South Russian Regional Congress on the Fight Against Cholera in Yekaterinoslav. March 26-April 4, 1911. Vol. 2. Ekaterinoslav, 1911. (in Russ.).
- Fialkovsky V.P. External conditions of work in coal mines in connection with epidemic cholera. Proceedings of the South Russian Regional Congress on the Fight Against Cholera in Yekaterinoslav. March 26-April 4, 1911. Ekaterinoslav, 1911. (in Russ.).
- Fialkovsky V.P. Brief report on the cholera outbreak in the village of Gorlovka, Bakhmut district, near mine No. 1, and on measures to stop and prevent it. Cholera epidemic in the Bakhmut district in 1909 and 1910. Bakhmut, 1910. (in Russ.).
- Korsak-Kulazhenko, A.G. The Cholera Epidemic in Sumy County in 1910. Khar'kov, 1910. (in Russ.).
- Subbotin, P.A. The Cholera Epidemic of 1910 in the Izyum District. Review. Sanitarnoe byuro Khar'kovskoy Gubernskoy Zemskoy Upravy. Khar'kov, 1911. (in Russ.).

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

КАШЕЛОТИК

СИРОП
ДЛЯ ДЕТЕЙ С 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫХ

Покупайте
на маркетплейсах

**СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ**

**ОБЛАДАЕТ
ОБВОЛАКИВАЮЩИМ
ЭФФЕКТОМ**

**СПОСОБСТВУЕТ
УМЕНЬШЕНИЮ
РАЗДРАЖЕНИЯ КАШЛЕВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**

КАШЕЛОТИК
ЭКОЛАБ
СИРОП ОТ КАШЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ
С 3 ЛЕТ И ВЗРОСЛЫХ

100 мл

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Гудова Н.В., Лиханская Е.И., Мехтиев Э.Р.О., Яний В.В., Гренкова Т.А., Затевалов А.М.



https://elibrary.ru/bdzcuu

ФОРМИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ИНДИГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 И В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

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

В пандемию COVID-19 повысилось потребление антибиотиков населением. В основном контактными лицами были врачи первичной медико-санитарной помощи, которые в основном назначают антибиотики в повседневной практике. Наиболее часто используемыми антибиотиками были коамоксиклав, доксициклин, цефалоспорины и особенно макролиды из-за их противовоспалительных свойств. Использование этих антибиотиков согласуется с их терапевтическим применением в больницах.

Бывает ненаследуемая и наследуемая антибиотикорезистентность. Наследуемая связана с применением антимикробных средств, которые являются химическими мутагенами, такими как фторхинолоны. Мутации имеющие стационарную хромосомную локализацию способствуют накоплению уровня мультирезистентности и инфекционной компетентности микроорганизмов в этом представляется опасность наследуемой антибиотикорезистентности. Способность микроорганизмов постоянно адаптироваться и развиваться, используя механизмы факторов вирулентности и УПП, приводящая к увеличению выживаемости, инвазии или роста определяют как «Инфекционная компетентность». Присоединение вторичных и коинфекций приводит к проявлениям «инфекционной компетентности» и её 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 в постоянно меняющихся условиях окружающей среды способствуют к приобретению большого количества 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. Это позволяет комменсальные штаммы E. coli рассматривать 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 риск-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: Гудова Н.В., Лиханская Е.И., Мехтиев Э.Р.О., Яний В.В., Гренкова Т.А., Затевалов А.М. Формирование лекарственной устойчивости и распространение полирезистентных штаммов индигенной микрофлоры кишечника на фоне пандемии COVID-19 и в постковидный период. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30; 4: 280-286.

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-280-286

EDN: BDZCUU

Для корреспонденции: Гудова Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, e-mail: gudova@gabrich.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.08.2025
Принята к печати 13.11.2025

Gudova N.V., Likhanskaya Ye.I., Mekhtiyev E.R.O., Yany V.V., Grenkova T.A., Zatevalov A.M.

FEATURES OF THE FORMATION OF DRUG RESISTANCE AND THE SPREAD OF MULTIDRUG STRAINS OF THE INDIGENOUS MICROFLORA OF THE INTESTINAL BIOTOPES AGAINST THE BACKGROUND OF THE COVID-19 PANDEMIC AND IN THE POST-COVID PERIOD

G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia

During the COVID-19 pandemic, antibiotic consumption by the population increased. Primary healthcare physicians, who primarily prescribe antibiotics in routine practice, were the main point of contact. The most commonly used antibiotics were co-amoxiclav, doxycycline, cephalosporins, and especially macrolides due to their anti-inflammatory properties. The use of these antibiotics aligns with their therapeutic application in hospitals.

Antibiotic resistance can be non-inherited or inherited. Inherited resistance is associated with the use of antimicrobial agents that act as chemical mutagens, such as fluoroquinolones. Mutations with stable chromosomal localization contribute to the accumulation of multidrug resistance and the infectious competence of microorganisms, highlighting the danger of inherited antibiotic resistance. The ability of microorganisms to continuously adapt and evolve, utilizing mechanisms of virulence factors and antimicrobial resistance,

which enhance survival, invasion, or growth, is defined as "infectious competence." The occurrence of secondary infections and co-infections leads to manifestations of "infectious competence" and its propensity for virulence and increased antibiotic resistance in the gut microbiome, driven by the emergence of virulence factors in indigenous and commensal microflora.

The genetic flexibility and adaptability of *Escherichia coli* in constantly changing environmental conditions contribute to the acquisition of numerous mechanisms of resistance to antimicrobial agents. Bioinformatic analysis of antimicrobial resistance genes common to several microbial species suggests that 48 species within the Enterobacteriaceae order may be potential carriers of 97 such genes. *Escherichia coli* contains the highest number of mobile genetic elements, 60% of which carry resistance genes. This allows commensal *E. coli* strains to be considered indicators of microbial burden on their hosts.

Thus, a pressing task is the monitoring of multiple drug resistance in the gut microbiota, which serves as 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 forming ESKAPE pathogens of indigenous origin with a multidrug-resistant phenotype, which, in the case of subsequent hospitalization, may serve as an additional risk factor for healthcare-associated infections. Using the antibiotic resistance of commensal *E. coli* strains as an indicator of gut microbiota resistance is a convenient monitoring tool.

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

For citation: Gudova N.V., Likhanskaya Ye.I., Mekhtiyev E.R.O., Yany V.V., Grenkova T.A., Zatevalov A.M. 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. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 280-286 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-280-286>

EDN: BDZCUU

For correspondence: Nataliya V. Gudova, Ph.D. in Biology, leading researcher G. N. Gabrichesky research institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor, e-mail: gudova@gabrich.ru

Information about authors:

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

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

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

Yany V.V., <https://orcid.org/0000-0002-2554-2717>;

Grenkova T.A., <https://orcid.org/0000-0003-2201-1096>;

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

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

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 30.08.2025

Accepted 13.11.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2020 году заболевание COVID-19 (U10.9), вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, было объявлено ВОЗ пандемией. COVID-19 может развиваться как асимптоматически, так и характеризуется тяжелым течением с высоким уровнем смертности, в основном у пожилых пациентов и при определенных сопутствующих заболеваниях [1]. В конце пандемии в октябре 2022 года было зарегистрировано 621 миллион случаев заражения и 6,5 миллиона смертей от COVID-19 [2]. COVID-19 это мультисистемный воспалительный синдром, сопровождается лихорадкой, миалгией, утомляемостью, кашлем и одышкой. Возможно течения заболевания с проявлениями расстройств желудочно-кишечного тракта (сопровождается потерей аппетита, тошнотой рвотой и диареей) [3]. Исследования показали, что коронавирус может реплицироваться в энтероцитах [4], а вирусная РНК определяется в фекалиях после исчезновения респираторных синдромов [4–6].

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.*) [7–10].

Исследования показывают, что в течение первых 14

дней после заражения COVID-19 основными в использование антибиотиками были коамоксиклав и доксициклин [13, 15]. 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 [11, 16]. 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 [12, 17]. Одно только это привело к удвоению потребления азитромицина во всем мире [12]. Повышенное потребление азитромицина, цефтриаксона и левофлоксацина было отмечено в отделениях интенсивной терапии еще в апреле 2020 г. [17].

Эмпирическое использование вышеупомянутых антибиотиков в первичной медико-санитарной помощи согласуется с их терапевтическим применением в большинстве больниц и может быть обоснованно в качестве меры предосторожности [18]; однако ВОЗ рекомендует использовать антибиотики только в случае подозрения на бактериальную коинфекцию в легких и среднетяжелых случаях COVID [19].

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), хиноло-

ны и карбапенемы или по результатам антибиограммы культивируемого микроорганизма [20].

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 [21]. Эти механизмы, 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 [22].

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 основной мишенью хинолонов у грамотрицательных микроорганизмов является ДНК-гираза (топоизомераза IV имеет меньшее значение), у грамположительных – наоборот. [23].

Основой формирования резистентности к хинолонам являются аминокислотные замены на участке между 67 и 106 аминокислотными остатками (особенно – 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. [23, 24].

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* [25].

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. Умеренные фаги могут опосредовать горизонтальный перенос генов антибиотикорезистентности, даже если их геномы не содержат

таковых [26–29].

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 [30].

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) [31].

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 [32, 33]. 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 частым явлением. Этому способствуют медленные темпы разработки лекарств и отсутствие эффективных систем надзора за резистентностью (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 [34].

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 микроорга-

низма, но в качестве значимого ограничения отмечается необходимость выделять чистые культуры бактерий, так как большинство микроорганизмов не культивируются в лабораторных условиях [35]. 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. [36, 37].

В работе Сужаевой Л.В. с соавт. [38] исследовалась устойчивость *E. coli* к β -лактамам антибиотикам. Диско-диффузионным методом была определена чувствительность к β -лактамам у 511 штаммов *E. coli*. Исследование показало, что 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*.

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. Таким образом, комменсальные штаммы *E. coli* рассматриваются как индикаторы микробной нагрузки на своих хозяев. 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 [39].

В ряде работ отмечена устойчивость *E. coli* и *S. aureus* [40–42] 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 [43].

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 ки-

шечника, 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 перенос 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)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести мониторинг антибиотикорезистентности нормальной микрофлоры кишечника к основным группам антимикробных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 1453 амбулаторных пациента в период с января 2020 по март 2024 года. Антибиотикорезистентность определяется диско-диффузионным методом.

В качестве маркерного микроорганизма используется кишечная палочка, изолированная из образцов фекалий амбулаторных пациентов.

Полученные результаты

Результаты антибиотикорезистентности нормальной микрофлоры кишечника (1453 амбулаторных пациента в период с января 2020 по март 2024 года) представлены на рисунке 1.

На рисунке 1 показана динамика изменения антибиотикорезистентности штаммов *E. coli* в период с 2020 по 2024 г.

Частота встречаемости антибиотикорезистентности штаммов *E. coli* к аминогликозидам имеет низкие значения (рис 1а). Наибольший уровень частоты встречаемости отмечен в августе 2020 года – 27 %. Выявлен отрицательный тренд роста антимикробной чувствительности к данному антибиотику.

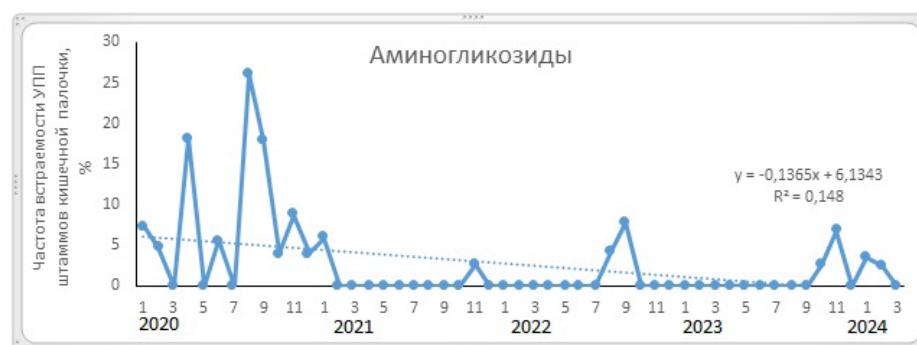
Антибиотикорезистентность исследуемых штаммов к цефалоспорином в среднем составляет 15 % и имеет тренд к снижению (рис. 1б). Максимальное значение частоты встречаемости антибиотикорезистентных штаммов отмечалось в марте 2020 года (50 %).

На графике (рис. 1в) можно отметить пиковое значение по количеству резистентных к фторхинолонам изолятов *E. coli* в октябре 2021 года (55 %), в целом

же динамика частота встречаемости антибиотикорезистентных изолятов не имеет выраженного положительного или отрицательного тренда. Более детальные выводы можно сделать при обобщении данных о антибиотикорезистентности штаммов, выделенных от пациентов различных ЛПУ, от добровольцев проходящих профилактические мероприятия или диспансеризацию, а так же при анализе штаммов, выделенных из окружающей среды и сточных вод.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. С другой стороны, собственные данные указывают на отрицательный тренд количества антибиотикорезистентных изолятов *E.coli*, выделенных из фекалий амбулаторных пациентов КДЦ «ФБУН МНИИ-ЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора в постковидный период. Проводя оценку факторов, влияющих на антимикробную устойчивость микроорганизмов индигенной флоры, следует учитывать особенности биотопы 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.



а) средние значения антибиотикорезистентности к амикацину и гентамицину



б) средние значения антибиотикорезистентности к цефалексину, цефотаксиму и цефазолину



в) средние значения антибиотикорезистентности к левофлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину и налидиксовой кислоте

Рис. 1 Частота встречаемости штаммов *E.coli*, резистентных к различным классам антибиотиков, изолированные из фекалий амбулаторных пациентов КДЦ «ФБУН МНИИ-ЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; а - аминогликозиды (амикацин, гентамицин); б - цефалоспорины (Цефалексин, Цефотаксим, Цефазолин); в - фторхинолоны (Левифлоксацин, Офлоксацин, Ципрофлоксацин)

терий к ципрофлоксацину (Литературный обзор). Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023; 21; 6: 531-535. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-531-535.34>.

34. 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. *3HuCO*. 2014;11(260).
38. Сузаева, Л.В. 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.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-20, 22-33, 35-37, 39-43 см. REFERENCES)

21. Марцулевич, М.В. Генетические механизмы устойчивости бак-



REFERENCES

- Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375:1122–7.
- WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed 10 Sept 2022.
- 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.
- Wu Y. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 434–5.
- Chen Y. et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2022; 71: 222–5.
- Yeoh YK. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70: 698–706.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rutsaert L. et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care*. 2020; 10: 71.
- 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.
- Armitage, R.; Nellums, L.B. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *Lancet Infect. Dis*. 2021; 21: e144.
- 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.
- 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.
- Rizvi, S.G.; Ahammad, S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci. Total Environ*. 2022; 807: 150873.
- Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad. Med. J*. 2021; 97: 312–320.
- 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 academic medical center. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2021; 42: 915–916.
- Bendala Estrada A.D., Calderón Parra J., Fernández Carracedo E., Muñoz Míguez A., Ramos Martínez A., Muñoz Rubio E. et al. Inadequate use of antibiotics in the COVID-19 era: Effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect. Dis*. 2021; 21: 1144.
- World Health Organization. COVID-19 Clinical Management: Living Guidance, 25 January 2021; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
- Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A. Bacterial coinfections in COVID-19: An underestimated adversary. *Ann. Ist. Super. Sanita* 2020; 56: 359–364.
- Martsulevich, M.V. Genetic mechanisms of bacterial resistance to ciprofloxacin (Literature review). *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2023; 21; 6: 531–535. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-531-535>.
- 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. 2023; 21; 6: 531–535. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-531-535>.
- 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.
- Shaheen A, Tariq A, Iqbal M, Mirza O, Haque A, Walz T, Rahman M. Mutational Diversity in the Quinolone Resistance-Determining Regions of Type II Topoisomerases of *Salmonella* Serovars. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(12): 1455. doi: 10.3390/antibiotics10121455.
- 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
- 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>
- 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>
- Chen J., Quiles-Puchalt N., Chiang Y.N., Bacigalupe R., Fillol-Salom, A., Chee, M.S.J., Fitzgerald, J. R., & Penadés, J. R. (2018). Genome hypermobility by lateral transduction. *Science (New York, N.Y.)*. 362(6411): 207–212. <https://doi.org/10.1126/science.aat5867>
- Borodovich T., Shkoporov, 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>
- Santos P. et al. TMP 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.
- D'Costa V.M. et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457–61.
- Masri L. et al. Host-pathogen coevolution: the selective advantage of *Bacillus thuringiensis* virulence and its cry toxin genes. *PLoS Biol*. 2015; 13: e1002169.
- 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.
- Potekhina, N.N., Rakhmanov, R.S., Piskarev, Yu.G., Grishin, D.B., Orlov, E.V. Organization of epidemiological surveillance of antibiotic resistance in pathogens causing purulent-septic infections in an outpatient setting. *ZNiSO*. 2014; 11(260).
- Steen, A. D., Crits-Christoph, A., Carini, P., DeAngelis, K. M., Fierer, N., Lloyd, K. G., et al. (2019). High proportions of bacteria and archaea across most biomes remain uncultured. *ISME J*. 13, 3126–3130. doi: 10.1038/s41396-019-0484-y
- Duarte, A. S. R., Stärk, K. D. C., Munk, P., Leekitcharoenphon, P., Bossers, A., Luiken, R., et al. (2020). Addressing learning needs on the use of metagenomics in antimicrobial resistance surveillance. *Front. Public Heal*. 8:38. doi: 10.3389/fpubh.2020.00038
- 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
- Suzhaeva L.V. Molecular classes of B-lactamases in *E. coli* strains isolated from intestinal microbiota. *Molecular Diagnostics and Biosafety - 2023: Collection of abstracts of the Congress with international participation, Moscow, April 27–28, 2023*. Moscow: Federal Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2023. EDN WOIRNU.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.

43. Serisier, D.J. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 262–274.

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

ЦИНК

Zn ПОВЫШЕНИЕ
ИММУНИТЕТА

Zn КРАСОТА КОЖИ,
ВОЛОС, НОГТЕЙ



 Покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РЕКЛАМА

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

ИНОЗИТОЛ МЕТИЛФОЛАТ



Оказывает
положительное
действие
на репродуктивную
функцию



Способствует коррекции
избыточной массы
тела и ожирения



Высокое качество
и эффективность



Покупайте
на маркетплейсах

АО «ЭКОЛАБ»

142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Ле В.Х.¹, Кузин А.А.¹, Зобов А.Е.¹, Ерофеева М.К.², Бузицкая Ж.В.²<https://elibrary.ru/dgzeco>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКИ ВЬЕТНАМ В ПЕРИОД ОБУЧЕНИЯ В РОССИЙСКИХ ВОЕННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, Россия

Военнослужащие иностранных государств, проходящие обучение в военных образовательных организациях Российской Федерации, относятся к группе повышенного риска заболеваемости отдельными инфекционными болезнями, а также ухудшения динамики имеющихся хронических заболеваний в связи с резкой сменой условий жизнедеятельности. Кроме того, существенный преморбидный фон может сформироваться в условиях значительного хронического психологического перенапряжения в связи с обучением и выполнением служебных обязанностей на неродном языке. Таким образом, этот комплекс факторов оказывает наиболее выраженное влияние на здоровье военнослужащих, нежели на сходные с ними социальные группы иностранных студентов, поскольку влияние среды дополняется влиянием собственно военной службы со своей спецификой и факторами риска.

В настоящей статье на основе анализа данных медицинской учётно-отчётной документации, а также материалов о деятельности медицинской службы военных образовательных организаций, расположенных в городе Санкт-Петербурге, представлены эпидемиологические особенности заболеваемости военнослужащих (курсантов) Социалистической Республики Вьетнам в период их обучения в Российской Федерации.

Были исследованы данные первичной учётно-отчётной медицинской документации (книги записи больных в амбулатории, медицинских книжек, амбулаторных карт, медицинских заключений и историй болезни) вьетнамских курсантов, обучающихся в 2018 – 2024 годах в Военно-медицинской академии им.С.М.Кирова, Военно-космической академии имени А.Ф. Можайского и Военно-морской академии имени адмирала флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова.

По результатам исследования установлены особенности распределения заболеваемости и выраженная военно-эпидемиологическая значимость отдельных инфекционных и неинфекционных нозологий для исследованных групп курсантов в разные периоды обучения и в зависимости от индивидуальных психологических особенностей.

Показано, что включение в перечень медицинских специалистов, осуществляющих медицинское обеспечение военнослужащих Социалистической Республики Вьетнам, медицинского психолога (консультирование перед убытием в Россию), врача-гастроэнтеролога и врача-стоматолога (осмотр при ежегодной диспансеризации на 3 курсе), а также систематического профилактического консультирования врачом-терапевтом (по вопросам личной противоэпидемической защиты в группах наибольшего риска по восприимчивости к инфекционной патологии) повысит эффективность системы медицинского обеспечения данной категории военнослужащих.

Ключевые слова: Вооружённые силы Вьетнама; военная эпидемиология; военные образовательные организации; курсанты; противоэпидемическая защита; военно-эпидемиологическая значимость; риск-ориентированный подход; тип темперамента, эпидемиологический анализ

Для цитирования: Ле В.Х., Кузин А.А., Зобов А.Е., Ерофеева М.К., Бузицкая Ж.В. Эпидемиологические особенности заболеваемости военнослужащих социалистической республики Вьетнам в период обучения в российских военных образовательных организациях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 287-292.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-287-292>

EDN: DGZECO

Для корреспонденции: Зобов Андрей Евгеньевич, преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6, тел.: +7-950-031-84-26, e-mail: dr.andrey98@yandex.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.08.2025

Принята к печати 13.11.2025

Le V.Kh.¹, Kuzin A.A.¹, Zobov A.E.¹, Erofeeva M. K.², Buzitskaya Zh.V.²

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF DISEASES IN MILITARY PERSONNEL OF THE SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM DURING THEIR TRAINING IN RUSSIAN MILITARY EDUCATIONAL INSTITUTIONS

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 194044, Saint-Petersburg, Russia;

² Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint-Petersburg, Russia

Foreign military personnel undergoing training at military educational institutions of the Russian Federation are at an increased risk of contracting certain infectious diseases, as well as experiencing a worsening of existing chronic diseases due to a sudden change in their living conditions. Additionally, significant pre-existing conditions may develop as a result of significant chronic psychological stress caused by the training and performance of military duties in a non-native language. Thus, this set of factors has a more pronounced impact on the health of military personnel than on similar social groups of foreign students, as the influence of the

environment is complemented by the influence of military service itself, with its own specific features and risk factors.

This article presents the epidemiological features of the morbidity of military personnel (cadets) of the Socialist Republic of Vietnam during their training in the Russian Federation, based on the analysis of medical records and reports, as well as materials on the activities of the medical service of military educational organizations located in the city of Saint Petersburg.

The data of primary accounting and reporting medical documentation (books of patients' records in outpatient clinics, medical books, outpatient cards, medical reports, and case histories) of Vietnamese cadets studying at the S.M. Kirov Military Medical Academy, the A.F. Mozhaysky Military Space Academy, and the N.G. Kuznetsov Naval Academy in 2018-2024 were examined.

The study revealed the distribution patterns of morbidity and the pronounced military-epidemiological significance of certain infectious and non-infectious nosologies for the studied groups of cadets at different stages of training and depending on their individual psychological characteristics.

It has been shown that the inclusion of a medical psychologist (consultation before departure to Russia), a gastroenterologist, and a dentist (examination during the annual medical examination in the third year), as well as systematic preventive counseling by a general practitioner (on personal anti-epidemic protection in the groups at highest risk of susceptibility to infectious diseases), will increase the effectiveness of the medical support system for this category of military personnel.

Key words: Armed Forces of Vietnam; military epidemiology; military educational organizations; cadets; anti-epidemic protection; military-epidemiological significance; risk-oriented approach; temperament type, epidemiological analysis

For citation: Le V.Kh., Kuzin A.A., Zobov A.E., Erofeeva M. K., Buzitskaya Zh.V. Epidemiological features of diseases in military personnel of the Socialist Republic of Vietnam during their training in Russian military educational institutions. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases). 2025; 30; 4: 287-292 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-287-292>

EDN: DGZECO

For correspondence: Andrey E. Zobov, Teacher of the Department (General and Military Epidemiology) of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: dr.andrey98@yandex.ru

Information about authors:

Le V.Kh., <https://orcid.org/0000-0003-3332-686X>;

Kuzin A.A., <https://orcid.org/0000-0001-9154-7017>;

Zobov A.E., <https://orcid.org/0000-0001-7791-8993>;

Erofeeva M. K., <https://orcid.org/0000-0003-1860-3857>;

Buzitskaya Zh.V., <https://orcid.org/0000-0002-8394-102X>.

Funding. The study was not supported by sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 30.08.2025

Accepted 13.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость в целом является ведущей причиной нетрудоспособности практически всех категорий военнослужащих при том, что известен ряд факторов, которые обуславливают её формирование и составляют основу военно-эпидемиологической значимости болезней для данной категории населения [1, 2]. Например, в их числе относительно автономные бытовые условия жизнедеятельности, психоэмоциональные перегрузки при учебно-боевой подготовке, участие в боевых действиях и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, стрессогенное воздействие обязанностей военной службы и другие факторы [3, 4]. Известно, что эпидемиологические особенности заболеваемости курсантов и слушателей военных образовательных организаций, также имеющих статус военнослужащих, в определённой мере обусловлены сочетанием факторов риска, свойственных как военной службе (усиленная боевая подготовка, караулы, наряды и т.д.), так и собственно освоению образовательных программ (интеллектуальные перегрузки, соматическое и нервно-психическое перенапряжение) [5, 6]. В данном аспекте особую страту для эпидемиологических исследований представляют контингенты курсантов и слушателей иностранных армий, проходящих обучение в российских военных образовательных организациях [7]. В процессе обучения они сталкиваются одновременно с резкой сменой климатогеографических условий жизнедеятельности, с иными социокультурными традиция-

ми принимающей страны, а также со значительным хроническим психологическим перенапряжением, вызванным обучением и выполнением служебных обязанностей на неродном для них языке [8, 9]. Всё это является хроническими стрессорными факторами, которые способны сформировать у человека серьёзный преморбидный фон (в особенности при низком индивидуальном адаптационном потенциале), а также способствовать обострению имеющейся хронической патологии или активному развитию заболеваний, находящихся в продромальном периоде [10]. И если иностранные военнослужащие из стран ближнего зарубежья (Беларусь, Казахстан, Армения, Киргизия и др.) в данном аспекте являются относительно адаптированными к большинству указанных факторов риска, то для военнослужащих из стран дальнего зарубежья такая адаптированность обычно не характерна. Здесь необходимо отметить, что военнослужащие вооружённых сил Социалистической Республики Вьетнам (СРВ) традиционно составляют значительную долю иностранных военнослужащих, обучающихся в российских военных образовательных организациях. При этом анализ как российских, так и иностранных научных публикаций показывает, что эпидемиологические особенности заболеваемости военнослужащих вооружённых сил СРВ, обучающихся в российских военных образовательных организациях, в аспекте факторов риска её формирования в прямой постановке вопроса не изучалась.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

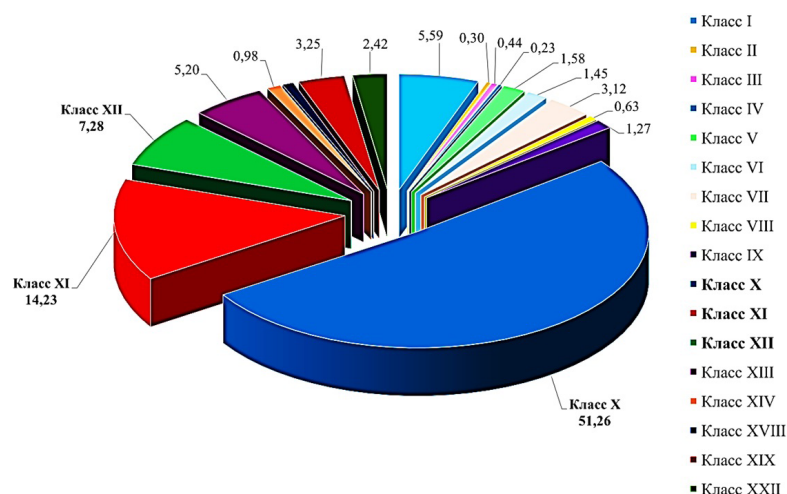
На основе анализа данных медицинской учётно-отчётной документации, а также материалов о деятельности медицинской службы военных образовательных организаций, расположенных в городе Санкт-Петербурге, установить эпидемиологические особенности заболеваемости военнослужащих СРВ в период их обучения в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались сведения из первичной учётно-отчётной медицинской документации (книг записи больных в амбулатории, медицинских книжек, амбулаторных карт, медицинских заключений, историй болезни), а также результаты анкетирования на предмет самооценки состояния здоровья курсантов, обучающихся в 2018–2024 годах в Военно-медицинской академии им.С.М.Кирова (ВМедА) и Военно-морской академии имени адмирала флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова (ВМА). Применялись методы эпидемиологического анализа и математико-статистического анализа полученных данных с использованием аналитических компонентов программ Microsoft Excel (2010) и «Statistica» (версия 10.0). Рассчитывались 95 % доверительные интервалы (ДИ) для частотных показателей. Величину уровня значимости «р» при проверке статистических гипотез принимали равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из имеющихся в свободном доступе научных публикаций известно, что для военнослужащих в целом, а также для курсантов военных образовательных организаций (в отдельные периоды их военной службы) наибольшую военно-эпидемиологическую значимость имеют острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП). Данная группа болезней, как правило, занимает первые ранговые места в структуре заболеваемости, а также является одной из наиболее частых причин нетрудоспособности военнослужащих [11, 12]. В свою очередь имеющиеся единичные исследования заболеваемости курсантов военных образовательных организаций СРВ (результаты эпидемиологического анализа заболеваемости курсантов одной из военных академий) показывают наибольшую военно-эпидемиологическую значимость для них болезней органов пищеварения, органов дыхания и системы кровообращения (соответственно 30,81 %, 20,63 % и 15,84 % в среднемноголетней структуре заболеваемости исследованной когорты курсантов) [13]. В данной работе исследователи показывают приоритетность таких нозологий, как хронический колит и гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острый и хронический фарингит, острый и хронический бронхит. По результатам проведённого нами исследования было установлено, что в исследуемом период среднемноголетний уровень заболеваемости курсантов СРВ, обучающихся в исследованных военных образовательных организациях (ВОО) в Санкт-Петербурге, составил 906,1 ‰ (95 % ДИ = 739,8 ‰–1072,5 ‰). Наибольшую военно-эпидемиологическую значимость для курсан-



заболеваемости ОРИ ВДП установлены достоверные различия в частоте заболеваний между курсантами этих академий при их поступлении в ВМА ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,031$). Здесь необходимо отметить, что курсанты СРВ прибывают в российские ВОО, как правило, во второй декаде декабря и попадают в климатические условия, кардинально отличающиеся от привычных, что дополнительно подтверждает роль климатического фактора в формировании заболеваемости ОРИ ВДП в начальный период пребывания в России.

По результатам дальнейшего ретроспективного эпидемиологического анализа было установлено второе ранговое место болезней органов пищеварения с долей 14,23 % и уровнем 128,8 ‰ (95 % ДИ = 94,4 ‰–163,1 ‰) при том, что наибольшая среднееголетняя доля данного класса болезней в структуре заболеваемости выявлена в ВМедА (18,59 %), а наименьшая – в ВМА (9,68 %) и установленные различия были статистически достоверны ($t_{st} = 2,94$, $p = 0,013$). В свою очередь при анализе заболеваемости внутри XI класса установлено, что уровень заболеваемости болезнями 2 группы среди вьетнамских курсантов в ВМедА достигал 51,7 ‰ (95 % ДИ = 33,5 ‰ – 69,8 ‰), а в ВМА – 43,6 ‰ (95 % ДИ = 30,0 ‰–57,2 ‰), что на 37,3 % превышает аналогичный показатель среди российских курсантов того же возраста. Обращает внимание, что в обоих ВОО более 60 % в структуре заболеваемости данной группой болезней составлял гастрит и для сравниваемых групп курсантов была характерна тенденция к росту заболеваемости в динамике периода обучения (рис. 2).

Здесь необходимо отметить значительные различия в кулинарных традициях СРВ и России, ассортименте повседневно используемых продуктов, а также способах приготовления пищи, что требует от курсантов СРВ адаптации к новым условиям питания с первого дня прибытия в Россию.

По результатам анкетирования 92 % общего числа респондентов отметили ощутимое снижение индекса массы тела после первого года обучения в России (до 20 %). Однако за время обучения на 1 и 2 курсе, после адаптации к местным особенностям питания, все исследованные группы курсантов восстановили прежний вес, а у около 35 % курсантов третьего курса вес увеличился. В этот же период по результатам эпидемиологического анализа динамики заболеваемости болезнями 2 группы XI класса установлена тенденция к значительному росту уровней заболеваемости гастритом (средний темп роста $T_p = 0,47$, средний темп прироста $T_{пр} = 34,8$ %) в динамике к 3–4 курсу.

Кроме того, результаты анализа анкет самооценки состояния здоровья курсантов показали наличие в анамнезе жалоб, характерных для хронического гастрита, до прибытия в Россию лишь у 23,7 % курсантов ВМедА и 18,6 % курсантов ВМА, которым в период обучения был установлен диагноз гастрита.

Известно, что для людей с разными типами темперамента характерны различная выраженность стрессоустойчивости, характер психосоматических реакций и адаптации к изменениям окружающей их социальной или природной среды, что особенно ярко проявляется в воинских контингентах [6, 14]. Так, в результате анализа показателей заболеваемости приоритетными нозологиями среди курсантов с различными типами

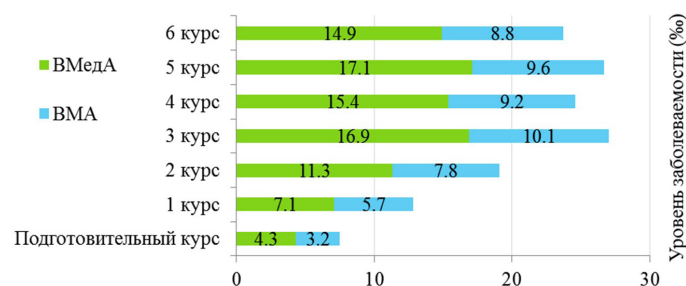


Рис. 2. Динамика среднегодовых уровней заболеваемости гастритом курсантов СРВ, обучающихся в исследованных ВОО в Санкт-Петербурге в 2018–2024 гг. по курсам обучения



Рис. 3. Среднегодовые уровни заболеваемости актуальными нозологиями курсантов СРВ с разными типами темперамента, обучающихся в исследованных ВОО в Санкт-Петербурге в 2018–2024 гг.

темперамента было установлено, что среднееголетняя частота заболеваемости ОРИ ВДП у курсантов с типом темперамента «холерик», была достоверно выше (537,75 ‰ (95 % ДИ = 396,9 ‰–678,7 ‰), $\chi^2 = 5,14$; $p = 0,019$), чем у курсантов с другими типами темперамента (рис.2).

В свою очередь заболевания гастритом чаще всего диагностировались у курсантов с типом темперамента «флегматик» (44,1 ‰ (95 % ДИ = 17,0 ‰–71,3 ‰), $\chi^2 = 7,43$; $p = 0,014$). Частота заболеваний гастритом среди курсантов с другими типами темперамента статистически значимых различий не имела.

Выводы. В результате эпидемиологической оценки заболеваемости курсантов СРВ выявлены факторы риска, влияющие на формирование заболеваемости в период их обучения в российских ВОО:

1. Недостаточная климатическая адаптация, предшествующая убытию в Россию, у курсантов, проходящих предварительную подготовку перед направлением в российские военные образовательные организации в тропических регионах СРВ, в связи с чем данные курсанты формируют группу выраженного риска развития ОРИ ВДП в первые 3 месяца пребывания в России.

2. Значительные изменения в условиях организации питания приводят к формированию «пищевого стресса», требующего серьезной адаптации курсантов, сопровождающегося разнонаправленной динамикой массы тела в разные периоды такой адаптации и формирующего преморбидный фон для формирования заболеваемости болезнями XI класса, в особенности – гастритом.

3. Заболеваемость приоритетными для исследованных групп курсантов СРВ нозологиями неравномерно распределяется среди лиц с различными типами темпе-

раamenta (например, достоверно более высокая средне-многолетняя частота заболеваемости ОРИ ВДП у курсантов с типом темперамента «холерик», или частота заболевания гастритом у курсантов с типом темперамента «флегматик») и в разные периоды обучения в российских ВОО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, заболеваемость военнослужащих СВВ, обучающихся в военных образовательных организациях в Санкт-Петербурге, характеризуется особенностями её распределения и выраженной военно-эпидемиологической значимостью отдельных инфекционных и неинфекционных нозологий для курсантов в разные периоды обучения и в зависимости от индивидуальных психологических особенностей (типа темперамента и уровня личностной ситуационной тревожности).

Включение в перечень медицинских специалистов, осуществляющих медицинское обеспечение военнослужащих Социалистической Республики Вьетнам, медицинского психолога (консультирование перед убытием в Россию), врача-гастроэнтеролога и врача-стоматолога (осмотр при ежегодной диспансеризации на 3 курсе), а также систематического профилактического консультирования врачом-терапевтом (по вопросам личной противозидемической защиты в группах наибольшего риска по восприимчивости к инфекционной патологии) повысит эффективность системы медицинского обеспечения данной категории военнослужащих.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева О.В., Казаев Д.А. Анализ состояния здоровья военнослужащих по контракту. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015; 10(1): 191-193.
2. Евдокимов В.И., Григорьев С.Г., Сивашенко П.П. Обобщённые показатели заболеваемости личного состава Вооружённых сил России (2003-2016 гг.). *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2017; 3: 47-64. DOI:10.25016/2541-7487-2017-0-3-47-64
3. Евдокимов В.И., Сивашенко П.П. Основные показатели состояния здоровья военнослужащих, проходящих службу по контракту в Военно-морском Флоте России в 2003–2016 гг. *Морская медицина*. 2018; 4(2): 15-26. DOI: 10.22328/2413-5747-2018-4-2-15-26
4. Трунов Я.Н., Белехан В.Н. Эпидемиологическая оценка заболеваемости военнослужащих по призыву в условиях экстремальных физических нагрузок. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2017; 4: 41-50. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-4-41-50
5. Мясникова Д.В. Адаптация военнослужащих к срочной службе в армии. *Science Time*. 2021; 12(96): 44-47.
6. Зобов А.Е., Панов А.А., Кузин А.А., Кучеров А.А., Никишов С.Н., Колосовская Е.Н. и др. Особенности формирования заболеваемости военнослужащих острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(4): 87-92. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-87-92
7. Франк Д.Л. Организация медицинского обслуживания иностранных военнослужащих. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2012; 4: 50-53.
8. Кириллов В.В., Лутченко В.И. Особенности адаптации иностранных военнослужащих в военно-морском институте и ее особенности в условиях совместного обучения с российскими военнослужащими. *Вестник военного образования*. 2019; 3(18): 50-53.
9. Бучнева О.А., Воскрекасенко О.А. Адаптация иностранных курсантов к образовательному процессу военного вуза. *Высшее образование в России*. 2013; 7: 136-140.
10. Коган Б.М., Дроздов А.З., Дмитриева Т.Б. Механизмы развития соматических и психопатологических стрессовых расстройств (половые и гендерные аспекты). *Системная психология и социология*. 2010; 1(1): 106-120.
11. Ширко Д.И., Дорошевич В.И., Мошчик К.В., Игнат'ев В.В. Острые респираторные инфекции у курсантов. *Военная медицина*. 2012; 2: 103-106.
12. Николаева С.В., Каннер Е.В., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Горелов А.В. Респираторные инфекции сочетанной этиологии – особенности клинической картины, подходы к терапии. *РМЖ*. 2021; 10: 21-26.
13. Nguyễn Đ.T. và cộng sự. Một số nhận xét bước đầu về cơ cấu bệnh tại bệnh xá Học viện Hậu cần. *Tạp chí Y học Quân sự*. 2005; 2: 58-60. (на вьетнамском)
14. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Зобов А.Е., Закурдаев В.В., Панов А.А., Пишугин Д.Ю. и др. Эпидемиологическая оценка заболеваемости болезнями органов дыхания в образовательных организациях при помощи специализированного программного обеспечения. *Кремлёвская медицина. Клинический вестник*. 2023; 2: 32-36.



REFERENCES

1. Dmitrieva O.V., Kazaev D.A. Analysis of the health status of contract servicemen. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2015; 10(1): 191-193. (in Russian).
2. Evdokimov V.I., Grigoriev S.G., Sivashchenko P.P. Generalized incidence rates in Russia's military personnel (2003–2016). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2017; 3: 47-64. (in Russian). DOI:10.25016/2541-7487-2017-0-3-47-64
3. Evdokimov V.I., Sivashchenko P.P. Main health indicators in military who served on a contract basis in the russian navy in 2003-2016. *Marine Medicine*. 2018; 4(2): 15-26. (in Russian). DOI: 10.22328/2413-5747-2018-4-2-15-26
4. Trunov Ya.N., Bolekhan V.N. Epidemiological assessment of military conscripts morbidity under extreme physical activity. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2017; 4: 41-50. (in Russian). DOI:10.25016/2541-7487-2017-0-4-41-50
5. Myasnikova D.V. Adaptation of military personnel to military service in the army. *Science Time*. 2021; 12(96): 44-47. (in Russian).
6. Zobov A.E., Panov A.A., Kuzin A.A., Kuchеров A.A., Nikishov S.N., Kolosovskaya E.N. et al. Features of formation of the military personnel's morbidity of acute respiratory infections of the upper respiratory tract. *Journal Infectology*. 2020; 12(4): 87-92. (in Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-87-92
7. Frank D.L. The organization of medical care of foreign servicemen. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2012; 4: 50-53. (in Russian).
8. Kirillov V.V., Lutchenko V.I. Adaptation of foreign military personnel in the naval institute and its special aspects in terms of joint training with russian military personnel. *Vestnik voennogo obrazovaniya*. 2019; 3(18): 50-53. (in Russian).
9. Buchneva O.A., Voskrekasenko O.A. Adaptation of foreign cadets to the educational process of a military university. *Vysshee obrazovanie v Rossii*. 2013; 7: 136-140. (in Russian).
10. Kogan B.M., Drozdov A.Z., Dmitrieva T.B. The mechanisms of development of somatic and psychopathological stress disorders (sexual and gender aspects). *System Psychology and Sociology*. 2010; 1(1): 106-120. (in Russian).
11. Shirko D.I., Doroshevich V.I., Moshchik K.V., Ignat'ev V.V. Acute respiratory infections of cadets. *Voennaya meditsina*. 2012; 2: 103-106. (in Russian).
12. Nikolaeva S.V., Kanner E.V., Kanner I.D., Lapkin N.M., Gorelov A.V. Respiratory co-infections: clinical presentations, treatment approaches. *RMJ*. 2021; 10: 21–26. (in Russian).
13. Nguyen DT et. al. Some initial comments on the disease structure at the Logistics Academy infirmary. *Tạp chí Y học Quân sự*. 2005; (2): 58-60. (in Vietnamese)

14. Emelyanov V.N., Kuzin A.A., Zobov A.E., Zakurdaev V.V., Panov A.A., Pishchugin D.Yu., et al. Epidemiological Assessment of Respiratory Diseases in Educational Organizations Using Specialized Software. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2023; 2: 32-36. (in Russian).

ОНКОРЕМИС ЭКОЛАБ

Витамины группы В (Пантотеновая кислота (витамин B5), Витамин B6, Фолиевая кислота, Витамин B12) **оптимизируют обмен веществ в костной и мышечной тканях и помогают справиться с недостатком тромбоцитов в крови**



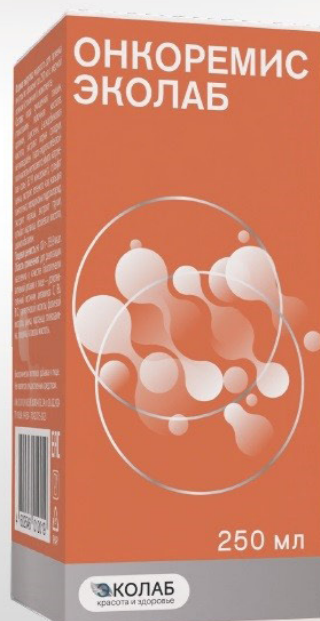
Оптимизация обмена веществ в костной и мышечной тканях



Устраняет повышенную раздражительность



Профилактика токсичности во время облучения



250 мл

ЭКОЛАБ
красота и здоровье



покупайте
на маркетплейсах
АО "ЭКОЛАБ"

142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Рецепт крепкого здоровья!

ЭКСПРЕСС-ТЕСТ НА ГРИПП

- ✓ Экспресс-анализ в домашних условиях
- ✓ В комплекте все необходимые материалы
- ✓ Быстрый результат через 10 минут
- ✓ Раздельное выявление гриппа А и В
- ✓ Для детей и взрослых



Положительный результат

Грипп типа А

С —
А —
В —

Грипп типа В

С —
А —
В —

Отрицательный результат

С —
А —
В —

Покупайте
на маркетплейсах

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Мизаева И.Э.¹, Урбан Ю.Н.¹, Жердева П.Е.¹, Ермолаева Д.Е.¹, Зуева М.М.¹,
Тураева Н.В.¹, Цвиркун О.В.^{1,2}, Воробьева Е.А.¹, Гаврич С.М.¹, Разгулова Е.Е.¹



<https://elibrary.ru/dejbfz>

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022–2025 ГГ.

¹ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского
Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;
² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, Москва, Россия

Мониторинг циркуляции возбудителя инфекционного заболевания является одним из компонентов эпидемиологического надзора. Нами было охарактеризовано генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита, циркулирующего в Российской Федерации за период 2022–2025 гг. Исследовано 277 клинических образцов, собранных на 28 территориях страны за данный период, на базе Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой «ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора». В ходе исследования была определена принадлежность исследуемых образцов к генотипам G, C и вакцинному штамму «Ленинград–3» генотипа N.

Ключевые слова: эпидемический паротит; ОТ-ПЦР; секвенирование по Сэнгеру; генотипирование

Для цитирования: Мизаева И.Э., Урбан Ю.Н., Жердева П.Е., Ермолаева Д.Е., Зуева М.М., Тураева Н.В., Цвиркун О.В., Воробьева Е.А., Гаврич С.М., Разгулова Е.Е. Характеристика циркулирующих генотипов вируса эпидемического паротита в Российской Федерации в 2022–2025 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 293–296.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-293-296>

EDN: DEJBFZ

Для корреспонденции: Мизаева Иман Элдабековна, младший научный сотрудник геномного центра ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия, e-mail: imaanii@mail.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают признательность научному сотруднику ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора Рубальской Т.С. за помощь в подготовке статьи.

Поступила 16.10.2025

Принята к печати 05.12.2025

Mizaeva I.E.¹, Urban Yu.N.¹, Zherdeva P.E.¹, Ermolaeva D.E.¹, Zueva M.M.¹, Turaeva N.V.¹, Tsvirkun O.V.^{1,2}, Vorobyeva E.A.¹,
Gavrich S.M.¹, Razgulova E.E.¹

CHARACTERISTICS OF CIRCULATING MUMPS VIRUS GENOTYPES IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2022–2025

¹ G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba", 117198, Moscow, Russia

Monitoring the circulation of the causative agent of an infectious disease is one of the components of epidemiological surveillance. We characterized the genetic diversity of the mumps virus circulating in the Russian Federation during the period 2022–2025. A total of 277 clinical specimens collected from 28 regions of the country during this period were studied at the National Scientific and Methodological Center for Measles and Rubella Surveillance (Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor). The study determined that the analyzed samples belonged to genotype G, genotype C, and the Leningrad-3 vaccine virus of genotype N.

Key words: mumps; RT-PCR; Sanger sequencing; genotyping

For citation: Mizaeva I.E., Urban Yu.N., Zherdeva P.E., Ermolaeva D.E., Zueva M.M., Turaeva N.V., Tsvirkun O.V., Vorobyeva E.A., Gavrich S.M., Razgulova E.E. Characteristics of circulating mumps virus genotypes in the Russian Federation in 2022–2025. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 293–296 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-293-296>

EDN: DEJBFZ

For correspondence: Iman E. Mizaeva, a junior researcher at the Genomic Federal Budgetary Institution of Science "Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky" of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia e-mail: imaanii@mail.ru

Information about authors:

Mizaeva I.E., <https://orcid.org/0000-0002-3338-9679>;

Urban Y.N., <https://orcid.org/0000-0003-0189-3608>;

Zherdeva P.E., <https://orcid.org/0000-0002-7635-4353>;

Ermolaeva D.E., <https://orcid.org/0009-0008-8920-3133>;
Zueva M. M., <https://orcid.org/0000-0003-0339-7069>;
Turaeva N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7657-4631>;
Tsvirkun O.V., <https://orcid.org/0000-0002-3810-4804>;
Vorobeva E.A., <https://orcid.org/0009-0008-4806-3664>;
Gavrich S.M., <https://orcid.org/0009-0001-9587-9753>;
Razgulova E.E., <https://orcid.org/0009-0008-5009-0872>.

Funding. No funding support has been provided for this work.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to T.S. Rubalskaya, research fellow at the G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, for her assistance in preparing this article.

Received 16.10.2025

Accepted 05.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

В рамках реализации национальной программы «Элиминация кори и краснухи, достижение устойчивой спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом (2021–2025 гг.)» осуществляется поэтапная интеграция эпидемиологического надзора за эпидемическим паротитом в уже существующую систему эпидемиологического надзора за корью и краснухой. Мониторинг циркуляции возбудителя инфекционного заболевания является одним из компонентов эпидемиологического надзора. В настоящее время происходит накопление данных о генетическом разнообразии циркулирующих генотипов вируса эпидемического паротита (далее – ВЭП) для оценки возможности использования результатов генотипирования в эпидемиологическом надзоре вообще и эпидемиологическом расследовании в частности [1].

ЦЕЛЬ: охарактеризовать генетическое разнообразие циркулирующего вируса эпидемического паротита в Российской Федерации за период 2022–2025 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили соскобы эпителиальных клеток с внутренней пораженной стороны щеки. Всего было исследовано 277 клинических образцов, собранных на 28 территориях Российской Федерации в период 2022–2025 гг. (табл. 1). Все образцы были получены в соответствии с этическими принципами проведения клинических исследований и при согласии пациентов.

Методы исследования. Для выявления вируса эпидемического паротита (ВЭП) использовались молекулярно-генетические методы. Вирусная РНК была экстрагирована из клинических образцов с использованием коммерческого набора «МАГНО-сорб» (AmpliSens, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

На первом этапе исследования применяли одноэтапный метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) для обнаружения РНК ВЭП. Для этого использовался набор для научных исследований «БиоМастер ОТ-ПЦР Стандарт» (Биолабмикс, Россия). На первом этапе амплификации целевого фрагмента SH-гена использовались праймеры SH1F (5' – AGTAGTTGTCGATGATCTCAT – 3') и SH2R (5' – GCTCAAGCCTTGATCATTGA – 3').

На втором этапе проводилась «гнездовая» ПЦР-

амплификация с использованием набора «БиоМастер HS-Taq ПЦР» (Биолабмикс, Россия) и праймеров SH3F (5' – GTCGATGATCTCATCAGGTAC – 3') и SH4R (5' – AGCTCACCTAAAGTGACAAT – 3').

Секвенирование и анализ последовательностей. Определение нуклеотидной последовательности фрагмента SH-гена осуществлялось методом Сэнгера на платформе Sanger Sequencing 3500 Series Genetic Analyzers (Applied Biosystems, США). Выравнивание и сборка последовательностей по референсному геному проводились с использованием программного обеспечения MEGA-X. Аннотирование и подтверждение идентичности последовательностей выполнялись через BLAST (NCBI, США).

Классификация и филогенетический анализ. Для идентификации генотипов ВЭП использовались филогенетические методы, основанные на построении дендрограмм методом максимального правдоподобия с 1000 повторов бутстрэппинга в MEGA-X. Генетическое разнообразие оценивалось с использованием показателей нуклеотидной и аминокислотной вариабельности.

Статистическая обработка данных. Все количественные данные обрабатывались с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 28.0). Для описательной статистики рассчитывались средние значения, стандартные отклонения и диапазоны. Сравнение частот выявления различных генотипов в географических группах проводилось с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) или точного критерия Фишера при малых выборках. Для анализа корреляции между возрастом пациентов, вакцинальным статусом и распределением генотипов применялся коэффициент корреляции Пирсона. Статистическая значимость считалась при $p < 0,05$.

Лабораторная база. Все лабораторные исследования выполнялись на базе Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой «ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определена принадлежность 267 штаммов к генотипу G, четырех – к генотипу C, при этом шесть штаммов генотипа N относились к вакцинному вирусу Ленинград-3 (таблица 1).

В течение анализируемого периода в структуре вирусной популяции ВЭП доминировал генотип G, выделенный из образцов, собранных на территории 26

регионов Российской Федерации. Вирусы генотипа С выделены от небольшого количества случаев в Астраханской области (3 случая) и Республике Дагестан (1 случай). В шести случаях выделен генотип N (вакцинный генотип), что позволило дифференцировать инфекционное заболевание от поствакцинальной реакции у пациентов, вакцинированных по эпидемическим показаниям.

Наибольшее количество генотипированных случаев эпидпаротита (65,3 %) выявлено в Республике Дагестан, где регистрировалась самая высокая по сравнению с другими субъектами заболеваемость эпидемическим паротитом. За анализируемый период 80% от всех случаев, зарегистрированных в Северо-Кавказском федеральном округе, приходилось именно на Республику Дагестан, в то время как на подавляющем большинстве территорий страны регистрировались единичные случаи заболевания эпидпаротитом (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно 12 генотипов ВЭП, обозначаемых латинскими буквами от А до N [5], однако далеко не все из них характеризуются активной трансмиссией. По данным NCBI GenBank и GISAID, в течение последних пяти лет глобально распространены вирусы двух генотипов: F и G, представители прочих изолируются эпизодически от единичных случаев.

Глобально в последние годы доминирует генотип G ВЭП, в том числе в странах с высоким охватом вакцинацией. Известно о крупных вспышках эпидпаротита, в которые, наряду с непривитыми, активно вовлекались лица, получившие полный курс вакцинации: в Португалии в 2019–2020 гг. [6], в Ирландии в 2018–2020 гг. [7], в Пакистане в 2023 г. [8]. Рост заболеваемости среди иммунного населения, связанный с генотипом G, отмечается в Канаде [9, 11] и Испании [10].

За анализируемый период заболеваемость эпидемическим паротитом регистрировалась как на спорадическом уровне, так и в виде локальных вспышек. В разрезе территорий наибольшая доля случаев ЭП (65,3 %) приходилась на СКФО, среди которых лидером является Республика Дагестан. Проведенный нами анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что с 2022 по 2025 г. на территории Российской Федерации в структуре вирусной популяции преобладали вирусы генотипа G.

Генотип С был широко распространен в начале 2000-х годов, однако сейчас он вытеснен вирусами генотипов F и G. В последние годы наиболее крупные вспышки, связанные с генотипом С, зарегистрированы в Индии [4], в других же странах ВЭП генотипа С – это чаще всего случайная находка. На территории России в ходе трехлетнего периода наблюдения выявлены единичные случаи, ассоциированные с данным генотипом, в 2024 и 2025 гг. Вероятно, они возникли не в результате местной циркуляции, а были импортированы.

Несмотря на неоднократно продемонстрированную возможность передачи вакцинных штаммов, относящихся к генотипу N (Ленинград-3, Ленинград-

Загреб) [12–14], в России в период 2022–2025 гг. мы не наблюдали трансмиссии от вакцинированных к контактным лицам. Все случаи выделения РНК вирусов, относящихся к генотипу N, были получены от пациентов с недавней вакцинацией от ВЭП в анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории Российской Федерации с 2022 по 2025 г. циркулируют штаммы вирусов, принадлежащие генотипу G. За последние годы многими исследователями описано выявление генотипа G как среди непривитых, так и в высоко иммунных популяциях. Небольшое количество

Таблица
Территориальное распределение выделенных штаммов ВЭП в 2022–2025 гг.

Территория	Генотип G, количество штаммов/год выделения	Генотип С, количество штаммов/год выделения	Генотип N, количество штаммов/год выделения
Астраханская область	6/2024 4/2025	3/2025	Нет
Белгородская область	1/2025	Нет	Нет
Брянская область	Нет	Нет	1/2024
Волгоградская область	1/2024	Нет	Нет
Воронежская область	1/2024	Нет	Нет
Ивановская область	7/2024	Нет	Нет
Иркутская область	1/2024	Нет	Нет
Камчатский край	Нет	Нет	1/2024
Кемеровская область	1/2024 5/2025	Нет	Нет
Краснодарский край	1/2024 1/2025	Нет	1/2025
Красноярский край	1/2024 4/2025	Нет	Нет
Курская область	13/2025	Нет	Нет
Москва	2/2023 1/2025	Нет	Нет
Новосибирская область	3/2023	Нет	Нет
Омская область	1/2024	Нет	Нет
Орловская область	9/2024	Нет	Нет
Псковская область	1/2025	Нет	Нет
Республика Дагестан	11/2022 4/2023 142/2024 8/2025	1/2024	1/2023 1/2024
Республика Ингушетия	9/2024	Нет	Нет
Республика Крым	1/2024	Нет	Нет
Республика Северная Осетия	2/2024	Нет	Нет
Ростовская область	7/2024 3/2025	Нет	Нет
Санкт-Петербург	1/2024	Нет	1/2024
Саратовская область	4/2024	Нет	Нет
Тамбовская область	4/2025	Нет	Нет
Хабаровский край	2/2024	Нет	Нет
Чеченская Республика	2/2024	Нет	Нет
ЯНАО	4/2025	Нет	Нет

случаев заболевания, связанных с генотипом вируса С, вероятно, явилось следствием импортирования и ограниченного местного распространения. Кроме того, несмотря на возможность горизонтальной трансмиссии вакцинных вирусов, в течение проанализированного периода не было зафиксировано ни одного подобного случая. Таким образом, мониторинг за циркуляцией вируса эпидемического паротита нуждается в дальнейшем изучении и оценке влияния различных генотипов вируса на тяжесть клинического проявления, распределения заболевших по прививочному анамнезу, по импортированным, завозным и местным случаям.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 4-11, 13-14 см. REFERENCES)

1. Рубальская Т.С., Ерохов Д.В., Цвиркун О.В., Мизаева И.Э., Тураева Н.В., Тихонова Н.Т. Генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2025; 24(1):10-17. doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-10-17
2. Рубальская Т.С., Ерохов Д.В., Жердева П.Е., Милихина А.В., Гаджиева А.А., Тихонова Н.Т. Генотипирование вируса эпидемического паротита (Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus) как элемент лабораторного подтверждения инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(1):59-65. doi: 10.36233/0507-4088-157
3. Заболеваемость корью, краснухой и эпидемическим паротитом в России за 2024 год. Информационный бюллетень. М.: ФБУН им. Г.Н. Габричевского; 2025; 42. Available at: <https://gabruch.ru/nkk.html>
12. Отрашевская Е. В., Кулак М. В., Букин Е. К., Горбунов М. А., Игнатьев Г. М. Горизонтальная трансмиссия вакцинного штамма вируса паротита от вакцинированных их близким контактам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 3: 65-71. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gorizontalnaya-transmissiya-vaktsinnogo-shtamma-virusa-parotita-ot-vaktsinirovannyh-ih-blizkim-kontaktam>



REFERENCES

1. Рубальская Т.С., Ерохов Д.В., Цвиркун О.В., Мизаева И.Э., Тураева Н.В., Тихонова Н.Т. Генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2025; 24(1):10-17. doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-10-17
2. Рубальская Т.С., Ерохов Д.В., Жердева П.Е., Милихина А.В., Гаджиева А.А., Тихонова Н.Т. Генотипирование вируса эпидемического паротита (Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus) как элемент лабораторного подтверждения инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(1):59-65. doi: 10.36233/0507-4088-157
3. Заболеваемость корью, краснухой и эпидемическим паротитом в России за 2024 год. Информационный бюллетень. М.: ФБУН им. Г.Н. Габричевского; 2025; 42. Available at: <https://gabruch.ru/nkk.html>
4. Sarmah K., Sarma K., Borah P.K., Mahanta J., Borkakoty B., Kaur H. Co-circulation of two Mumps virus genotypes in Assam, India. *Virus Genes*. 2023; 59(4):515-523. doi: 10.1007/s11262-023-02000-3. PMID: 37133580.
5. Mumps virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 87(22):217-24. English, French. PMID: 24340404.
6. Perez Duque M., San-Bento A., Leon L., Custodio P., Esperanca M.A., Albuquerque M.J., et al. Mumps outbreak among fully vaccinated school-age children and young adults, Portugal 2019/2020. *Epidemiol Infect*. 2021; 149:e205. doi: 10.1017/S0950268821002028. PMID: 34446124; PMCID: PMC8447046.
7. Ferenczi A., Gee S., Cotter S., Kelleher K. Mumps Outbreak Con-

- trol Team. Ongoing mumps outbreak among adolescents and young adults, Ireland, August 2018 to January 2019. *Euro Surveill*. 2020; 25(4):2000047. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000047. PMID: 32019666; PMCID: PMC7001241.
8. Fatima H., Salman M., Jamal Z., Hakim R., Umair M., Qazi J. Molecular characterization and genetic diversity of mumps virus genotype G in Pakistan during the 2023 outbreaks. *Infect Genet Evol*. 2025; 132:105766. doi: 10.1016/j.meegid.2025.105766. PMID: 40393578.
9. Hiebert J., Saboui M., Frost J.R., Zubach V., Lavery M., Severini A. Mumps resurgence in a highly vaccinated population: Insights gained from surveillance in Canada, 2002-2020. *Vaccine*. 2023; 41(25):3728-3739. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.078. PMID: 37169652.
10. Gavilan A.M., Diez-Fuertes F., Sanz J.C., Castellanos A.M., Lopez-Perea N., Jimenez S.M., et al. Increase of Diversity of Mumps Virus Genotype G SH Variants Circulating Among a Highly Immunized Population: Spain, 2007-2019. *J Infect Dis*. 2022; 227(1):151-160. doi: 10.1093/infdis/jiac176. PMID: 35524966.
11. Frost J.R., Seo G.E., Dust K., Bullard J., Daley P., LeBlanc J.J. et al. Genomic Characterization of Three Canadian Mumps Outbreaks Demonstrates Endemic Transmission in Canada. *Viruses*. 2024; 16(8):1280. doi: 10.3390/v16081280. PMID: 39205254; PMCID: PMC11359846.
12. Отрашевская Е. В., Кулак М. В., Букин Е. К., Горбунов М. А., Игнатьев Г. М. Горизонтальная трансмиссия вакцинного штамма вируса паротита от вакцинированных их близким контактам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 3: 65-71. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gorizontalnaya-transmissiya-vaktsinnogo-shtamma-virusa-parotita-ot-vaktsinirovannyh-ih-blizkim-kontaktam>
13. Tesović G, Poljak M, Lunar MM, Kocjan BJ, Seme K, Vukić BT, et al. Horizontal transmission of the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain: a report of three cases. *Vaccine*. 2008; 26(16):1922-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.02.014. PMID: 18329761.
14. Atrasheuskaya A., Kulak M., Fisenko E.G., Karpov I., Ignatyev G., Atrasheuskaya A. Horizontal transmission of the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain: a report of six symptomatic cases of parotitis and one case of meningitis. *Vaccine*. 2012; 30(36):5324-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.055. PMID: 22749598.



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-sby@mail.ru
8-800-333-33-47

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Нафеев А.А.^{1,2}, Ворожейкина Н.В.¹, Хайсарова А.Н.¹



<https://elibrary.ru/ddhiuk>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ЭПИДЕСЕЗОНЫ 2014–2018 ГГ. И 2018–2023 ГГ.

¹ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области», 432049, Ульяновск, Россия;

² ФБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, 432017, Ульяновск, Россия

Актуальность. Территория Ульяновской области располагается в лесостепной зоне и входит в десятку субъектов Российской Федерации с высокими показателями заболеваемости населения ГЛПС.

Цель. На основе данных 9 эпидсезонов последних 10 лет провести оценку современной эпидемиологической ситуации по заболеваемости ГЛПС в Ульяновской области, эндемичном по данной инфекции субъекте Российской Федерации.

Материалы и методы. В статье проанализированы материалы эпидемиологического обследования 1331 эпидемического очага заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в Ульяновской области. Представлены сравнительные результаты анализа развития эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) по эпидсезонам за период с 2014 по 2023 гг. на основе метода эпидемиологической диагностики, изучены показатели численности и инфицированности мелких млекопитающих (ММ).

Результаты. Полученный аналитический материал показывает: снижение интенсивности эпидемического процесса за анализируемый период, за исключением эпидсезонов 2014–2015 гг. и 2019–2020 гг.; сохранение осенне-зимней сезонности; выраженное снижение удельного веса сельских жителей среди заболевших; сохранение основных эпидемиологических критериев (возрастная характеристика, половой состав, социальные группы, тип заражения); необходимость проведения дополнительных исследований, так как не всегда показатели численности и инфицированности рысей полёвки определяют показатели заболеваемости населения.

Заключение. Изменения, происходящие в природных биотопах, и антропогенный фактор оказывают своё воздействие на эпидемический процесс ГЛПС. Это наглядно подтверждается изменениями некоторых эпидемиологических признаков, что требует необходимости внесения изменений в проводимый эпидемиологический надзор за данной инфекцией.

Ключевые слова: ГЛПС; заболеваемость населения; эпидемиология; мышевидные грызуны; численность; инфицированность

Для цитирования: Нафеев А.А., Ворожейкина Н.В., Хайсарова А.Н. Эпидемиологический анализ проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Ульяновской области за эпидсезоны 2014–2018 гг. и 2018–2023 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 297–301

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-297-301>

EDN: DDHIUK

Для корреспонденции: Нафеев Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением обеспечения надзора за особо-опасными, природно-очаговыми инфекциями и профилактики туберкулёза, 432049, г. Ульяновск, ул. Пушкина, д.5, 8(842) 2405172, e-mail: nafeev@mail.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2025

Принята к печати 03.12.2025

Nafeev A.A.^{1,2}, Vorozheykina N.V.¹, Khaisarova A.N.¹

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE ULYANOVSK REGION DURING THE 2014–2018 AND 2018–2023 EPIDEMIOLOGICAL SEASONS

¹ Federal Budgetary Institution of Health "Center for Hygiene and Epidemiology in the Ulyanovsk Region", 432049, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, 432017, Ulyanovsk, Russia

Relevance. The Ulyanovsk region is located in the forest-steppe zone and is among the top ten regions of the Russian Federation with high rates of HFRS.

Objective. To assess the current epidemiological situation of HFRS incidence in the Ulyanovsk Region, a constituent entity of the Russian Federation endemic for this infection, using data from nine epidemic seasons over the past 10 years.

Materials and Methods. This article analyzes data from an epidemiological survey of 1,331 epidemic outbreaks of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Ulyanovsk region. The article presents comparative results of the analysis of the development of the epidemic process of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) by epidemic seasons for the period from 2014 to 2023 based on the method of epidemiological diagnostics; the indicators of the number and infection of small mammals (SM) are studied.

Results. The obtained analytical material shows: a decrease in the intensity of the epidemic process over the analyzed period, with the exception of the 2014–2015 and 2019–2020 epidemic seasons; preservation of the autumn-winter seasonality; a significant decrease in the proportion of rural residents among those infected; Maintaining the main epidemiological criteria (age characteristics, sex composition, social groups, type of infection); the need for additional research, since the abundance and infection rates of the bank vole do not always determine the incidence rates of the population.

Conclusion. Changes occurring in natural biotopes and anthropogenic factors have an impact on the epidemic process of HFRS. This is clearly confirmed by changes in some epidemiological characteristics, which requires changes in the epidemiological surveillance of this infection.

Key words: HFRS; population morbidity; epidemiology; mouse-like rodents; numbers; infection

For citation: Nafeev A.A., Vorozheykina N.V., Khaisarova A.N. Epidemiological analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Ulyanovsk region during the 2014–2018 and 2018–2023 epidemiological seasons. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases). 2025; 30; 4: 297–301 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-297-301>

EDN: DDHIUK

For correspondence: Alexander A. Nafeev, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Supervision of Particularly Dangerous, Natural Focal Infections and Tuberculosis Prevention, 432049, Ulyanovsk, Pushkareva St., Building 5, 8 (842) 2405172, e-mail: nafeev@mail.ru

Information about authors:

Nafeev A.A., <https://opcid.org/0000-0003-3113-6018>;

Vorozheykina N.V., <https://opcid.org/0009-0007-8044-8671>;

Khaisarova A.N., <https://opcid.org/0009-0009-2404-4095>.

Funding. No funding support has been provided for this work.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 11.09.2025

Accepted 02.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Среди 64 инфекционных и паразитарных инфекций, официально регистрируемых в Российской Федерации, одной из социально значимых проблем являются природно-очаговые инфекции [2].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии, а в России занимающий первое место по заболеваемости среди всей группы регистрируемых в настоящее время природно-очаговых инфекций. По данным Федеральной службы Роспотребнадзора, с момента включения ГЛПС в официальную отчетность Министерства здравоохранения Российской Федерации (1978 г.) по 2023 г. было зарегистрировано 297172 случая заболевания ГЛПС. Порядка 85–90 % всех зарегистрированных в РФ случаев заражения ГЛПС приходится на Приволжский Федеральный округ. Особенно высокие показатели за 2023 г. отмечены в Республиках Удмуртия (41,09 на 100 тыс. населения), Марий Эл (25,6), Татарстан (24,4), Башкортостан (23,1). При этом в целом по округу в 2023 году отмечено снижение заболеваемости ГЛПС на 30 % по сравнению с предыдущим (2022) годом [8]. Именно в этих республиках, на территории активнейших природных очагов расположены крупные населенные пункты, что многократно увеличивает риск заражения людей.

На территории России этиология геморрагической лихорадки с почечным синдромом связана с 6 типами хантавирусов, патогенных для человека: *Puumala* (PUUV), *Seoul* (SEOV), *Amur* (AMRV), *Hantaan* (HTNV) и *Dobrava* (DOBV), *Tula* (TULV), а также хантавирусов с неустановленной патогенностью: серотип *Topograf*, обнаруженный на Таймыре, хантавирус *Khabarovsk*, присутствующий в природных очагах Дальнего Востока России. Довольно активная природно-очаговая зона расположена в Приуралье и Среднем Поволжье, где господствует хантавирус типа *Puumala* [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – на основе данных 9 эпидсезонов последних 10 лет провести оценку современной эпидемиологической ситуации по заболеваемости ГЛПС в Ульяновской области, эндемичном по данной инфекции субъекте Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в Ульяновской области проведен на основании данных государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (формы №1 и №2). Статистическую обработку проводили стандартными методами вариационной статистики [1].

Отлов животных, подготовку проб, лабораторные исследования осуществляли общепринятыми методами, регламентированными методическими документами Роспотребнадзора [7]. За период 2014–2023 гг. было отловлено 2702 экземпляра ММ. Изучали численность особей каждого вида на 100 ловушко-суток и их инфицированность хантавирусами. Показатели инфицированности рассчитывали исходя из общего числа отловленных и инфицированных животных за весь период. Для каждого вида определяли индекс доминирования (D_i , %), отражающий отношение числа особей одного вида к общему числу видов в биоценозе [10].

Сбор эпидемиологического анамнеза при проведении эпидемиологического расследования случая заражения ГЛПС проводили с использованием «Универсального опросника для сбора эпидемиологического анамнеза по природно-очаговым инфекциям» [7].

В исследовании применяли эпидемиологические (описательно-оценочный и аналитический) и статистические методы. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Говоря о медико-социальном значении проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом для России следует подчеркнуть, что в России эта инфекция является самым распространенным природно-очаговым заболеванием и занимает лидирующие позиции с эпидемиологической, социальной и экономической точек зрения.

В ходе статистической обработки данных методом квантильного ранжирования интенсивных показателей заболеваемости ГЛПС в каждом субъекте Российской Федерации, Ульяновская область отнесена к четвертой группе территорий, с высоким уровнем заболеваемости (показатели заболеваемости выше 10 на 100 тыс. населения) [8].

На экосистемном уровне социально-гигиенического (эпидемиологического) надзора за данной инфекцией социально-экономические потери усугубляются ещё и тем, что из числа заболевших ГЛПС в разные годы до 70% больных составляют мужчины.

Несмотря на давность изучения ГЛПС, до настоящего времени профилактические и противоэпидемические мероприятия построены исключительно на грызуноистребительных мероприятиях, главным из которых является дератизация.

Самая низкая заболеваемость (16 случаев) за эпидсезоны пришлась на 2020–2021 гг. (ковидный период, с которым были связаны организационные проблемы в здравоохранении по оказанию медицинской помощи населению), самая высокая (305 случаев) – на 2019–2020 гг. Вспышечная заболеваемость за анализируемый период не регистрировалась, летальность была отмечена единичными случаями в отдельные годы.

Для проведения ретроспективного анализа были взяты не календарные месяцы, а эпидсезоны (период с апреля текущего года по март следующего года, учитывая период эпизоотической активности мышевидных грызунов). За последние эпидсезоны (2018–2023 гг.) произошло снижение на 21,4 % активности эпидемического процесса ГЛПС: если за эпидсезоны с 2014 по 2018 гг. было зарегистрировано 745 случаев, то за эпидсезоны 2018–2023 гг. – 586 случаев. С 2017 года в Российской Федерации наблюдается очередная фаза низкого уровня заболеваемости ГЛПС, которая предположительно, будет продолжаться до 2026 года [4].

В 80–90-е годы прошлого века среди больных преобладали жители сельской местности, в настоящее время на их долю в отдельные эпидсезоны (2018–2019 гг., 2020–2021 гг.) приходится не более 30–40 % случаев заболеваний. Из анализируемого периода выпали эпидсезоны 2017–2018 гг. и 2019–2020 гг., когда доля сельского населения среди заболевших составила 45,2 % и 63,9 % соответственно.

Большинство случаев ГЛПС в России регистрируется в осенне-зимний период, однако единичные случаи ГЛПС отмечаются в течение года [1]. Анализ помесячной заболеваемости в Ульяновской области показал, что статистическая регистрация случаев ежемесячно имела место в эпидсезоны 2014–2015 гг., 2015–2016 гг., 2017–2018 гг. 2018–2019 гг., 2019–2020 гг. Самый низкий уровень регистрации наблюдался в мае месяце: эпидсезон 2014–2015 гг. – 0,38 %; эпидсезон 2018–2019 гг. – 0,93 %; в эпидсезоны 2020–2021 гг., 2021–2022 гг. и 2022–2023 гг. регистрации не было. Из всех приводимых эпидсезонов выпадает 2020–2021 гг. (ковидный период): на апрель пришлось 25 % всей годовой заболеваемости, на июнь – 18,7 %, такого ранее никогда не наблюдалось.

По гендерному признаку постоянно доминируют мужчины (от 70 до 85 % от общего числа заболевших).

По социальному составу выделяется группа пенсионеров и не работающих (официально) граждан, количество которых в разные эпидсезоны варьировало от 30 до 50 %.

Самым поражаемым возрастом в эпидсезо-

ны 2014–2015 гг., 2016–2017 гг., 2018–2019 гг., 2019–2020 гг., 2020–2021 гг. был возраст 30–39 лет, который составлял до 30 %; в последние 2 эпидсезона – 2021–2022 гг. и 2022–2023 гг. – стал возраст 40–49 лет – до 20 %. Дети в возрасте до 7 лет среди больных были отмечены однократно в эпидсезон 2019–2020 гг. – 1 случай; единичные случаи с 8 до 14 лет регистрируются ежегодно, за исключением эпидсезона 2020–2021 гг. Особенно следует отметить возраст 60 и старше, удельный вес заболевших которых в последние годы вырос с 13,2 % до 18,1 %.

В связи с местом и условиями заражения населения возбудителем ГЛПС выделяют 6 эпидемических типов очагов: лесной, производственный, лагерный, сельскохозяйственный, садово-огородный и бытовой [5, 6]. Результаты проведённого анализа показали, что доминирующее инфицирование населения хантавирусами ГЛПС связано с бытовыми заражениями (в большинстве случаев в домах, расположенных рядом с лесом или вблизи лесопарковых массивов населённых пунктов) по месту жительства (постоянного – у сельского населения; временного нахождения – выезд городских жителей к родственникам в сельскую местность, с целью отдыха или проведением различных работ в частном порядке). В эпидсезон 2022–2023 гг. бытовой тип был максимальным – 72,2 %. За все эпидсезоны стали редкими случаи заражения, связанные с трудовой деятельностью в сельском хозяйстве (сельскохозяйственный тип) – 11 человек (1,12 %); максимальное количество – 8 случаев – было зарегистрировано в эпидсезон 2019–2020 гг. Возрастанию бытового типа заражения способствует антропогенный фактор – деятельность человека в той или иной мере связанная с воздействием на природу. Особенно такая активность наблюдается среди городских жителей. Следует отметить активное строительство от единичных загородных домов до появления целых посёлков; переоборудованием дачных домиков в дома со всеми удобствами для круглогодичного проживания; увеличение садово-огородов. Появляются новые площади опушек леса – наиболее благоприятных экотонных для существования рыжей полёвки [9].

В лабораторной диагностике ГЛПС наиболее часто применяется метод иммуноферментного анализа (ИФА), с дополнением метода реакции непрямой им-

Таблица 1

Эпизоотологические показатели мелких млекопитающих в лесных биотопах ландшафтной зоны Ульяновской области

Периоды наблюдения	Заболеваемость (абс. число)	Добыто зверьков		Процент по-падания в ору-дия лова		Индекс домини-рования рыжей полёвки (%)	Инфици-рован-ность рыжей полёвки (осень-зима) (%)
		Всего	В том числе полёвка рыжая	об-щий	рыжей полёв-ки		
2014–2015	261	450	197	24	10,5	43,7	1,2
2015–2016	182	399	130	21,56	7,03	32,6	3
2016–2017	103	207	149	15,9	11,5	71,9	7,3
2017–2018	199	224	152	9,7	6,1	67,9	9,7
2018–2019	107	356	218	9,9	6,1	61,2	4,5
2019–2020	305	273	96	10,1	3,6	35,2	1,7
2020–2021	16	228	143	9,1	5,7	62,7	1,9
2021–2022	39	301	148	9,1	4,5	49,2	1,3
2022–2023	119	264	156	5,1	3	59,1	3,1

мунофлуоресценции (РНИФ). Подтверждаемость диагноза в Ульяновской области по совокупности обоих методов находится на уровне 98 %.

Для прогнозирования заболеваемости ГЛПС перед началом эпидсезона важное значение имеет осенний отлов ММП.

В структуре отловленных мелких млекопитающих, за редким исключением (эпидсезон 2019–2020 гг.), стабильно доминирующее положение занимает рыжая полёвка. В отдельные эпидсезоны (2014–2015 гг., 2019–2020 гг.) использование в прогнозировании заболеваемости ГЛПС показателей численности (43,7 % и 35,2 %) и инфицированности (1,2 % и 1,7 %) рыжей полёвки не могло повлиять на регистрацию высокой заболеваемости (261 и 305 случаев) – таблица 1., рисунок 1. И, напротив, в эпидсезон 2016–2017 гг. при высокой численности рыжей полёвки 71,9 % и инфицированности 7,3 % заболеваемость оказалась на низком уровне (103 случая).

Наблюдаемые нами результаты показывают следующее:

1) снижение интенсивности эпидемического процесса за анализируемый период (линия тренда), за исключением эпидсезонов 2014–2015 гг. и 2019–2020 гг., не смотря на имеющие место периодические подъёмы и спады заболеваемости ГЛПС;

2) стабильное состояние осенне-зимней сезонности;

3) выраженное уменьшение среди заболевших удельного веса сельских жителей;

4) стабильное сохранение основных эпидемиологических критериев (возрастная характеристика, половой состав, социальные группы и др.), что позволяет планировать проведение профилактической работы ГЛПС;

5) не во всех приведённых эпидсезонах показатели численности и инфицированности рыжей полёвки позволяют достоверно прогнозировать показатели заболеваемости, что требует дополнительных исследований.

Проведение ретроспективного анализа за длительные отрезки времени позволяет выявлять происходящие изменения в эпидемиологии ГЛПС, что влечёт за собой необходимость внесения изменений в проводимый эпидемиологический надзор за данной инфекцией. Для повышения эффективности профилактических мероприятий в природных очагах ГЛПС необходимо учитывать особенности их сезонной и многолетней динамики эпизоотической и эпидемической активности. Следует обратить внимание на дифференцированный и своевременный подход к различным адекватным формам (поселковая (выборочная, сплошная); барьерная), методам и объёмам дератизации. Активно проводить информационно-разъяснительную работу среди населения: в городах – ориентируясь на садоводов («высокая группа риска»), чьи общие территории часто захламливаются и являются любимыми местами обитания грызунов; в сельской местности – жителям, проживающим в населённых пунктах, расположенных в непосредственной близости к лесным массивам, особенно в период сезонной миграции ММ.

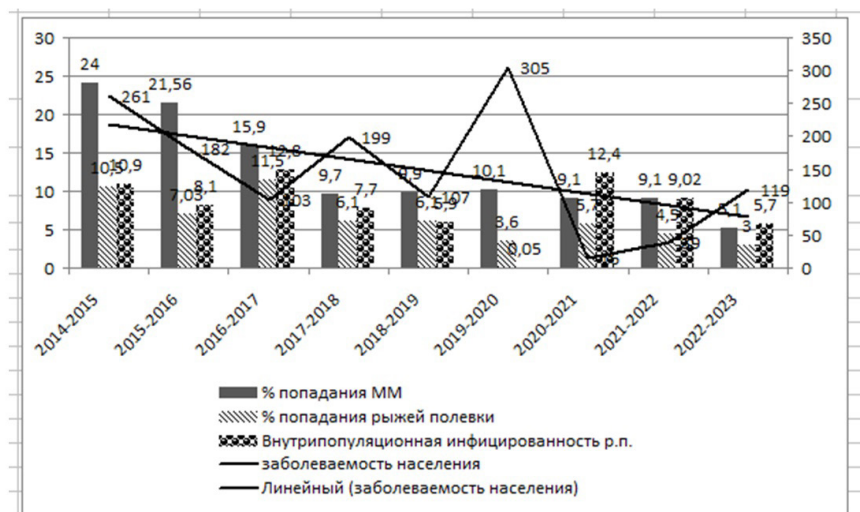


Рис.1. Характеристика эпидемического и эпизоотического процессов ГЛПС

сти к лесным массивам, особенно в период сезонной миграции ММ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дзагурова Т.К. Эпидемиологический анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и клещевым энцефалитом в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2024; 23; 5: 84-91. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-5-84-91
2. Единая межведомственная информационно-статистическая система Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации <https://www.fedstat.ru/indicator/38208/>
3. Иванова А.В. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации и эпидемиологических рисков в регионах мира. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 1: 23-31. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-23-31
4. Мочалкин П.А., Мочалкин А.П., Фарвазова Л.А., Девятков М.Ю., Попов Н.В. О циклических проявлениях динамики заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Российской Федерации. *Дезинфекционное дело*. 2023; 2: 57-66. DOI: 10.35411/2076-457X-2023-2-57-66
5. МУ 3.1.3844-23 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика ГЛПС
6. Мясников Ю.А., Ретина Т.Н., Горбунов М.А., Марцинкевич Ч.И. Эпидемиологические типы заболеваемости ГЛПС в Башкирской АССР. *Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР*. 1971; 19: 359–370.
7. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) «О направлении универсального опросника для сбора эпидемиологического анамнеза по природно-очаговым инфекциям». № 02/3880-2025-27 от 03.03.2025 г.
8. Савицкая Т.А. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1: 113-124. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124
9. Савицкая Т.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Татарстане – эпидемиологическое районирование. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 3: 147-153. DOI:10.21055/0370-1069-2025-3-147-153
10. Экологический энциклопедический словарь. Балог И. <http://www.cnsb.ru/akdil/0039/Base/RI/003462.shtm>. Дата просмотра 9.11.2013.

реклама



РЕСВЕРАТРОЛ+ КУРКУМИН+ ПИПЕРИН

МОЩНЫЙ АНТИОКСИДАНТ

ПОВЫШЕНИЕ ЗАЩИТНЫХ СИЛ ОРГАНИЗМА



Покупайте
на маркетплейсах

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



REFERENCES

1. Dzagurova TK Epidemiological analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome and tick-borne encephalitis in the Russian Federation / Dzagurova TK, Tkachenko EA, Trankvilevsky DV [et al.] // Epidemiology and Vaccine Prevention, 2024. - Vol. 23, No. 5. - P. 84-91. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-5-84-91
2. Unified Interdepartmental Information and Statistical System of the Ministry of Digital Development, Communications and Mass Media of the Russian Federation <https://www.fedstat.ru/indicator/38208/>
3. Ivanova A.V. Hantavirus diseases: a review of the epidemiological situation and epidemiological risks in the regions of the world / Ivanova A.V., Popov N.V., Karnaukhov I.G. [et al.] // Problems of especially dangerous infections. - 2021. - No. 1. - P. 23-31. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-23-31
4. Mochalkin P.A., Mochalkin A.P., Farvazova L.A., Devyatkov M.Yu., Popov N.V. On cyclic manifestations of the dynamics of hemorrhagic fever with renal syndrome incidence in the Russian Federation. Disinfection Affairs. - 2023. - No. 2. - P. 57-66. pp. 57-66. DOI: 10.35411/2076-457X-2023-2-57-66
5. MU 3.1.3844-23 "Epidemiological surveillance, laboratory diagnostics and prevention of HFRS
6. Myasnikov Yu.A., Retina T.N., Gorbunov M.A., Martsinkevich Ch.I. Epidemiological types of HFRS morbidity in the Bashkir ASSR. Proceedings of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of the USSR Academy of Medical Sciences 1971; 19: 359-370.
7. Letter of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор) / "On sending a universal questionnaire for collecting an epidemiological history of natural focal infections" - No. 02/3880-2025-27 dated 03.03.2025.
8. Savitskaya T.A. Hantavirus diseases: a review of the epidemiological situation in the world. Analysis of the epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Russian Federation in 2023 and forecast for 2024 / Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Zubova A.A. [et al.]. Problems of especially dangerous infections. - 2024. - No. 1. - P. 113-124 DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124
9. Savitskaya T.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Tatarstan – epidemiological zoning / Savitskaya T.A., Ivanova T.A., Porshakov A.M. [et al.]. Problems of especially dangerous infections. 2025. - No. 3. - P. 147-153 DOI: 10.21055/0370-1069-2025-3-147-153
10. Ecological encyclopedic dictionary. Balogh I. <http://www.cnsb.ru/akdil/0039/Base/RI/003462.shtm>. Accessed 9.11.2013.

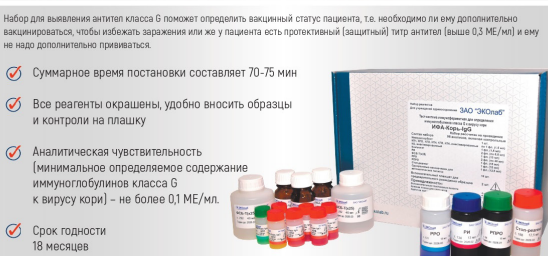


19.01 Набор реагентов «Тест-система иммуноферментная для выявления иммуноглобулинов класса М к вирусу кори»
 «ИФА-Корь-IgM»
 96 определений № ФСР 2011/1322 от 13.05.2022 г.



- ✓ Суммарное время постановки составляет 70-75 мин
- ✓ Все реагенты окрашены, удобно вносить образцы и контроли на плашку
- ✓ Срок годности - 18 месяцев

19.02 Набор реагентов «Тест-система иммуноферментная для определения иммуноглобулинов класса G к вирусу кори»
 «ИФА-Корь-IgG»
 96 определений № ФСР 2010/0767 от 24.05.2022 г.



- ✓ Суммарное время постановки составляет 70-75 мин
- ✓ Все реагенты окрашены, удобно вносить образцы и контроли на плашку
- ✓ Аналитическая чувствительность (минимальное определяемое содержание иммуноглобулинов класса G к вирусу кори) - не более 0,1 МЕ/мл.
- ✓ Срок годности 18 месяцев

www.ekolab.ru

142530, Российская Федерация, Московская область,
 г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
 тел: 8-800-333-33-47
 e-mail: ekolab-styft@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Зубкин М.Л.^{1,2,3}, Ким И.Г.^{1,2}, Червинко В.И.^{1,2,3}, Гудова Н.В.¹, Солдатов Д.А.²<https://elibrary.ru/bunynl>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ-ПОЧКИ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ IgA НЕФРОПАТИИ (обзор литературы)

¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, Россия;

² Московский клинический научно-исследовательский центр больницы № 52, 123182, Москва, Россия;

³ Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в г. Москве, 107392, Москва, Россия

*IgA нефропатия (IgAN) — наиболее частый вариант первичных гломерулонефритов, диагностическим критерием которого является морфологическая верификация IgA в мезангии почечных клубочков. В соответствии с современными представлениями IgAN рассматривают как аутоиммунную патологию, ключевую роль в развитии которой играет гиперпродукция галактозодефицитного IgA1. Принимая во внимание, что приоритетными в выработке IgA1 в ответ на стимуляцию антигенами являются слизистые желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), важное значение в патогенезе IgAN приобретает состояние микробиоты слизистых, которая наряду с ее метаболитами, влияя на формирование иммунного ответа. Гиперактивность ЖКТ, и особенно кишечника, как свидетельствуют данные экспериментальных и клинических исследований, играет определяющую роль не только в развитии, но и прогрессировании IgAN. По данным полногеномного ассоциативного исследования у пациентов с IgAN была выявлена связь между генетической вероятностью развития IgAN и локальной микробиотой. В частности, при IgAN было отмечено возрастание числа *Proteobacteria*, которые вследствие избыточной продукции липополисахаридов способны подавлять экспрессию гена мРНК специфического молекулярного шаперона (*Cosmc*), необходимого для процесса гликозилирования IgA1. Кроме того, в геноме IgAN пациентов с были выделены локусы, ответственные за проницаемость кишечника и иммунный ответ слизистой оболочки, а также локусы, ассоциированные с риском развития воспалительных заболеваний кишечника. Последние, в свою очередь, при выявлении причинно-следственных связей с применением метода менделевской рандомизации повышали вероятность возникновения IgAN.*

Определение относительной численности отдельных типов бактерий, а также уровня их метаболитов, которые могли бы стать неинвазивными биомаркерами активности IgAN, представляется актуальным направлением будущих исследований. В продолжении изучения нуждается и уточнение механизмов взаимодействия отдельных звеньев сложного этиопатогенеза IgAN, которое позволит разработать стратегически новые подходы к лечению.

Ключевые слова: IgA нефропатия; галактозодефицитный IgA1; микробиота; обзор

Для цитирования: Зубкин М.Л., Ким И.Г., Червинко В.И., Гудова Н.В., Солдатов Д.А. Патогенетическая ось желудочно-кишечный тракт-почки в развитии и прогрессировании IgA нефропатии (обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 302-313

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-302-313>

EDN: BUNYNL

Для корреспонденции: Зубкин Михаил Леонидович, д.м.н., профессор, руководитель научного клинико-диагностического отдела МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, тел. +7(916)563-52-73, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.09.2025

Принята к печати 15.11.2025

Zubkin M.L.^{1,2,3}, Kim I.G.^{1,2}, Chervinko V.I.^{1,2,3}, Gudova N.V.¹, Soldatov D.A.²

PATHOGENETIC AXIS GASTROINTESTINAL TRACT - KIDNEYS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF IgA NEPHROPATHY (literature review)

¹ G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, Moscow, Russia;

² Moscow Clinical Research Center, Hospital No. 52, 123182, Moscow, Russia;

³ Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 107392 Moscow, Russia

*IgA nephropathy (IgAN) is the most common variant of primary glomerulonephritis, the diagnostic criterion of which is morphological verification of IgA in the mesangium of the renal glomeruli. In accordance with modern concepts, IgAN is considered an autoimmune pathology, the key role in the development of which is played by hyperproduction of galactose-deficient IgA1. Taking into account that the mucous membranes of the gastrointestinal tract (GIT) are the priority in the production of IgA1 in response to stimulation with antigens of various nature, the state of the microbiota of the mucous membranes, which, along with its metabolites, affects the formation of the immune response, is of great importance in the pathogenesis of IgAN. Hyperactivity of the gastrointestinal tract, and especially the intestines, as evidenced by experimental and clinical studies, plays a decisive role not only in the development, but also in the progression of IgAN. Analysis of the results of a genome-wide association study in patients with IgAN revealed a link between the genetic probability of developing IgAN and the local microbiota. In particular, with IgAN, an increase in the number of *Proteobacteria* was noted, which, due to excessive production of lipopolysaccharides, are able to suppress the expression of the mRNA gene of a specific molecular chaperone (*Cosmc*), necessary for the process of glycosylation of IgA1. In addition, in the genome of IgAN patients, loci responsible for intestinal permeability and the immune response of the mucosa, as well as loci associated with the risk of developing inflammatory bowel diseases, were identified. The latter, in turn, when identifying cause-and-effect relationships using the Mendelian randomization method, increased the likelihood of IgAN.*

Determination of the relative abundance of individual bacterial types, as well as the level of their metabolites, which could become noninvasive biomarkers of IgAN activity, seems to be an important direction for future research. Further study is also needed to clarify the mechanisms of interaction between individual links in the complex etiopathogenesis of IgAH, which will allow the development of strategically new approaches to treatment.

Key words: IgA nephropathy; galactose-deficient IgA1; microbiota; review

For citation: Zubkin M.L., Kim I.G., Chervinko V.I., Gudova N.V., Soldatov D.A. Pathogenetic axis gastrointestinal tract - kidneys in the development and progression of IgA nephropathy (literature review). *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 302-313 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-302-313>

EDN: BUNYNL

For correspondence: Mikhail L. Zubkin, MD, Professor, Head of the Scientific Clinical and Diagnostic Department at the G.N. Gabrichiev Research Institute of Epidemiology and Microbiology, tel. +7(916)563-52-73, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Information about authors:

Zubkin M.L., <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>;

Kim I.G., <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>;

Chervinko V.I., <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>;

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

Funding. No funding support has been provided for this work.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 12.09.2025

Accepted 15.11.2025

IgA нефропатия (IgAH) признается самым частым вариантом первичных гломерулонефритов, на долю которого приходится 20–60% от их общего числа [1,2]. Основным диагностическим критерием IgAH является морфологическая верификация IgA в мезангии почечных клубочков. Заболевание отличается разнообразием клинической симптоматики, которая может проявляться как в виде минимального мочевого синдрома с микрогематурией и/или протеинурией, так и в форме тяжелого нефритического либо нефротического синдромов с прогрессирующим течением. Как следствие, в течение двух-трех десятилетий болезни IgA нефропатия более, чем в 30 %–40 % случаев приводит к терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) с потребностью в заместительной почечной терапии [2–4]. Почти у трети больных это заболевание рецидивирует в почечном трансплантате [5, 6].

Структура и продукция IgA

В организме человека продуцируется до 3 г IgA в сутки, что превышает суммарную выработку всех других видов иммуноглобулинов. Это обусловлено относительно коротким периодом его полужизни при необходимости поддержания постоянного уровня IgA в крови [7, 8]. Этот класс иммуноглобулинов синтезируется в виде мономеров (mIgA) и полимеров (pIgA), состоящих из двух мономеров IgA, которые соединяются J-цепью. Выделяют 2 подкласса иммуноглобулина A: IgA1 и IgA2, различающиеся отсутствием у IgA2 специальной вставки из 13 аминокислот в шарнирной зоне. Посредством этой вставки, насыщенной пролином, треонином и серином, к фрагменту IgA – N-ацетилгалактозамину в присутствии фермента гликопротеин-N-ацетилгалактозамин-1,3-бета-галактозилтрансфераза1 (C1GalT1) и специфического для него белка - шаперона Cosmc присоединяется галактоза (гликозилирование IgA1). К последней под действием сиалилтрансферазы прикрепляется сиаловая кислота, завершая процесс сиалирования [7,9]. Мономерный IgA вырабатывается, главным образом, клетками костного мозга, в то время как полимерный

IgA - плазматическими клетками эффекторных зон лимфоидной ткани слизистых оболочек (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT), основными составляющими которой являются лимфоидная ткань миндалин носоглотки (nasal-associated lymphoid tissue – NALT) и кишечника (gut-associated lymphoid tissue – GALT). GALT включает пейеровы бляшки, мезентериальные лимфоузлы и изолированные лимфоидные фолликулы [8].

С учетом того, что площадь слизистой кишечника в организме человека достигает почти 300 м², именно этот орган является приоритетным в выработке IgA1 в ответ на антигенную стимуляцию. Антигены разной природы проникают в подслизистый слой кишечника при помощи микроскладчатых клеток, локализующихся между энтероцитами, либо захватываются из просвета кишечника отростками макрофагов [10]. Далее антигены, презентруемые дендритными клетками, взаимодействуют с трансмембранными рецепторами I типа – toll-like receptors (TLRs), которые экспрессируются во всех типах иммунных клеток [11, 12]. После распознавания антигена эти рецепторы димеризуются и активируют белок-адаптер, передающий сигналы в клетку В-лимфоцита. Последние индуцируют факторы транскрипции, NF-κB и белок-активатор-1, которые запускают адаптивный иммунитет [13]. Активация В-лимфоцитов осуществляется как с участием Т-лимфоцитов, так и без них [14]. В первом случае Т-клетки хелперы индуцируют В-клетки в присутствии TGF-β и лиганда цитокина CD40 (CD40L). При втором варианте В-клетки стимулируются фактором активации В-лимфоцитов (BAFF), продуцируемым эпителиальными и дендритными клетками, лигандом, индуцирующим пролиферацию лимфоцитов (APRIL), а также цитокинами IL-6, IL-10, TGF-β [15-17]. Уже активированные В-лимфоциты по лимфатическим сосудам поступают в регионарные лимфоузлы, где дифференцируются в плазматические клетки, а затем кровотоком при участии хоуминг-рецепторов доставляются в секреторную (эффекторную) зону лимфоидной ткани

слизистых оболочек. Продуцируемый в этой зоне IgA в сопровождении полимерного рецептора (pIgR) транспортируется на апикальную поверхность эпителиальных клеток [18], где после протеолитического расщепления внеклеточного домена pIgR высвобождается в комплексе с IgA в виде секретирующего фрагмента, стабилизирующего иммуноглобулин в просвете кишечника [19]. Секретируемый IgA способен нейтрализовать антигены разной природы и выводить их из организма через кишечник либо через печень по системе воротной вены.

Механизмы нарушения гликозилирования IgA1

Полагают, что нарушение процесса гликозилирования IgA1 может быть вызвано дефектом фермента C1GalT1, обусловленным генетической предрасположенностью, либо повреждением специфического белка-шаперона Cosmc, ответственного за формирование нормальной структуры фермента [20, 21]. Такое повреждение бывает следствием снижения экспрессии матричной РНК этого белка под влиянием грамотрицательных бактерий кишечника [22]. Другим фактором, способным блокировать присоединение галактозы к N-ацетилгалактозамину в шарнирной области IgA1, считают активацию фермента альфа-2,6-сиалилтрансферазы, которая индуцирует конкурирующее замещение галактозы сиаловой кислотой (сиалирование по альтернативному пути) [23]. Избыточная циркуляция Gd-IgA1 в свободной форме или в виде ИК может быть результатом не только повышенной продукции слабо гликозилированного IgA1, но и замедленной его утилизации в печени из-за нарушения распознавания aberrантного иммуноглобулина специфическими рецепторами гепатоцитов [24, 25].

Патогенез IgA-нефропатии

В соответствии с современными представлениями IgA нефропатию рассматривают как аутоиммунную патологию, ключевую роль в развитии которой играет гиперпродукция Gd-IgA1. Патогенез заболевания до конца не изучен. В настоящее время наибольшее признание получила гипотеза «множественных ударов» [9, 16], согласно которой в ответ на стимуляцию различными антигенами происходит повреждение процесса гликозилирования IgA1 в его шарнирной области с избыточным образованием галактозо-дефицитного IgA1 (Gd-IgA1) – первый удар. Аномальный IgA1 в результате такой трансформации приобретает характер аутоантигена, который в свою очередь, вызывает выработку аутоантител IgA и IgG классов [26–28], формируя таким образом «второй удар». «Третьим ударом» является образование иммунных комплексов (ИК), включающих aberrантный IgA1, антигликановые аутоантитела и растворимые CD89, которые после взаимодействия с мезангиальным IgA-рецептором CD71 в почечных клубочках запускают иммунную воспалительную реакцию, составляющую «четвертый удар» [29]. Результатом активации мезангиоцитов является повышенная продукция IL-6, IL-8, IL-1b и TGF- β с провоспалительным и профибротическим эффектом, которые, наряду с эндотелином-1, вызывают усиленную мезангиальную пролиферацию с разрастанием внеклеточного матрикса, повреждением подоцитов и эпителия проксимальных канальцев [30, 31]. В условиях стимуляции иммунной системы активизируется также

и система комплемента, которая может запускаться как по альтернативному, так и по лектиновому пути [32, 33]. Полагают, что в качестве активатора в обоих случаях выступает Gd-IgA1; непосредственно воздействуя на C3 компонент комплемента с последующим его расщеплением – при первом варианте либо путем контакта с лектином, связывающим манозу – при активации по лектиновому пути [34].

В последние годы в патогенезе IgАН все больше внимания отводится роли гиперреактивности слизистых организма, как основного индуктора секреции IgA1 [35, 36]. Так при IgАН по сравнению со здоровыми людьми выявляют более высокие уровни BAFF и APRIL в сыворотке крови [37], причем последний сопровождается повышением экспрессии рецепторов APRIL в В-лимфоцитах и положительно коррелирует с уровнем Gd-IgA1. Избыточную продукцию APRIL связывают и с более тяжелым клиническим течением заболевания (высокой протеинурией и сниженной СКФ) [38].

Триггеры IgA нефропатии

Важную роль в развитии IgАН отводят инфекционно-воспалительным заболеваниям, в частности острым и хроническим инфекциям верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также пищевым аллергенам и нарушениям состояния микрофлоры слизистых носоглотки и кишечника, вызванным разными причинами. [39, 40].

Роль воспалительных заболеваний ротоглотки и кишечника Связь IgA нефропатии с воспалительными заболеваниями слизистых оболочек подтверждается многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [41, 42]. Особенно часто диагностируют патологию верхних дыхательных путей, которую у детей с IgАН выявляют более, чем в 79 % случаев [43]. Наиболее распространенным из этой группы заболеваний является хронический тонзиллит, нередко сопровождающийся в период обострений «синфарингитной гематурией» Природа этого явления до конца не известна; вместе с тем установлено, что стимуляция миндалин патогенными микроорганизмами во время рецидива болезни приводит к повышенной продукции IgA1 вследствие увеличения числа IgA-секретирующих плазматических клеток, которых при IgАН становится больше, чем у пациентов с хроническим тонзиллитом без поражения почек и в контрольной группе [44, 45]. Одним из подтверждений патогенетической роли небных миндалин в развитии IgАН, является структурное сходство pIgA, вырабатываемого тонзиллярными клетками, с IgA, откладывающимся в мезангии клубочков, а также способность антител, выделенных из тканей почек при IgАН, специфически связываться с клетками миндалин [46]. В другом эксперименте *in vivo* было показано, что у таких пациентов стимуляция тонзиллярных миндалин ультракороткими волнами приводила к нарастанию протеинурии и гематурии, которую наблюдали в 65 % случаев [47]. Еще одним аргументом в пользу обсуждаемых взаимосвязей являются результаты тонзиллэктомии, эффективность которой демонстрируют главным образом, в азиатской популяции: у 56 % пациентов с IgАН после такого вмешательства отмечали снижение частоты эпизодов макрогематурии при рецидивах респираторных инфекций. Кроме того, почти в трети случаев наблюдали уменьшение протеинурии, а

более, чем у половины пациентов — снижение степени выраженности микрогематурии [47]. В другом крупном исследовании из Китая сравнили последствия тонзиллэктомии у 226 пациентов с первичной IgAN и в группе контроля без удаления миндалин, сопоставимой по численности, возрасту, симптоматике и лечению [48]. В среднем через 46 мес после операции в анализируемой группе, также как и в предыдущем исследовании, было отмечено увеличение частоты ремиссии мочевого синдрома в сравнении с контрольной группой. Кроме того, у них достоверно выше оказалась вероятность 8-летней почечной выживаемости, которая составила 97 % против 79 % в группе сравнения. Эти данные подтверждаются результатами более продолжительного наблюдения, согласно которому выживаемость почек при IgAN через 20 лет после операции в сопоставимых группах пациентов с удалением миндалин (48 человек) и без тонзиллэктомии (70 человек) составила 89.6 % и 63.7 %, соответственно, $p = 0.0329$ [49]. В многофакторной модели Сох резекция небных миндалин признана значимым фактором благоприятного исхода заболевания [50]. При этом замечено, что эффективность операции повышается в случаях ее сочетания с кортикостероидной терапией [51]. По данным Европейской рабочей группы VALIGA, в отличие от мнения исследователей из Азии, тонзиллэктомия у 62 из 114 пациентов с IgAN, несмотря на уменьшение уровня Gd-IgA1 в сыворотке крови, не влияла в течение 5 лет наблюдения на темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и частоту развития терминальной почечной недостаточности [52]. Удаление миндалин при IgAN не отражалось и на активности врожденного иммунитета, которая оставалась повышенной: у пациентов с тонзиллэктомией по сравнению с контрольной группой и здоровыми людьми оказались более выраженными экспрессия mPINK toll-подобных рецепторов, фиксация переключения протеосом на иммунопротеосомы в мононуклеарных клетках, а также уровень продуктов перекисного окисления белков. Как полагают авторы, сохраняющаяся стимуляция иммунной системы в таких случаях, была обусловлена активацией других участков MALT.

В исследованиях последних лет убедительно продемонстрирована связь хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с IgAN [53]. Согласно результатам полногеномного ассоциативного исследования (genome-wide association study - GWAS), в геноме 20 612 пациентов с IgAN были выявлены локусы, ассоциированные с риском развития ВЗК, а также связанные с генами, ответственными за проницаемость кишечника и иммунный ответ слизистой оболочки [54]. Кроме того, была обнаружена связь между генетической вероятностью развития IgAN и разнообразием местных патогенов, таких как вирусы, бактерии и простейшие. В более поздней публикации китайская группа авторов провела другой анализ данных GWAS, включавших 31 665 больных ВЗК и контрольную группу из 33 977 человек без ВЗК, а также 977 пациентов с IgAN и 4980 здоровых людей. Методом менделевской рандомизации, позволяющим выявлять причинно-следственные связи, было установлено, что у пациентов с ВЗК в целом, и отдельно у больных с язвенным колитом и болезнью Крона, повышается риск развития IgAN. При этом подобную обратную связь между IgAN и ВЗК вы-

явить не удалось [55]. В то же время Rehnberg J. и соавт. показали, что у больных с IgAN по сравнению с контрольной группой вероятность возникновения ВЗК была выше не только до развития почечной патологии (ОШ: 2,37; 95 % ДИ, 1,87–3,01), но и после того, как она была диагностирована (ОР: 3,29; 95 % ДИ, 2,73–3,96) [53]. Также было выявлено, что сопутствующие ВЗК у пациентов с IgAN повышали риск развития терминальной стадии почечной недостаточности (ОР 1,84; 95 % ДИ 1,33–2,55). Связь IgAN с повышенной проницаемостью кишечника была изучена в клиническом исследовании у детей с применением радиоактивного (^{51}Cr) ЭДТА. Оказалось, что при IgAN через 24 часа после перорального приема препарата его уровень в моче был достоверно выше, чем у здоровых молодых людей и у детей контрольной группы с почечными заболеваниями другой этиологии. Причем величина этого показателя прямо коррелировала с уровнем сывороточного IgA-комплекса [56].

Значение микробиоты ЖКТ. В течение последних десятилетий внимание исследователей фокусируется на изучении влияния микробной составляющей слизистых оболочек организма на развитие и прогрессирование IgA-нефропатии [3, 42, 57, 58]. Учитывая протяженность ЖКТ и его подверженность постоянному внешнему воздействию, в процессе эволюции сформировалось несколько систем защиты в виде образования слизистого слоя, поддержания низкого уровня pH, препятствующего размножению патогенных бактерий, и взаимодействия с иммунной системой хозяина, представленной неравномерно локализованными в ЖКТ участками лимфоидной ткани. К защитным факторам относят также деятельность комменсальных микроорганизмов, которые играют важную роль в формировании врожденного и приобретенного иммунитета, предотвращая колонизацию патогенной флорой и ее проникновение через эпителиальный барьер слизистых оболочек [59]. Участвуя в переработке неперевариваемых пищевых фрагментов, комменсальные бактерии продуцируют специфические метаболиты, оказывающие как местное (в т.ч. антимикробное), так и системное действие. Важной физиологической особенностью является их способность влиять на внутриклеточные сигнальные пути [60].

Применение современных технологий, включающих не только культивирование микроорганизмов, но и высокоинформативное секвенирование ДНК и РНК, позволяет максимально полно определить состав микробиоты слизистых, в том числе и некультивируемые бактерии. На сегодняшний день метод мета-геномного ДНК-секвенирования с идентификацией в исследуемых образцах уникального для всех организмов гена 16S рРНК со свойственными каждому виду специфическими зонами, признан «золотым стандартом» для определения видового разнообразия и численного соотношения микрофлоры. Ген малой субъединицы рРНК содержит до 1500 пар нуклеотидов, и до 9 видов переменных областей, достаточных для идентификации отдельных видов микроорганизмов. Филогенетический анализ основан на выделении нуклеиновых кислот с последующей полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплификации генов рРНК. До недавнего времени в базе данных ДНК было доступно более 400.000 по-

следовательностей в малой субъединице рРНК, число которых непрерывно увеличивается по мере выявления новых микроорганизмов, населяющих организм человека [61]. Для оценки микробного состава выделяют 2 вида разнообразия: альфа и бета. При альфа разнообразии исследуют вариации бактерий в пределах одной выборки (у одного индивидуума), при бета разнообразии - между выборками (между индивидуумами) [62]. При анализе разнообразия используют комбинированные подходы, включающие клонирование и секвенирование генов рРНК, а также специфические методы, позволяющие визуализировать отдельные микробы (денатурирующий градиентный гель-электрофорез - DGGE и флуоресцентная гибридизация in situ - FISH), которые, как правило, выделяют и дифференцируют бактерии в порядке возрастания родства, от типа к роду [60]. При этом следует понимать, что ни один из используемых методов исследования микробиоты не позволяет получить достоверно полную информацию о состоянии этой подвижной экосистемы, которая зависит от множества факторов, включая индивидуальные особенности ее формирования, возраста обследуемого, воздействия внешней среды, терапевтических вмешательств и др. Например, анализ с применением метода DGGE, показал, что в образцах фекалий обследованных пациентов доминирующее сообщество микроорганизмов почти в половине случаев не совпадало с образцами, полученными из других участков кишечника. Вместе с тем, в дистальных отделах пищеварительного тракта у конкретного индивидуума микробиота относительно стабильна и незначительно меняется от подвздошной до прямой кишки по составу преобладающих видов микробов [63].

Несмотря на существующие межиндивидуальные различия в составе микробиоты, доминирует гипотеза о наличии общих колоний бактерий, формирующих ядро микробиоты здоровой популяции [64]. Такой подход позволяет проводить анализ микробиоты слизистых в наиболее важных участках ЖКТ при различных патологических состояниях. В частности, в миндалинах пациентов с IgАН по сравнению со здоровыми людьми достоверно чаще выявляли бактерии рода *Rahnella*, *Ruminococcus* и *Clostridium* [65]. В другом исследовании при аналогичном сравнительном анализе в мазках из миндалин и ротовой полости при IgАН обнаруживалась более высокая колонизация бактерий рода *Neisseria* с соответствующим повышением уровня анти-*Neisseria*-специфичных антител в сыворотке [40]. В эксперименте после введения мышам с IgАН, вызванной сверхэкспрессией BAFF, гуманизированного трансгена CEACAM-1 (B × hC-Tg) для усиления восприимчивости к *Neisseria*, последняя также приводила к повышению уровня специфичного IgA. Кроме того, в почках этих мышей были идентифицированы клетки, секретирующие анти-*Neisseria*-IgA. На основании полученных данных авторы полагают, что отдельные комменсальные бактерии слизистых ротоглотки, такие как *Neisseria*, могут быть причиной aberrантных иммунологических реакций, обусловленных гиперпродукцией цитокинов, не исключая при этом возможности синтеза специфичных для *Neisseria* антител непосредственно в почке. В условиях персистирующего воспаления, в частности при хроническом пародонтите, у пациентов

с IgАН определяют повышение относительного количества бактерий типов *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, и, наоборот, уменьшение численности таких микроорганизмов, как *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Spirochaetae*, *Synergistetes*, and *Saccharibacteria*, по сравнению с контрольной группой пациентов без поражения почек [66]. Влияние конкретных как вирусных, так и бактериальных возбудителей инфекции на развитие IgA нефропатии, несмотря на их частое обнаружение при этой патологии доказать не удалось, так как эти агенты идентифицируются и при других гломерулярных заболеваниях [67].

Принимая во внимание, что наиболее протяженным органом ЖКТ является кишечник, роль его микробиоты в патогенезе IgАН представляется наиболее значимой. Из 52, установленных к настоящему времени типов (отделов) бактерий в кишечнике здорового человека преобладают *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [68], из которых доминирующими являются облигатно-анаэробные *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. При этом наибольшей вариабельностью отличается тип *Firmicutes*, в котором наиболее распространенным признан род *Clostridium*. Другими представителями этого типа являются *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Staphylococcus* и др. Тип *Bacteroidetes* представлен, главным образом, родами *Bacteroides* и *Prevotella* [69]. Наряду с бактериями, но в значительно меньшем количестве, в кишечнике присутствуют вирусы, грибы и археи [70].

Данные современной литературы свидетельствуют о тесной взаимосвязи между кишечником и почками, которая нашла свое отражение в общепринятом в настоящее время термине «ось кишечник-почки». Генетические особенности хозяина и факторы внешнего воздействия, включающие пищевые и другие антигены, а также прием антибиотиков, оказывают непосредственное влияние на таксономический и функциональный состав кишечной микробиоты. С учетом ее сбалансированности и достаточно прочных симбиотических связей с иммунной системой хозяина, она способна подавлять неконтролируемую колонизацию как комменсальными, так и патогенными бактериями, которая наблюдается при патологических состояниях. У пациентов с почечными заболеваниями отмечают не только снижение разнообразия микрофлоры кишечника (как индивидуального, так и межвидового), но и уменьшение относительной численности комменсальных бактерий. Эта информация подтверждается результатами недавнего мета-анализа 25 публикаций, в котором был проведен сравнительный анализ микробиоты у 892 пациентов с поражением почек и 1400 здоровых людей [71]. Согласно полученным данным, у больных с ХБП изменения микробного состава происходят на уровне типов бактерий в виде уменьшения относительного числа *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и увеличения *Proteobacteria*. В частности, снижается количество таких комменсальных бактерий, как *Roseburia*, *Fecalibacterium prausnitzii* (тип *Firmicutes*) и *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*), с которыми связывают повышение скорости клубочковой фильтрации. Более распространенные при ХБП *Streptococcus*, *Klebsiella* и *Blautia* ассоциируют со снижением функции почек и с повышением уровня некоторых токсических метаболитов,

таких как окисленная форма триметиламин-N-оксида (ТМАО) и индоксилсульфат (IS) и п-крезилсульфат (pCS) [72]. С повышением сывороточных уровней уремических токсинов (IS и PCS), азота мочевины крови и креатинина коррелирует также относительный дефицит *Prevotella* и *Megamonas* (тип *Bacillota*) [73]. Stanford J. И соавт. подчеркивают, что пациенты с ХБП в сравнении с контрольной группой различаются не только соотношением составляющих микробиоту бактерий, но и их функциональным потенциалом. Последний в анализируемом исследовании предсказывался с помощью биоинформационной программы, которая показала, что при ХБП функциональные гены, отвечающие за метаболизм триметиламина с образованием ТМАО, были повышены, в то время как гены, регулирующие метаболизм холина, бетаина и L-карнитина - соединений, участвующих в важных биохимических и обменных процессах, были значительно снижены по сравнению с контролем. Последнее, по мнению авторов, могло приводить к избыточной продукции триметиламина [71].

Анализ микробиоты кишечника у пациентов с IgA нефропатией показал, что из 8 выделенных типов бактерий более 98 % приходилось на *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [74]. При сопоставимом общем уровне *Firmicutes* число метаболически активных вариантов при IgAN было выше, чем у здоровых людей, главным образом, за счет увеличения числа бактерий семейств *Streptococcaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Eubacteriaceae*. В то же время у здоровых лиц обнаруживалось более высокое содержание бактерий родов *Clostridium* (семейство *Clostridiaceae*), *Enterococcus* (семейство *Enterococcaceae*) и *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*). При IgA-нефропатии, как и при ХБП в целом, возрастало число *Proteobacteria*, которые, как известно, активно продуцируют липополисахариды (ЛПС), являющиеся структурным компонентом мембран большинства грамотрицательных бактерий. В свою очередь обогащение *Proteobacteria* связывают с воспалительными заболеваниями, включая ВЗК [75]. В отличие от *Firmicutes* и *Proteobacteria* уровень *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, наоборот, снижался [74]. Так при IgAN уменьшалось число *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*) при возрастании количества *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*), которые вследствие избыточной продукции ЛПС способны подавлять экспрессию гена мРНК специфического молекулярного шаперона (*Cosmc*), необходимого для процесса гликозилирования IgA1. В результате активации toll-подобного рецептора 4 и метилирования *Cosmc*, концентрация последнего снижается, что может стать причиной усиленного образования слабо гликозилированного IgA1 [22]. При оценке причинно - следственных связей между микробиотой и IgAN из 211 микроорганизмов и 12 метаболитов, включенных в анализ методом менделевской рандомизации (основанного на законе Менделя – независимого выбора генов), были выявлены 8 бактерий и 1 метаболит, ассоциированные с риском возникновения нефропатии [58]. После применения корректирующего теста Bonferroni (с поправкой на множественные сравнения) эта связь была подтверждена только для бактерий класса *Actinobacteria*. Последующий корреляционный анализ позволил установить прямую зависимость выраженности альбуми-

нурии от количества этих бактерий при IgAN, которую не удалось выявить при других гломерулярных заболеваниях. Более того, выяснилось, что у пациентов с протеинурией более 1г/сут, отличавшихся худшим прогнозом в отношении почечной функции, процентное содержание *Actinobacteria* было значимо выше, чем у больных с суточной потерей белка, не превышавшей 1г. На основании этих данных авторы полагают, что увеличение числа *Actinobacteria* может рассматриваться в качестве одного из прогностических факторов неблагоприятного исхода заболевания.

Другим проявлением взаимосвязи микробиоты кишечника с IgAN явились результаты экспериментального исследования с введением смеси антибактериальных препаратов, включавших ванкомицин, метронидазол, неомицин и ампициллин, трансгенным мышам. У 4-недельных мышей такая терапия приводила к значительному истощению фекальной микробиоты по сравнению с контрольной группой. А применение этих антибиотиков у 12-недельных трансгенных мышей с развившейся IgAN значительно снижало уровень циркулирующих комплексов IgA1-IgG, независимо от концентрации IgA1, и препятствовало их отложению в мезангии почечных клубочков [76]. Кроме того, уменьшалось число клубочков, инфильтрированных CD11b-позитивными клетками (рецепторами адгезии нейтрофилов), что свидетельствовало о подавлении воспалительной активности. Эти данные были подтверждены в исследовании Di Leo V. и соавт., в котором применение рифаксимины в мышинных моделях IgAN с гуманизированным геном *a1KICD89Tg* снижало уровни комплексов IgA1-CD89 и IgG-IgA1 в сыворотке крови, отложение IgA1 в клубочках и инфильтрацию CD11b+ клетками, а также уменьшало протеинурию, в сравнении с контрольной группой, не получавшей антибиотик [77]. Более того, на фоне терапии рифаксимином наблюдалось значительное подавление экспрессии мРНК BAFF, pIgR и TNF- α . В другом эксперименте введение условно-патогенного гриба *Aspergillus fumigatus* 6-недельным трансгенным мышам (BAFF-Tg) с исходно низким уровнем сывороточного IgA уже через 8 дней приводило к увеличению продукции IgA в лимфоидных тканях пейеровых бляшек и мезентериальных лимфоузлов, а через 2 недели – к значительному повышению уровня сывороточного IgA с последующим отложением его в почечных клубочках. При этом была отмечена способность IgA, выделенных из почек, связываться с *Aspergillus fumigatus* [37]. В клиническом исследовании у больных IgAN по сравнению с группой здоровых людей в сыворотке крови были выявлены более высокие уровни APRIL и BAFF, последний из которых коррелировал с показателем суточной протеинурии и с повышенным содержанием пяти фекальных метаболитов. Известно, что один из них - производный фенола (4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенола *p*-трет-бутилфенола), продуцируемый *Bacteroides*, токсичен даже в малых концентрациях и повышает проницаемость слизистой оболочки кишечника [78]. Подобным повреждающим действием обладают и некоторые другие метаболиты микрофлоры, такие как индоксилсульфат, п-крезилсульфат, индол-3-уксусная кислота, N-оксид триметиламина (ТМАО) и фенилацетилглутамин [79]. Таким образом избыточ-

ный синтез отдельных метаболитов в условиях развившегося дисбиоза способен повреждать барьерную функцию кишечника вследствие повышения проницаемости слизистой и вызывать активацию иммунной системы. Подтверждением гиперактивности слизистой оболочки кишечника при IgAN является и увеличение числа циркулирующих регуляторных В-клеток (сcr9 - интегрин b7), В-клеток памяти, продуцирующих IgA, а также числа общих и кишечных плазмобластов по сравнению с пациентами с другими вариантами гломерулонефрита и контрольной группой здоровых людей [80]. В свою очередь Zhong Z. и соавт. была установлена связь между выраженностью клинической симптоматики IgA нефропатии и дисбиозом кишечника: уровень гематурии и протеинурии прямо коррелировал с увеличением количества *Escherichia-Shigella* или со снижением числа *Bifidobacterium* [81]. Более тяжелое течение заболевания также наблюдали при повышении относительной численности *Akkermansia muciniphila*, которую, ассоциировали с избыточным образованием галактозо-дефицитного IgA1. В эксперименте колонизация *Akkermansia muciniphila* у мышей приводила к развитию IgA нефропатии [82]. Возможность модуляции микробиоты влиять на течение заболевания продемонстрировали G.Lauriero и соавт, которые гуманизированным мышам с IgAN, получавшим антибиотики, трансплантировали фекальную микробиоту от здоровых людей, от больных IgAN без прогрессирующего течения и с прогрессированием болезни. Согласно результатам исследования, микробиота от здоровых людей непосредственно после введения вызвала снижение альбуминурии, сопровождавшееся повышением экспрессии CD89 на клеточной поверхности нейтрофилов CD11b+. В то же время микробиота от пациентов с прогрессирующим течением болезни индуцировала повышение уровней Gd-IgA1 и сывороточного BAFF, и, наоборот, снижение экспрессии CD89 на поверхности CD11b+ в результате отложения растворимых CD89 и IgA1 в мезангии почечных клубочков. Уровень BAFF был достоверно выше в случаях трансплантации микробиоты

от больных IgAN, независимо от степени прогрессирования заболевания, в сравнении с концентрацией BAFF у мышей, получавших микробиоту от здоровых людей. При этом величина BAFF обратно коррелировала с CD89 на поверхности клеток CD11b+ и позитивно – с экспрессией хемоакцептера нейтрофилов в почках [57].

В клинической практике трансплантацию фекальной микробиоты применяют при рецидивирующей кишечной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, эффективность которой оказалась даже выше, чем при лечении ванкомицином [83,84]. В литературе описаны единичные случаи успешной трансплантации фекальной микробиоты при IgAN, первые из которых были выполнены в Китае у 2 пациентов с резистентной IgAN. Фекальную микробиоту в течение 6-7 месяцев вводили через эндоскопический транс-энтеральный зонд с последующим 6-месячным наблюдением. У обоих па-

Т а б л и ц а 1

Основные КЖК и их функции

Наименование	Число атомов углерода	Производные (соли и сложные эфиры)	Бактерии кишечника, продуцирующие КЖК	Основные функции
Уксусная кислота	C2	ацетаты	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium difficile</i>	Энергетическое обеспечение тканей и органов. Липогенез. Активация местного иммунитета. Регуляция моторики кишечника
Пропионовая кислота	C3	пропионаты	<i>Veillonella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Anaerovibrio</i>	Энергетическое обеспечение. Глюконеогенез. Липидный обмен. Подавление иммунных реакций. Антибактериальный эффект. Блокировка адгезии патогенов к эпителию. Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Регуляция моторики кишечника.
Масляная кислота	C4	бутираты	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Butyrivibrio</i> (polar flagella), <i>Gemmiger</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Megasphaera</i>	Энергетическое обеспечение колоноцитов. Липогенез. Регуляция проницаемости кишечного барьера. Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Регуляция моторики кишечника
Изомасляная кислота *	iC4	изобутираты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i>	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Регуляция моторики кишечника
Валериановая кислота	C5	валераты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Propionibacterium</i> .	Регуляция моторики среднего и дистального отделов толстой кишки.
Изовалериановая кислота *	iC5	изовалераты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i>	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия.
Капроновая кислота	C6	гексанаты	<i>Megasphaera</i>	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Активация местного иммунитета.
Изокапроновая кислота*	iC6	изогексанаты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i>	Самостоятельное действие не установлено**

*Изомер соответствующей КЖК с разветвленной углеродной цепью;

** Изокапроновая кислота – метаболит 20 alpha-hydroxycholesterol, являющегося промежуточным продуктом распада холестерина

циенток было отмечено почти 2-кратное снижение суточной протеинурии и повышение сывороточного альбумина при сохранной почечной функции. На фоне и после терапии в обоих случаях наблюдалось снижение бактерий типа *Proteobacteria* и увеличение числа рода *Prevotella*. Серьезных побочных эффектов не отмечалось [85]. В целом этот метод лечения считается безопасным, несмотря на сообщения о немногочисленных осложнениях, и продолжает изучаться и при других заболеваниях [86].

Короткоцепочечные жирные кислоты

Как уже отмечалось выше, микробиота кишечника имеет важное значение для регуляции функции как самого органа, так и организма в целом. В этом аспекте особого внимания заслуживают исследования, направленные на изучение роли важных составляющих метаболома кишечника – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые синтезируются комменсальными бактериями в результате ферментации неперевариваемых углеводов (клетчатка, резистентный крахмал и олигосахариды) [87, 88]. К КЖК относят карбоновые кислоты, содержащие не более 6 атомов углерода.

Физиологическое действие КЖК многообразно (табл. 1.) Оно связано с энергетическим обеспечением клеток разных органов, а также с защитой эпителия кишечника от повреждающего действия различных агентов, таких как патогенные микробы, активные формы кислорода, иммуномодулирующие простагландины [88, 89]. КЖК участвуют в обменных процессах [90] и в реакциях, связанных с ингибированием роста атипичных клеток при различных онкологических заболеваниях [91, 92]. В соответствии с их значимостью выделяют 3 основные группы КЖК: уксусная кислота (ацетат), пропионовая кислота (пропионат) и масляная кислота (бутират), на долю которых приходится 95% от всех КЖК [93]. Уксусная кислота вырабатывается широким спектром бактерий, основными из которых являются рода *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*), *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*) и *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*). Ацетат служит основным субстратом для образования липидов и энергетическим источником для клеток тканей и органов. Пропионовая кислота является продуктом метаболизма углеводов, в котором преимущественно участвуют бактерии рода *Bacteroides* и *Veillonella* (тип *Firmicutes*). Пропионат влияет на процессы глюконеогенеза, регуляцию липидного обмена и иммунные реакции, снижая продукцию провоспалительных цитокинов. Его дефицит может приводить к метаболическим нарушениям с повышением риска развития сахарного диабета, ожирения и ВЗК [94]. Масляная кислота образуется в результате ферментации растительных волокон бактериями типа *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*) и др. (таблица 1.) Она служит основным энергетическим источником для клеток кишечника, а также регулирует проницаемость его барьерного слоя. В эксперименте на мышах, находящихся в состоянии энергетического дефицита со сниженной активностью ферментов, катализирующих ключевые этапы промежуточного метаболизма (в т.ч. цикл трикарбоновых кислот), и не восприимчивых к бактериальным агентам, вводили бутират. Добавление бутирата устраняло дефицит митохондриального дыхания в колоноцитах и препятствовало их аутофа-

гии [95]. Кроме того, было установлено, что масляная кислота, воздействуя на регуляцию клеточного цикла, предотвращает пролиферацию атипичных клеток и тем самым снижает вероятность возникновения онкологических заболеваний, в частности колоректального рака [91]. Наряду со снижением масляной кислоты при некоторых паранеопластических процессах наблюдаются также дефицит уксусной, пропионовой и изовалериановой кислот [92]. Уменьшение уровня бутирата, также как и пропионата, связывают и с развитием ВЗК, поскольку КЖК через регуляцию NO-синтазы влияют на продукцию оксида азота (NO) с его вазодилатирующим, противовоспалительным и антипролиферативными эффектами [96]. Наряду с воздействием на процессы глюконеогенеза, липидный обмен и иммунные реакции [89, 95], КЖК обладают антимикробной активностью широкого спектра действия, обусловленной их способностью препятствовать инвазии бактерий внутрь клеток кишечного эпителия, причем они относительно инертны к бактериям-хозяевам, но активны в отношении других микроорганизмов. Установлено, что бутират и пропионат уменьшали проникновение *S. aureus* в эпителиальные клетки молочной железы крупного рогатого скота и повышали экспрессию мРНК трахеального антимикробного пептида [97], а обработка бутиратом *in vitro* предохраняла клетки Caco-2, моделирующие кишечные эпителиоциты, от инвазии *Campylobacter jejuni* [98]. В эксперименте на цыплятах, инфицированных *Salmonella Enteritidis*, введение бутирата натрия достоверно снижало колонизацию бактерий и смягчало симптоматику заболевания, причем его эффективность оказалась сопоставимой с антибактериальным действием препарата из группы фторхинолонов – энрофлоксацина [99]. Снижая уровень pH внутрикишечной среды, КЖК способствует подавлению патогенных микроорганизмов и, наоборот, росту комменсальной флоры [100]. С другой стороны, снижение численности комменсальной флоры в условиях дисбиоза кишечника приводит к дефициту КЖК [3].

В исследовании Chai L и соавт. у пациентов с IgAN в сравнении с контрольной группой наблюдалось не только снижение разнообразия кишечной флоры, но и относительной численности бактерий, ответственных за синтез КЖК. Причем важнейшие из них, такие как *s.Clostridia*, *o.Clostridiales* и *g.Eubacterium coprostanoligenes* положительно коррелировали с уровнем уксусной кислоты; *g. Alistipes* - с уровнем масляной кислоты; а *g. Lachnospiraceae*, NK4A136 группа и *f. Ruminococcaceae* – с изобутировой кислотой [101]. Значимое снижение показателей КЖК у пациентов с IgAN наблюдали и другие авторы [102, 103].

Полагают, что КЖК являются медиаторами взаимодействия кишечной микробиоты и почек, которое осуществляется посредством связи этих метаболитов со специфическим рецептором мембранного белка G43 (GPR43) и ингибирования фермента гистондеацетилазы (HDAC) [104, 105]. GPR43 активируется, главным образом, уксусной и пропионовой кислотами и распознается энтероэндокринными L-клетками. В жировой ткани GPR43 участвует в регуляции липидного гомеостаза и выработки инсулина, а экспрессируясь в иммунных клетках, опосредует противовоспалительный эффект, увеличивая количество Treg-клеток и IL-10 [90, 106].

В эксперименте *in vitro* введение ацетата и бутирата, также как и агониста GPR43, подавляло пролиферацию мезангиальных клеток, индуцированных глюкозой и ЛПС. При этом наблюдалось снижение экспрессии молекул адгезии-1 (ICAM-1) и уровня одного из провоспалительных цитокинов - моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1). Кроме того, КЖК влияли на оксидативный стресс, препятствуя выработке активных форм кислорода и малонового диальдегида и повышая при этом уровень антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы [93, 107].

Влияние метаболитов как факторов риска развития IgАН было оценено в недавнем исследовании из Китая, о котором уже говорилось выше [58]. На основании анализа методом взвешивания обратной дисперсии (Inverse variance weighting – IVW) из 12 включенных в исследование метаболитов только β -гидроксимасляная кислота была связана со снижением риска развития IgАН, однако, после корректировки с использованием теста Bonferroni эти результаты не получили подтверждения. Вместе с тем, и в более ранних публикациях было замечено, что β -гидроксимасляная кислота при заболеваниях почек участвует в модуляции иммунитета путем снижения экспрессии каспазы-1 и провоспалительных цитокинов, а также выступает в качестве ингибитора окислительного стресса, подавляя воспалительные реакции и клеточный апоптоз [108]. Точно также в эксперименте введение β -гидроксимасляной кислоты мышам с ишемически-реперфузионным повреждением почек препятствовало апоптозу и улучшало состояние почек [109]. Помимо этого, было выявлено, что β -гидроксимасляная кислота путем активации рецептора мембранного белка G109A (GPR109A) апикальной поверхности эпителиоцитов, способна регулировать экспрессию белка плотного контакта клеток кишечного эпителия, снижая проницаемость слизистой [91]. В эксперименте стимуляция β -гидроксibuтиратом или бутиратом GPR109A существенно подавляла секрецию воспалительных цитокинов в периферических макрофагах путем ингибирования сигнальных путей NF- κ B, индуцируемых липополисахаридами [110]. При сравнении состава кишечной флоры у мышей GPR109A– и GPR109A+ оказалось, что в фекалиях нокаутированных особей была выше доля Firmicutes, Proteobacteria, and Verrucomicrobi [111]. Принимая во внимание, что к Proteobacteria относятся кишечная палочка и сальмонелла, авторы полагают, что GPR109A ограничивает колонизацию патогенных бактерий и тем самым препятствуют развитию воспаления кишечника. Это предположение подтверждено и в другом исследовании на моделях мышей GPR109A– и GPR109A+, инфицированных энтеротоксигенной кишечной палочкой (ETEC). Оказалось, что мыши GPR109A– по сравнению с группой GPR109A+ были более подвержены инфекции ETEC, проявлявшейся активной воспалительной реакцией с повреждением слизистой кишечника. При этом уровни IgA у мышей GPR109A– существенно не изменились, в то время как в группе сравнения секреция IgA в кишечнике после заражения ETEC значительно повысилась. Добавление бутирата предотвращало развитие болезни у мышей GPR109A+ и еще больше повышало уровень sIgA. У нокаутированных мышей введение бутирата не влияло на течение инфекции и

количество секретируемого IgA [111].

Как свидетельствуют данные литературы, дефицит КЖК при IgАН ассоциируют с более тяжелым течением заболевания. Например, снижение уровня масляной кислоты отрицательно коррелировало с азотом мочевины и мочевиной, а уменьшение капроновой кислоты - с показателем суточной протеинурии [101]. В недавних исследованиях другой группы авторов была установлена обратная связь между уровнем бутирата и функцией почек ($P < 0,05$) [112]. В эксперименте у крыс с повреждением функции почек, которым была пересажена фекальная микробиота от пациентов с хронической болезнью почек, наблюдалось ускоренное прогрессирование заболевания за счет повышенной продукции токсичного N-оксида триметиламина, которая устранялась введением бутирата. Снижение концентраций ацетата, бутирата и пропионовой кислоты в сыворотке крови коррелировало с прогрессированием почечной патологии и в других наблюдениях [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивные исследования двух последних десятилетий все более подтверждают гипотезу о существовании патогенетической оси между ЖКТ и почками, определяющей развитие и характер течения IgАН. Риск возникновения заболевания повышен у лиц с генетической предрасположенностью, у которых под действием антигенов разной природы продуцируется IgA1 с дефицитом галактозы. Установлена важная роль микробиоты и ее метаболитов в формировании иммунного ответа. Также показано, что дисбиоз ЖКТ может оказаться триггером развития и прогрессирования IgАН. Актуальным направлением исследований представляется определение состава микробиоты, относительной численности отдельных типов бактерий, а также уровня КЖК, которые могли бы стать неинвазивными биомаркерами активности заболевания. Для более полного понимания механизмов взаимодействия отдельных звеньев сложного этиопатогенеза IgАН требуются дальнейшие крупномасштабные исследования, которые позволят разработать стратегически новые подходы к лечению.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lai K.N., Tang S.C.W., Schena F.P., Novak J., Tomino Y., Fogo A.B., Glasscock R.J.. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 11(2): 16001. doi: 10.1038/nrdp.2016.1. DOI: 10.1038/nrdp.2016.1.
2. Woo K. T., Glasscock R. J. and Lai K.N. IgA Nephropathy: Discovery of a Distinct Glomerular Disorder. "RECENT ADVANCES IN IGA NEPHROPATHY" ed by Kar Neng Lai. Published by World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2009; Chapter 1, 1-7.
3. Han L., Fang X., He Y., Ruan X.Z. IgA Nephropathy, the Gut Microbiota, and Gut–Kidney Crosstalk. *Kidney International Reports*. 2016;189–196. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.08.002.
4. Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008; 28: 4–9. DOI:10.1016/j.seminephrol.2007.10.001.
5. Uffing A., Perez-Saez M.J., Jouve T., Bugnazet M., Malvezzi P., Muhsin S.A., et al. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(8): 1247–55. DOI: 10.2215/CJN.00910121.
6. Ponticelli C., Glasscock R.J. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2363–72. DOI: 10.2215/CJN.06720810

7. Novak J., Julian B.A., Tomana M., Mestecky J. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 78-87. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009.
8. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003;21: 177-204. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141011.
9. Suzuki H., Kiryluk K., Novak J., Moldoveanu Z., Herr A.B., Renfrow M.B., et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(10): 1795-1803. DOI:10.1681/ASN.2011050464.
10. Gesualdo L., Di Leo V., Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021;43(5):657-668. DOI: 10.1007/s00281-021-00871-y.
11. Rollino C., Vischini G., Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol.* 2016; 29(4): 463-468. DOI: 10.1007/s40620-016-0265-x 128.
12. Zhu Y., He H., Sun W., Wu J., Xiao Y., Peng Y., et al. IgA nephropathy: gut microbiome regulates the production of hypoglycosylated IgA1 via the TLR4 signaling pathway. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2024; 39(10): 1624-1641. DOI:10.1093/ndt/gfae052.
13. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell.* 2020; 180: 1044-66. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.041.
14. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):421-434. DOI: 10.1038/nri2322.
15. Chen K., Magri G., Grasset E.K., Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7): 427-441. DOI: 10.1038/s41577-019-0261-1.
16. Du Y., Cheng T., Liu C., Zhu T., Guo C., Li S. et al. IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(2): 303. DOI: 10.3390/diagnostics13020303.
17. Kiryluk K., Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *J Clin Invest.* 2014; 124(6): 2325-2332. DOI: 10.1172/JCI74475.
18. Kaetzel C.S., Mestecky J., Johansen F.E. Two Cells, One Antibody: The Discovery of the Cellular Origins and Transport of Secretory IgA. *J. Immunol.* 2017; 198: 1765-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.1700025.
19. Tuma P., Hubbard A.L. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol Rev.* 2003; 83: 871-932. DOI: 10.1152/physrev.00001.2003.
20. Gharavi A.G., Moldoveanu Z., Wyatt R.J., Barker C.V., Woodford S.Y., Lifton R.P., et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(5): 1008-14. DOI: 10.1681/ASN.2007091052.
21. Wang Y.N., Zhou X.J., Chen P., Yu G.Z., Zhang X., Hou P., et al. Interaction between GALNT12 and C1GALT1 Associates with Galactose-Deficient IgA1 and IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021. 32(3): 545- 552. DOI:10.1681/ASN.2020060823.
22. Qin W., Zhong X., Fan J.M., Zhang Y. J., Liu X.R., Ma X.Y. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(5): 1608-1614. DOI:10.1093/ndt/gfm781.
23. Suzuki H., Moldoveanu Z., Hall S., Brown R., Vu H.L., Novak L., et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest.* 2008; 118(2): 629-639. doi: 10.1172/JCI31893.
24. Novak J., Vu H.L., Novak L., Julian B.A., Mestecky J., Tomana M. Interactions of human mesangial cells with IgA and IgA-containing immune complexes. *Kidney Int.* 2002; 62(2):465-475. DOI: 10.1046/j.1523- 1755.2002.00477.x.
25. Phillips J.O., Komiyama K., Epps J.M., Russell M.W., Mestecky J. Role of hepatocytes in the uptake of IgA and IgA-containing immune complexes in mice. *Mol Immunol.* 1988. 25(9): 873-879. DOI: 10.1016/0161-5890(88)90124-1.
26. Tomana M., Novak J., Julian B.A., Matousov K., Konecny K., Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999; 104(1): 73-81. DOI: 10.1172/JCI5535.
27. Novak J., Tomana M., Matousov K., Brown R., Hall S., Novak L., et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* 2005; 67, 504-513. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x.
28. Suzuki H., Fan R., Zhang Z., Brown R., Hall S., Julian B.A., et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1668-1677. DOI: 10.1172/JCI38468.
29. Rizk D.V., Saha M.K., Hall S., Novak L., Brown R., Huanget Z.-Q., et al. Glomerular Immunodeposits of Patients with IgA Nephropathy Are Enriched for IgG Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(10): 2017-2026. DOI: 10.1681/ASN.2018111156.
30. Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Gdoura A., Leroy V., Sadaka C., Mahlaoui N., et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(9):2667-2676. DOI:10.1681/ASN.2004111006.
31. Boyd J.K., Cheung C.K., Molyneux K., Feehally J., Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 81(9): 833-843. DOI: 10.1038/ki.2011.501.
32. Bene M.C., Faure G.C. Composition of mesangial deposits in IgA nephropathy: complement factors. *Nephron.* 1987; 46(2): 219. DOI: 10.1159/000184350
33. Wyatt R.J., Kanayama Y., Julian B.A., Negoro N., Sugimoto S., Hudson E.C. et al. Complement activation in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1987; 31(4): 1019-1023. DOI:10.1038/ki.1987.10187.
34. Luvizotto M.J., Menezes-Silva L., Woronik V., Monteiro R.C., Câmara N.O.S. Gut-kidney axis in IgA nephropathy: Role on mesangial cell metabolism and inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2022;10:993716. DOI: 10.3389/fcell.2022.993716.
35. Goto T., Bandoh N., Yoshizaki T., Nozawa H., Takahara M., Ueda S., et al. Increase in B-cell activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2008. 126(3): 260-269. DOI: 10.1016/j.clim.2007.11.003.
36. Takahara M., Kumai T., Komabayashi Y., Kumai T., Katada A., Hayashi T. et al. Aberrant expression of APRIL (a proliferation-inducing ligand) in tonsils from IgA nephropathy patients. *J Immunol Allergy Otolaryngol.* 2013. 31(2): 57-58, Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12): 2384-2395. DOI: 10.1681/ASN.2007121311.
37. McCarthy D.D., Kujawa J., Wilson C., Papandile A., Poreci U., Porfilio E.A. et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011;121(10):3991-4002. DOI: 10.1172/JCI45563
38. Zhai Y.L., Zhu L., Shi S.F., Liu L.J., Lv J.C., Zhang H.. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(11):e3099. DOI: 10.1097/MD.0000000000003099.
39. He J.W., Zhou X.J., Hou P., Wang Y.N., Gan T., Li Y., et al. Potential Roles of Oral Microbiota in the Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:652837. DOI: 10.3389/fcimb.2021.652837.
40. Currie E.G., Coburn B., Porfilio E.A., Lam P., Rojas O.L., Novak J., et al. Immunoglobulin A nephropathy is characterized by anticomensal humoral immune responses. *JCI Insight.* 2022; 7(5): e141289. DOI: 10.1172/jci.insight.141289.
41. Nyangale E.P., Mottram D.S., Gibson G.R. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res.* 2012; 11: 5573. DOI: 10.1021/pr300637d.
42. Monteiro R.C., Rafeh D. and Gleeson P.J. Is There a Role for Gut Microbiome Dysbiosis in IgA Nephropathy? *Microorganisms.* 2022; Mar 22; 10(4): 683. DOI: 10.3390/microorganisms10040683
43. Linné T., Berg U., Bohman S.O., Sigström L. Course and long-term outcome of idiopathic IgA nephropathy in children. *Pediatric Nephrology;* 1991; 5: 383-386. doi.org/10.1007/BF01453658
44. Bene M.C., de Ligny B.H., Kessler M., Foliguet B., Faure G.C. Tonsils in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1993; 104: 153-61. doi: 10.1159/000422408].
45. Meng H., Ohtake H., Ishida A., Ohta N., Kakehata S., Yamakawa M. IgA Production and Tonsillar Focal Infection in IgA Nephropathy. *J Clin Exp Hematop.* 2012; 52(3): 161-70. DOI: 10.3960/jslr.52.161.
46. Tokuda, M. Shimizu, J. Sugiyama, N. Direct evidence of the production of IgA by tonsillar lymphocytes and the binding of IgA to the glomerular mesangium of IgA nephropathy patients. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996; 523: 182-184.
47. Yamabe H., Sugawara T., Nakamura M., Shimada M. Involvement of tonsils in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; 555: 54-57. DOI: 10.1080/03655230410003404.
48. Li Y., Wan Q., Lan Z., Xia M., Liu H., Chen G., et al. Efficacy and

- indications of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy: a retrospective study. *Taylor & Francis PeerJ Life and Environment*. 2022;10(1):e14481. DOI:10.7717/peerj.14481.
49. Maeda I., Hayashi T., Sato K.K., Shibata M.O., Hamada M., Kishida M., et al. Tonsillectomy has beneficial effects on remission and progression of IgA nephropathy independent of steroid therapy. 2012 Jul;27(7):2806-13. DOI:10.1093/ndt/gfs053.
50. Xie Y., Nishi S., Ueno M., Imai N., Sakatsume M., Narita I., et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2003; 63(5):1861–1867 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00935.x.
51. Komatsu H., Fujimoto S., Hara S., Sato Y., Yamada K., Kitamura K.. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1301–1307. DOI:10.2215/CJN.00310108.
52. Vergano L., Loiacono E., Albera R., Coppo R., Camilla R., Peruzzi L. et al. Can tonsillectomy modify the innate and adaptive immunity pathways involved in IgA nephropathy? *J Nephrol*. 2015;28(1):51–58]. DOI:10.1007/s40620-014-0086-8.
53. Rehnberg J., Symreng A., Ludvigsson J. F., Emilsson L. Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. *JASN*. 2021; 32(2): 411-423. DOI: 10.1681/ASN.2020060848.
54. Kiryluk K., Li Y., Scolari F., Sanna-Cherchi S., Choi M., Verbitsky M. et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat. Genet*. 2014; 46: 1187–1196. DOI:10.1038/ng.3118.
55. Xiao M., Ran Y., Shao J., Lei Z., Chen Y. and Li Y. Causal association between inflammatory bowel disease and IgA nephropathy: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front. Genet*. 2022; 13: 1002928. DOI: 10.3389/fgene.2022.1002928..
56. Davin J.C., Forget P., Mahieu P.R. Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr. Scand*. 1988; 77: 118–124. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10609.x
57. Lauriero G., Abbad L., Vacca M., Celano G., Chemouny J.M., Calasso M., et al. Fecal Microbiota Transplantation Modulates Renal Phenotype in the Humanized Mouse Model of IgA Nephropathy. *Front Immunol*. 2021; 12: 694787. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694787.
58. Wang F., Li N., Ni S., Min Y., Wei K., Sun H., et al. The Effects of Specific Gut Microbiota and Metabolites on IgA Nephropathy–Based on Mendelian Randomization and Clinical Validation. *Nutrients*. 2023;15(10):2407. DOI: 10.3390/nu15102407.
59. Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013; 14(7): 676-84. DOI: 10.1038/ni.2640.
60. Khosravi A., Mazmanian S.K. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr. Opin. Microbiol*. 2013; 16: 221–227. DOI: 10.1016/j.mib.2013.03.009
61. Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M. and de Vos W. M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008; 57: 1605-1615, doi:10.1136/gut.2007.133603.
62. Kuczynski J., Stombaugh J., Walters W.A., González A., Caporaso J.G.; Knight R. Using QIIME to analyze 16S rRNA gene sequences from microbial communities. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2011; Chapter 10:10.7.1-10.7.20. DOI: 10.1002/0471250953.bi1007s36.
63. Lepage P., Seksik Ph., Sutren M., de la Cochetière M-F, Jian R., Marteau Ph., Doré J. Biodiversity of the mucosa associated microbiota is stable along the distal digestive tract in healthy individuals and patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 473–80. DOI: 10.1097/01.mib.0000159662.62651.06.
64. Doré J., Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010; 34 (4), Supplement 1:7-16. DOI: 10.1016/S0399-8320(10)70002-6.
65. Park J.I., Kim T.Y., Oh B., Cho H. Comparative analysis of the tonsillar microbiota in IgA nephropathy and other glomerular diseases. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 16206. DOI: 10.1038/s41598-020-73035-x.
66. Cao Y., Qiao M., Tian Z., Yu Y., Xu B., Lao W., et al. Comparative Analyses of Subgingival Microbiome in Chronic Periodontitis Patients with and Without IgA Nephropathy by High Throughput 16S rRNA Sequencing. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(2): 774-783. DOI: 10.1159/000490029.
67. He J.W., Zhou X.J., Lv J.C., Zhang H. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies. *Theranostics*. 2020;10(25):11462–11478. DOI: 10.7150/thno.49778.
68. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
69. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. Franceschi F., Miggiano G.A. D., Gasbarrini A., et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7:14. DOI:10.3390/microorganisms7010014.
70. Auchtung T., Fofanova Y., Stewart J., Nash A.K., Wong M.C., Gesell J.R. et al. Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere*. 2018; 3(2): e00092-18. DOI: 10.1128/mSphere.00092-18.
71. Stanford J., Charlton K., Stefoska-Needham A., Ibrahim R., Lambert K. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 215. DOI:10.1186/s12882-020-01805-w.
72. Jiang S., Xie S., Lv D., Zhang Y., Deng J., Zeng L., et al. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016; 109:1389–96. DOI: 10.1007/s10482-016-0737-y.
73. Li Y., Su X., Zhang L., Liu Y., Shi M., Lv C., et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with CKD5 and correlated with clinical indices of the disease: a case-controlled study. *J Transl Med*. 2019; 17: 228. DOI:10.1186/s12967-019-1969-1.
74. De Angelis M., Montemurno E., Piccolo M. et al. Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One*. 2014. 9(6): e99006. DOI: 10.1371/journal.pone.0099006.
75. Shin N.R., Whon T.W., Bae J.W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 2015; 33: 496–503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.
76. Chemouny J.M., Gleeson P.J., Abbad L., Lauriero G., Boedec E., Le Roux K. et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(7): 1135-1144. DOI: 10.1093/ndt/gfy323.
77. Di Leo V., Gleeson P.J., Sallustio F., Bounaix C., Da Silva J., Loreto G., et al. Rifaximin as a Potential Treatment for IgA Nephropathy in a Humanized Mice Model. *J. Pers. Med*. 2021; 11: 309. https://doi.org/10.3390/jpm11040309.
78. Pedersen G., Brynskov J., Saermark T. Phenol toxicity and conjugation in human colonic epithelial cells. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 74–79. DOI: 10.1080/003655202753387392.
79. Chen Y.-Y., Chen D.-Q., Chen L., Liu J.-R., Vaziri N.D., Guo Y., et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J. Transl. Med*. 2019; 17:5. https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4. DOI: 10.1159/000187211.
80. Sallustio F., Curci C., Chaoul N., Fonto G., Lauriero G., Picerno A., et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A+ B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36(3): 452-464. DOI: 10.1093/ndt/gfaa264.
81. Zhong Z., Tan J., Tan L., Tang Y., Qiu Z.C., Pei G.Q., et al. Modifications of gut microbiota are associated with the severity of IgA nephropathy in the Chinese population. *Int Immunopharmacol*. 2020; 89: 107085. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107085.
82. Gleeson P., Benech N., Chemouny J., Metallinou E., Berthelot L., da Silva J., et al. The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. *Sci. Transl. Med. American Association for the Advancement of Science*. 2024; 16(740): eadl6149. DOI: 10.1126/scitranslmed.adl6149.
83. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W. M., et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013. 368(407): 415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
84. Gulati A., Nicholson M., Khoruts A., Lehtola L., Nurmi H., Ristikankare M. et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012; 142(3):490-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.037.
85. Zhao J., Bai M., Yang X., Wang Y., Li R. and Sun S. Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports. *RENAL FAILURE*. 2021; 43 (1): 928–933.

DOI: 10.1080/0886022X.2021.1936038.

86. Gulati A.S., Nicholson M. R., Khoruts A., Kahn S.A. Fecal microbiota transplantation across the lifespan balancing efficacy safety and innovation official journal of the American College of gastroenterology ACG. *Am J Gastroenterol.* 2023; 118(3):435-439. DOI:10.14309/ajg.0000000000002167].
87. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M., Porcari S., Rinninella E., Kaitas F., et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients.* 2023; 15(9): 2211. DOI:10.3390/nu15092211.
88. Shin Y., Han S., Kwon J., Ju S., Choi T.G., Kang, I., et al. Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2023;15: 4466. DOI:10.3390/nu15204466.
89. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A. Regulation of immune cell function by Short-Chain Fatty Acids. *Clinical & Translational Immunology.* 2016; 5(4): e73. DOI:10.1038/cti.2016.17.
90. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients.* 2015; 7: 2839–2849. DOI:10.3390/nu7042839.
91. Thangaraju M., Cresci G.A., Liu K., Ananth S., Gnanaprakasam J.P., Browning D.D., Mellinger J.D.; et al. GPR109A Is a G-protein-Coupled Receptor for the Bacterial Fermentation Product Butyrate and Functions as a Tumor Suppressor in Colon. *Cancer Res.* 2009; 69 (7): 2826–2832. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-4466.
92. Zhu Q., Zai H., Zhang K., Zhang X., Luo N., Li X., et al. L-norvaline affects the proliferation of breast cancer cells based on the microbiome and metabolome analysis. *J Appl Microbiol.* 2022; 133(2):1014–26. DOI: 10.1111/jam.15620.
93. Huang W., Guo H.L., Deng X., Zhu T.T., Xiong J.F., Xu Y.H., et al. Short-Chain Fatty Acids Inhibit Oxidative Stress and Inflammation in Mesangial Cells Induced by High Glucose and Lipopolysaccharide. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125(2): 98–105. DOI: 10.1055/s-0042-121493.
94. Musso G., Gambino R., Cassader M. Gut Microbiota as a Regulator

of Energy Homeostasis and Ectopic Fat Deposition: Mechanisms and Implications for Metabolic Disorders. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 76–83. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283347ebb.

95. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X., Sun W., O'Connell T.M., Bunger M.K., et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 2011; 13: 517–526. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
96. Schlatterer K., Peschel A., Kretschmer D.. Short-Chain Fatty Acid and FFAR2 Activation - A New Option for Treating Infections? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 2: 11: 785833. DOI:10.3389/fcimb.2021.785833.
97. Alva-Murillo N., Ochoa-Zarzosa A., López-Meza J.E. Short chain fatty acids (propionic and hexanoic) decrease *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells and modulate antimicrobial peptide expression. *Vet Microbiol.* 2012; 155(2–4): 324–31. DOI: 10.1016/j.vetmic.2011.08.025.
98. Van Deun K., Pasmans F., Ducatelle R., Flahou B., Vissenberg K., Martel A., et al. Colonization strategy of *Campylobacter jejuni* results in persistent infection of the chicken gut. *Vet. Microbiol.* 2008; 130: 285–297. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.11.027.
99. Fernández-Rubio C., Ordóñez C., Abad-González J., García-Gallego A., Honrubia M.P., Mallo J.J., et al. Butyric acid-based feed additives help protect broiler chickens from *Salmonella* Enteritidis infection. *Poult Sci.* 2009; 88(5): 943-8, DOI:10.3382/ps.2008-00484.
100. Roy C.C., Kien C L., Bouthillier L., Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract.* 2006; 21(4): 351-66. DOI:10.1177/0115426506021004351.
101. Chai L., Luo Q., Cai K., Wang K. and Xu B. Reduced fecal short-chain fatty acids levels and the relationship with gut microbiota in IgA nephropathy. *BMC Nephrology.* 2021; 22:209. DOI:10.1186/s12882-021-02414-x.
102. Hu X., Du J., Xie Y, Huang Q, Xiao Y, Chen J, et al. Fecal microbiota characteristics of Chinese patients with primary IgA nephropathy: a crosssectional study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):97. DOI:10.1186/s12882-020-01741-9.
103. Guilin Z., Pengyu Z., Wei L., Fengqi H., Chen F., Yu Y., et al. Reduction of gut microbial diversity and short chain fatty acids in BALB/c mice exposure to microcystin-LR. *Ecotoxicology.* 2020; 29(9): 1347–1357. DOI:10.1007/s10646-020-02254-9.
104. Huang W., Zhou L., Guo H., Xu Y. The role of short-chain fatty acids in kidney injury induced by gut-derived inflammatory response. *Metabolism.* 2017; 68:20–30. DOI:10.1016/j.metabol.2016.11.006.
105. Lin M.Y., de Zoete M.R., van Putten J.P., Strijbis K. Redirection of epithelial immune responses by short-chain fatty acids through inhibition of histone deacetylases. *Front Immunol.* 2015;6:554, DOI:10.3389/fimmu.2015.00554.
106. Chambers E.S.; Morrison D.J.; Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: What are the potential underlying mechanisms? *Proc. Nutr. Soc.* 2015; 74: 328–336. DOI:10.1017/S0029665114001657.
107. Gu J., Huang W., Zhang W., Zhao T., Gao C., Gan W., et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. *Int Immunopharmacol.* 2019; 75: 105832. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105832.
108. Luo S., Yang M., Han Y., Zhao H., Jiang, N., Li, L., et al. β -Hydroxybutyrate against Cisplatin-Induced acute kidney injury via inhibiting NLRP3 inflammasome and oxidative stress. *Int. Immunopharmacol.* 2022; 111: 109101. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109101.
109. Tajima T., Yoshifuji A., Matsui A.; Itoh T., Uchiyama K., Kanda, T., et al. β -hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects. *Kidney Int.* 2019; 95: 1120–1137. DOI:10.1016/j.kint.2018.11.034.
110. Chen G., Ran X., Li B., Li Y., He D., Huang B., et al. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *Ebio Medicine.* 2018; 30: 317–25. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.03.030.
111. Gong Y., Jin X., Yuan B., Lv Y., Yan G., Liu M., et al. G Protein-Coupled Receptor 109A Maintains the Intestinal Integrity and Protects Against ETEC Mucosal Infection by Promoting IgA Secretion. *Front. Immunol.* 2021; 11:583652. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583652.
112. Wang S., Lv D., Jiang S., Jiang J., Liang M., Hou F., et al. Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease. *Clin Sci(Lond).* 2019; 133: 1857–1870. 20. DOI:10.1042/CS20190171.

ОКТЕНИДИН ЭКОЛАБ

Антисептик широкого спектра действия

- Безопасен для детей и взрослых
- Не содержит спирта
- Способствует заживлению ран

Обработка кожи, поверхностей, инструментов и других предметов

ПОКУПАЙТЕ НА МАРКЕТПЛЕЙСАХ

150 мл

АО "ЭКОЛАБ"
 142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
 ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

© ИТКИС В.Я., КОНЬКОВА-РЕЙДМАН А.Б., 2025

Иткис В.Я.¹, Конькова-Рейдман А.Б.²



<https://elibrary.ru/eksjhw>

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ И СПЕКТР ИХ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

¹ Клиника ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, 454052, Челябинск, Россия;

² ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», 454021, Россия, Челябинск, Россия

Обоснование. В последнее время отмечается повсеместное распространение устойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций к антибактериальным препаратам. Она препятствует эффективному лечению пациентов, способствует формированию хронических, рецидивирующих инфекций. Несмотря на разнообразие препаратов, практически для всех из них существуют ограничения по применению, связанные с природной или приобретенной резистентностью микроорганизмов к действующему веществу. В наибольшей степени проблема антибиотикорезистентности актуальна в стационарах, особенно в условиях реанимационного профиля.

Цель исследования – изучить распространённость нозокомиальных штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам из группы β -лактамов в многопрофильной медицинской организации и провести сравнительный анализ резистентности доминирующих возбудителей ИСМП к основным классам антибактериальных препаратов в динамике лет.

Материалы и методы. Микробиологический мониторинг проводился по данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Динамика антибактериальной резистентности изучена, согласно онлайн – платформе анализа данных по резистентности к антимикробным препаратам в России – AMR map. Микробиологические (культуральные) исследования на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы проводились культуральным методом.

Результаты. Нозокомиальные инфекции в медицинской организации, в подавляющем большинстве представлены условно – патогенными микроорганизмами из группы ESCAPE. Среди основных групп антибиотикорезистентности, чаще прослеживаются штаммы с продуцированием β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Основными микроорганизмами в данной группе явились *Escherichia coli* – 60,8 % и *Klebsiella pneumoniae* – 35,8 %. Чаще всего резистентность к β -лактамам выявлена у пациентов реанимационного профиля.

Заключение. Среди основных групп антибиотикорезистентности, чаще прослеживаются штаммы с продуцированием β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Основными микроорганизмами в данной группе явились *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. В структуре карбапенемаз и комплексной резистентности (БЛРС + карбапенемазы) ведущую позицию занял штамм *Klebsiella pneumoniae*. Чаще всего резистентность к β -лактамам выявлена у пациентов реанимационного профиля.

Ключевые слова: нозокомиальные штаммы; резистентность; β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС); карбапенемазы

Для цитирования: Иткис В.Я., Конькова-Рейдман А.Б. Этиологическая структура нозокомиальных штаммов и спектр их устойчивости к антибактериальным препаратам. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 314-319
DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-314-319>
EDN: EKSJHW

Для корреспонденции: Иткис Всеволод Яковлевич, врач-эпидемиолог, Клиника ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; Челябинск, Россия, e-mail: vsevoloditkis1997@yandex.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы статьи выражают благодарность коллективу бактериологической лаборатории Клиники ЮУГМУ и в частности заведующему лаборатории А.В. Поспеловой.

Поступила 21.09.2025

Принята к печати 22.11.2025

*Itkis V.Ya.*¹, *Konkova – Reidman A.B.*²

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF NOSOCOMIAL STRAINS AND THE SPECTRUM OF THEIR RESISTANCE TO ANTIBACTERIAL DRUGS

¹ Clinic of the South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 454052, Chelyabinsk, Russia;

² State Autonomous Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 3", Chelyabinsk, Russia, 454021

Rationale. Recently, widespread resistance of nosocomial pathogens to antibacterial drugs has been observed. This resistance hinders effective treatment of patients and contributes to the development of chronic, recurrent infections. Despite the variety of drugs available, virtually all have limitations in use due to natural or acquired microbial resistance to the active substance. The problem of antibiotic resistance is particularly acute in hospitals, especially in intensive care settings.

The aim of the study was to assess the prevalence of nosocomial strains resistant to β -lactam antibacterials in a multidisciplinary medical facility and to conduct a comparative analysis of the resistance of the predominant HAI pathogens to the main classes of antibacterial drugs over time.

Materials and Methods. Microbiological monitoring was conducted using data from the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). The dynamics of antimicrobial resistance were studied using AMR Map, an online platform for analyzing antimicrobial resistance data in Russia. Microbiological (culture) studies for aerobic and facultative-anaerobic opportunistic microorganisms were conducted using the culture method.

Results. Nosocomial infections in healthcare facilities are overwhelmingly represented by opportunistic microorganisms from the

ESCAPE group. Among the main groups of antibiotic resistance, strains producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL) are most frequently observed. The main microorganisms in this group were Escherichia coli (60.8%) and Klebsiella pneumoniae (35.8%). Resistance to β -lactam agents was most often detected in intensive care patients.

Conclusion. Among the main groups of antibiotic resistance, strains producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) are most common. The main microorganisms in this group were Escherichia coli and Klebsiella pneumonia. In the structure of carbapenemases and complex resistance (ESBLs and carbapenemases), the Klebsiella pneumonia strain took the leading position. Resistance to β -lactam drugs was most often detected in patients in intensive care.

Key words: nosocomial strains; resistance; extended-spectrum beta-lactamases (BLRS); carbapenemases

For citation: Itkis V.Ya., Konkova – Reidman A.B. Etiological structure of nosocomial strains and the spectrum of their resistance to antibacterial drugs. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 314-319 (in Rus.).

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-314-319

EDN: EKSJHW

For correspondence: Vsevolod Y. Itkis, epidemiologist, Clinic of South Ural State medical university (SUSMU), e-mail: vsevoloditkis1997@yandex.ru

Information about authors:

Itkis V.Ya., <https://orcid.org/0009-0007-6852-4483>;

Konkova – Reidman A.B., <https://orcid.org/0000-0002-6058-0997>.

Funding. No funding support has been provided for this work.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgments. The authors of this article express their gratitude to the staff of the bacteriology laboratory of the South Ural State Medical University Clinic, and in particular to the head of the laboratory, A.V. Pospelova.

Received 21.09.2025

Accepted 22.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

В XXI веке проблема антибиотикорезистентности приобрела особую значимость во всем мире. Резистентность к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности*. Согласно оценкам международных экспертов, антимикробная резистентность является причиной более 700 тысяч смертельных случаев ежегодно (в том числе в Европе – 22 тысячи случаев). Предполагается, что к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн. человек [1]. При оценке данных многоцентрового исследования распространенности нозокомиальных инфекций в стационарах «ЭРГИНИ» на общее количество госпитализированных пациентов, количество нозокомиальных инфекций в РФ, составляет около 2,3 млн. случаев в год [2].

Среди проблем, связанных с антибиотикорезистентностью нозокомиальной микрофлоры в России, наиболее значимыми являются три:

- метициллинорезистентность или, фактически, полирезистентность у *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- полирезистентность и панрезистентность у *Pseudomonas aeruginosa*;
- полирезистентность у ряда грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др.), обусловленная образованием этими бактериями β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), или *Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL)*.

* Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 марта 2019 г. № 604-р. План мероприятий на 2019 – 2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года.

При этом опасность инфицирования бактериями – продуцентами БЛРС обусловлена: резистентностью этих бактерий ко всем пенициллинам и цефалоспорином, что ограничивает применение важнейших классов антибиотиков; сопутствующая полирезистентность к другим классам антибиотиков (аминогликозидам, фторхинолонам);

частой клинической неэффективностью лечения, так как гораздо труднее поддаются антибактериальной терапии, в связи с чем отмечается ухудшение течения инфекций, рост летальности по сравнению с инфекциями, вызванными возбудителями, не продуцирующими БЛРС; экономический ущерб, который связан с усложнением микробиологической диагностики; усилением инфекционного контроля, необходимостью применять дорогостоящие антибиотики, клинической неэффективностью и дополнительными расходами в связи с увеличением срока пребывания в стационаре [3].

Особое внимание заслуживает распространение MRSA, проявляющего множественную лекарственную устойчивость и содержащего не только различные гены резистентности, но и факторы вирулентности [4]. При этом несомненный научный и практический интерес представляют механизмы формирования антимикробной резистентности, одним из принципиальных патогенетических аспектов которой является ферментативный гидролиз антибиотиков. К настоящему времени описано >1000 β -лактамаз, различающихся по субстратной специфичности, чувствительности к действию ингибиторов, локализации генов, отвечающих за их продукцию. Карбапенемазы — ферменты из группы бета-лактамаз, проявляющие способность гидролизовать карбапенемные антибиотики. Рост резистентности к карбапенемам среди нозокомиальных штаммов неферментирующих грам – отрицательных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* отмечается во всем мире. Гены, кодирующие карбапенемазы, входят в состав мобильных генетических элементов (плазмиды, транспозоны), что способствует их быстрому распространению в госпитальной среде [5]. В связи с этим необходимо проводить регулярный локальный мониторинг чувствительности этих бактерий к карбапенемам, в каждом стационаре [6,7]. Конвергенция множественной устойчивости и гипервирулентности госпитальных штаммов определяет критически высокий уровень разработки новых антибактериальных препаратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить распространенность нозокомиальных штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам из группы β -лактамов в многопрофильной медицинской организации и провести сравнительный анализ резистентности доминирующих возбудителей ИСМП к основным классам антибактериальных препаратов в динамике лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эпидемиологическая структура нозокомиальных штаммов изучена по данным ежемесячного мониторинга за выявлением инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Территориальные показатели микробиологического мониторинга и резистентность к антибактериальным препаратам изучались по алгоритму Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Динамика антибактериальной резистентности изучена согласно онлайн – платформе анализа данных по резистентности к антимикробным препаратам в России – AMR map. Отбор проб осуществлялся, в случае возникновения у пациентов клиники инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, по утвержденному методическому руководству «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НАСКИ). Доставка биологического материала осуществлялась согласно утвержденной схеме на основе методических указаний.

Лабораторные исследования проводили силами и средствами бактериологической лаборатории на базе изучаемой многопрофильной медицинской организации. Для бактериологических исследований был отобран биологический материал от 378 пациентов Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (далее Клиника ЮУГМУ) хирургического, терапевтического и реанимационного профилей: кровь, моча, раневое отделяемое, мокрота.

Микробиологические (культуральные) исследования на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы проводились культуральным методом. Первичный посев проводился на питательные среды: кровяной агар на основе колумбийского агара сухого (производитель: «Научно-исследовательский центр фармакотерапии (НИЦФ), Россия, Санкт-Петербург); Urinary Tract Infections Chromogenic Agar (UTIC) (производитель: Condalab, Испания). Агар ЭНДО, питательная среда для выделения энтеробактерий (производитель: «Научно-исследовательский центр фармакотерапии (НИЦФ), Россия, Санкт-Петербург); Элективный солевой агар, питательная среда для выделения стафилококков (производитель: «Научно-исследовательский центр фармакотерапии (НИЦФ), Россия, Санкт-Петербург); Агар Сабуро с хлорамфениколом, питательная среда для культивирования грибов (производитель: «Научно-исследовательский центр фармакотерапии (НИЦФ), Россия, Санкт-Петербург); Среды питательные ЮОНОА® во флаконах к анализаторам бактериологическим автоматическим серии ЮОНОА® LABSTAR, Китай.

Для идентификации выделенных микроорганизмов использовался бактериологический анализатор BD Phoenix M50 (производитель: BD Biosciences, США).

Антибиотикочувствительность проводилась двумя методами: диск-диффузионный метод и при помощи

автоматических систем к бактериологическому анализатору BD Phoenix. При диск-диффузионном методе использовали питательные среды: Мюллера-Хинтона агар, питательная среда для определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным лекарственным средствам (производитель: «Научно-исследовательский центр фармакотерапии (НИЦФ), Россия, Санкт-Петербург); Агар Мюллера-Хинтона с лошадиной кровью и β -NAD (производитель: ООО «Средофф», Россия, Санкт-Петербург). При постановке антибиотикочувствительности при помощи автоматических систем использовали: реагенты на панели, для идентификации грам-негативных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам (BD Phoenix NMIC/ID), США; реагенты на панели, для идентификации грам-положительных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам (BD Phoenix PMIC/ID), США.

Выявление карбапенмаз проводили иммунохроматографическим методом при помощи тест-системы: Экспресс-тест для определения карбапенмаз KPC, OXA, VIM, NDM в бактериальной колонии из культуры NG – Test CARBA 5, «НГ Биотех», Франция.

Выявление ESBL у энтеробактерий проводили методом «двойных дисков». Для теста использовали: реагенты на дисках для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, цефотаксим (5 мкг), цефуроксим (30 мкг), амоксициллин/клавулановая кислота (30 мкг) (производитель: Bioanalyse, Турция); Мюллера-Хинтона агар, питательная среда для определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным лекарственным средствам (производитель: «Научно-исследовательский центр фармакотерапии (НИЦФ), Россия, Санкт-Петербург

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и анализу данных резистентности к антимикробным препаратам в России – AMR map, среди нозокомиальных штаммов, доминирующими в 2021 году являлись: *Klebsiella pneumoniae* – 34,76 %; *Acinetobacter baumannii* – 14,29 % и *Escherichia coli* – 13,31 %.

При микробиологическом мониторинге в Уральском федеральном округе, лидирующие позиции в структуре нозокомиальных штаммов занимают *Klebsiella pneumoniae* – 35,07 %; *Acinetobacter baumannii* – 19,65 % и *Pseudomonas aeruginosa* – 12,69 %. Среди нозокомиальных штаммов в Клинике ЮУГМУ за 2021 год ведущую роль занимает *Escherichia coli* – 44,13 %; *Staphylococcus aureus* – 21,36 %.

В 2022 – 2023 годах принадлежность возбудителей ИСМП к основным госпитальным штаммам практически не изменилась, как и в представленной медицинской организации. Исключением стало выделение из биологических материалов больных штаммов *Escherichia coli* в 44,13 % в Клинике ЮУГМУ, в связи с увеличением объемов проводимого микробиологического мониторинга пациентов онкологического отделения с патологией желчных протоков, поступающие в Клинику ЮУГМУ с наличием наружных дренажей. В данном случае выявленный рост кишечной палочки не являлся основным фактором роста ИОХВ.

Staphylococcus aureus, показатель которого в Ураль-

ском федеральном округе и в Российской Федерации в целом вырос повсеместно (14,00 % / 11,71 %), в связи с ростом ИОХВ и выделением золотистого стафилококка, как одного из ведущих факторов гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [8].

В динамике за несколько лет четко прослеживается ведущая роль в формировании нозокомиальных штаммов возбудителей, из группы ESCAPE. По данным литературы эти микроорганизмы составляют более 80 % всех резистентных к карбапенемам нозокомиальных штаммов [9].

Обладая адаптационными возможностями и мобильностью биологических свойств, наряду с формированием резистентности к антибактериальным препаратам, микроорганизмы группы ESCAPE могут изменять патогенный потенциал. Функциональная лабильность бактерий проявляется при действии антибиотиков и разных местных методов лечения, при нахождении в составе биопленки, хроническом течении патологического процесса, что особо актуально в стационарных условиях [10, 11]. Основной проблемой инфекционной патологии, связанной со способностью бактерий формировать биопленки, является их резистентность к лекарственным препаратам. Многочисленные исследования показали, что целый ряд причин обуславливает повышенную устойчивость биопленочных бактерий. Одной из важнейших причин резистентности к антибиотикам является наличие матрикса, затрудняющего проникновение антимикробных агентов в биопленки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были изучены в динамике три уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов:

- продуцирующие карбапенемазы
- продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)
- комплексная продукция БЛРС и карбапенемаз

В динамике трех лет (2021 – 2023 гг.) штаммы бактерий, с возможностью продуцировать β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемазы выявлены в посевах:

- кровь – 34,89 %
- моча – 28,76 %
- мокрота – 9,88 %
- отделяемое из раны – 8,31 %

За 2021 год выявлено 95 бактериологических культур основных нозокомиальных штаммов, устойчивых к карбапенемам, из которых 79 (83 %) выявлены в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Среди штаммов БЛРС выявле-

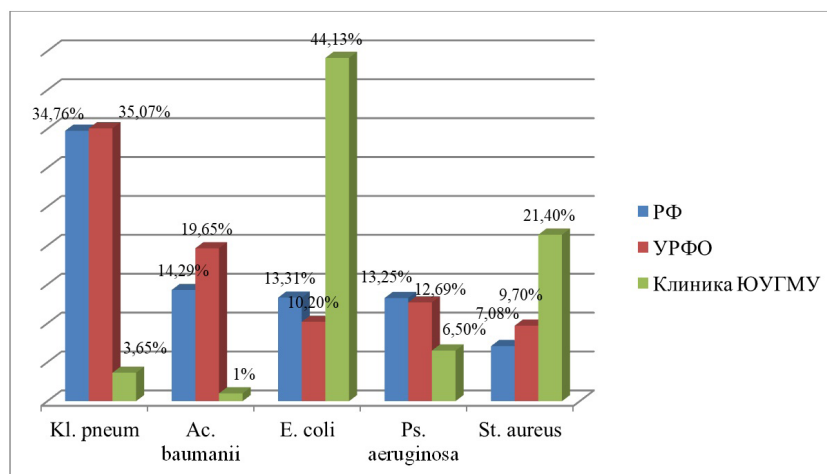


Рис. 1. Структура выявленных штаммов за 2021 г.

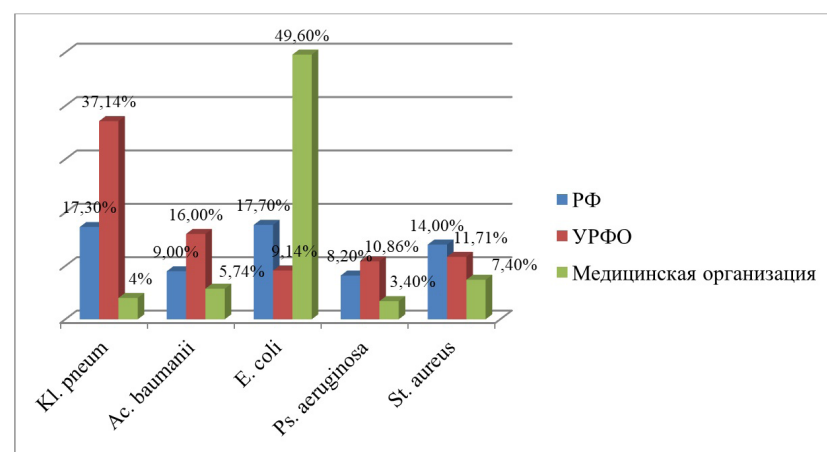


Рис. 2. Структура выявленных штаммов за 2022 – 2023 гг.

но 183 культуры, 90 (49 %) из которых выявлены у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ. В свою очередь, комплексная резистентность (БЛРС + карбапенемазы) была определена в 8 случаях и представлена исключительно одним видом микроорганизма – *Klebsiella pneumonia* с полирезистентностью к антибактериальным препаратам.

В 2022 году устойчивость к карбапенемам выявлена в 55 бактериальных культурах и представлена тремя ведущими микроорганизмами: *Klebsiella pneumonia* – 54,5 %; *Pseudomonas aeruginosa* – 23,6 %; *Acinetobacter baumannii* – 5,5 %. Устойчивость к БЛРС прослеживается чаще у *Klebsiella pneumonia* – 49,5 %, а также *Escherichia coli* – 44,5 %. За год резко увеличилось количество комплексной антибиотикорезистентности (БЛРС + карбапенемазы) и выявлена в 29 культурах, 22 из которых представлены у пациентов ОРИТ.

В 2023 году ведущий показатель среди штаммов БЛРС показал *Escherichia coli* – 70 %. Несмотря на это полирезистентность вновь прослеживается только у *Klebsiella pneumonia*.

В динамике трёх лет (2021–2023 гг.), чувствительность штаммов с комплексной антибиотикорезистентностью выявлена только к препаратам из группы аминогликозидов: амикацин, гентамицин, но прослеживается в менее 50 % случаев. В связи с этим можно предполагать о наличии сопутствующей полирезистентности штаммов БЛРС к другим классам антибиотиков.

С целью мониторинга эффективности назначения антибактериальной терапии было проведено исследование основных нозокоми-

альных штаммов, выявленных в Клинике ЮУГМУ в спектре устойчивости к используемым препаратам и сравнение с общероссийскими показателями.

В медицинской организации используются следующие антибактериальные препараты:

– **β-лактамы:** Ампициллин сульбактам, Цефепим, Цефепим сульбактам, Цефотаксим, Цефотаксим сульбактам;

– **карбапенемы:** Имипенем, Меропенем, Эртапенем.

Как следует из материалов таблицы 1, в которой представлена сравнительная динамика показателей резистентности основных нозокомиальных штаммов за 2021 – 2023 гг.

Acinetobacter baumannii

Данный микроорганизм показывает подавляющую резистентность к меропенему в РФ с показателем 87,2 % и 64,3 % в Клинике ЮУГМУ соответственно. В последующие годы в РФ прослеживается увеличение данного показателя – 88,24 %, когда в Клинике ЮУГМУ составил 33,3 %, при этом показав достаточно высокую устойчивость – 66,7 %.

Pseudomonas aeruginosa

В клинической практике для лечения ИСМП, обусловленных данным микроорганизмом используются преимущественно подкласс β – лактамных антибиотиков (карбапенемы). β – лактамные антибиотики также включают цефалоспорины, монобактамы и пенициллины. При использовании антибактериальных схем в виде моно – терапии с меропенемом устойчивость составляет более 50 %, что соответствует данным других исследований. Резистентность к β – лактамам у *P. aeruginosa* может быть обусловлена тремя механизмами: выработка неконститутивных (адаптивных) β – лактамаз; снижение проницаемости мембраны; и эффлюкс зависимое удаление антибиотика из периплазматического пространства. У многих нозокомиальных штаммов (> 40 %) эти механизмы сочетаются друг с другом [12].

Klebsiella pneumoniae

Kl. pneumoniae обладает немногочисленными, но эффективными факторами вирулентности, обеспечивающими развитие всех стадий инфекционного процесса, включая адгезию и колонизацию, инвазию и защиту от иммунных эффекторов. Основные вирулентные свойства реализуются за счет капсулы, липополисахарида (ЛПС), пилей, сидерофоров, колибактина и белков наружной мембраны. В геноме некоторых штаммов клебсиелл обнаруживались гены и других потенциальных факторов вирулентности, таких как протеаза HtrA и фосфолипаза D [13]. Главная причина опасности современных госпитальных штаммов *K. pneumoniae* кроется в их способности проявлять нечувствительность к антибиотикам. Именно резистентность делает данный микроорганизм занимает лидирующие позиции среди нозокомиальных штаммов. *Kl. pneumoniae* обладает природной (видовой) резистентностью к незащищенным пенициллинам, включая ампициллин, а также к макролидам, гликопептидам, линкозамидам, рифампицину, линезолиду [14].

Адаптивная резистентность *Kl. pneumoniae* детерминируется внутренними генетическими перестройками или генетическим материалом, приобретенным клебсиеллами путем горизонтального переноса от ре-

Сравнительная динамика федеральных и локальных (Клиника ЮУГМУ) показателей резистентности основных нозокомиальных штаммов за 2021–2023 гг.

<i>Acinetobacter baumannii</i>						
Препарат	Резистентность %					
	R (resistant)		S (sensitive)		I (intermediate)	
	РФ	Клиника ЮУГМУ	РФ	Клиника ЮУГМУ	РФ	Клиника ЮУГМУ
Меропенем	88,24	33,3	8,0	66,7	3,8	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
Препарат	Резистентность %					
	R (resistant)		S (sensitive)		I (intermediate)	
	РФ	Клиника ЮУГМУ	РФ	Клиника ЮУГМУ	РФ	Клиника ЮУГМУ
Меропенем	33,8	34,0	50,8	56,3	15,4	9,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						
Препарат	Резистентность %					
	R (resistant)		S (sensitive)		I (intermediate)	
	РФ	Клиника ЮУГМУ	РФ	Клиника ЮУГМУ	РФ	Клиника ЮУГМУ
Меропенем	56,7	50,0	35,7	50,0	7,6	-
Эртапенем	72,7	54,0	27,3	46,0	-	-
Цефотаксим	87,2	53,9	11,6	46,1	1,2	-

зистентного микробного окружения. Адаптивная резистентность может обеспечить защиту клебсиелл от всех известных классов АМП.

В группе карбапенемов по меропенему, данный штамм показывает более 50 % резистентность. Это прослеживается на всех территориальных уровнях. Устойчивость к данному препарату, в федеральной статистике, согласно онлайн – платформе анализа данных по резистентности к антимикробным препаратам в России – AMR map составляет более 30 %, а в Клинике ЮУГМУ достигает до 50 %. По эртапенему, несмотря на большую резистентность на федеральном уровне, локально в медицинских организациях, правильное назначение препарата, также может привести к положительному терапевтическому эффекту.

Чувствительность *Kl. pneumoniae* к цефотаксиму в Клинике ЮУГМУ гораздо превышает федеральные показатели, что указывает правильность выбора данного препарата.

Такая же динамика в Клинике ЮУГМУ прослеживается и при назначении препарата из этой группы – цефепима, но высокие федеральные показатели резистентности к данному препарату, указывают на его неадекватное назначение, а соответственно возможному ускорению перехода микроорганизма в полирезистентность.

Контроль нозокомиальных инфекций, вызванных *Kl. pneumoniae* может быть достигнут путем сочетания эпидемиологических мероприятий и организации рациональной, микробиологически обоснованной стратегии использования антибиотиков [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о распространенности нозокомиальных инфекций в Клинике ЮУГМУ, этиологически обусловленных в подавляющем большинстве условно – патогенными микроорганизмами из группы ESCAPE. Среди основных групп антибиотикорезистентности, чаще просле-

живаются штаммы с продуцированием β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Основными микроорганизмами в данной группе явились *Escherichia coli* – 60,8 % и *Klebsiella pneumoniae* – 35,8 %. В структуре карбапенемаз и комплексной резистентности (БЛРС + карбапенемазы) ведущую позицию занял штамм *Klebsiella pneumoniae*, который составил около 70 %. Чаще всего резистентность к β -лактамам выявлена у пациентов реанимационного профиля. Связано это с тяжестью клинической картины и сопутствующими факторами, таких как занос инфекции с руками медицинского персонала при уходе за мочевыми катетерами и раневыми поверхностями. Анализ данных резистентности к антимикробным препаратам выявил рост резистентности основных нозокомиальных штаммов по РФ. Несмотря на это, в Клинике ЮУГМУ, факт некорректного назначения антибактериальных препаратов выявлен не был, и с годами устойчивость препаратов к микроорганизмам возрастает. Улучшение качества комплексной работы медицинских работников на всех уровнях (средний медицинский, врачи) и постоянный микробиологический контроль со стороны госпитальных эпидемиологов и клинических фармакологов, приведет к сокращению сроков госпитализации и улучшению исходов лечения.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 5-7, 9, 13 см. REFERENCES)

- ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисева Е.В., Ковеленов С.В., Портнягина У.С., Рог А.А., Руднов В.А., Барканова О.Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61: 5–6.
- Байракова А.Л., Гречишников О.Г., Егорова Е.А., Воропаева Е.А. Изучение лекарственной устойчивости коллекционных штаммов оксациллин-устойчивых изолятов *Staphylococcus* sp. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30 (3): 202–206. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-202-206> EDN: TBXJNS
- Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., Морозова А.Д., Муравлянцева М.М., Соболев Е.А. Золотистый стафилококк и его роль в развитии инфекции области хирургического вмешательства. Врач. 2022; 33 (10): 33–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-05>
- Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Матосова Е.В., Ляпун И.Н. Фенотипическая пластичность бактерий как стратегия резистентности и обзор современных антимикробных технологий Современные технологии в медицине. 2019; 11 (2) 164–182. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2019.11.2.22.
- Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишени О.В., Ряпис Л.А., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Госпитальный штамм – непознанная реальность Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 1 (68): 30 – 35.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (4): 309 с.
- Ярец Ю.И. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фенотипических 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>
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригра 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/cmac.2020.1.4-19.
- World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2016]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- Yakovlev S.V., Suvorova M. P., Beloborodov V. B., Basin E.E., Eliseev E. V., Kovelonov S.V., Portiyagina U.S., Rog A.A., Rudnov V.A., Barkanova O.N. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team 2016; 61: 5–6. (In Russ.).
- Opal S.M., Medeiros A.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandel G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2004; 253–270.
- Байракова А.Л., Гречишников О.Г., Егорова Е.А., Воропаева Е.А. Изучение лекарственной устойчивости коллекционных штаммов оксациллин-устойчивых изолятов *Staphylococcus* sp. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30 (3): 202–206 DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-202-206> EDN: TBXJNS
- Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. (eds.). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev. 2018; 31 (4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
- Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. (eds.). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. Drugs Context. 2018; Vol. 7. <https://doi.org/10.7573/dic.212527>
- Karaiskos I, Giamarellou H. (eds.). Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. Expert Opin Pharmacother. 2014; 1351–1370. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.914172>
- Morozov A.M., Sergeev A.N., Zhukov S.V., Morozova A.D., Muravlyantseva M.M., Sobol E.A. *Staphylococcus aureus* and its role in the development of surgical site infection. Doctor. 2022; 33 (10): 33–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-05> (In Russ.).
- Tacconelli E, Buhl M, Humphreys H, Malek V, Prester E, Rodriguez-Bano J. (eds.). EUCIC StopNegative group. Analysis of the challenges in implementing guidelines to prevent the spread of multidrug-resistant gramnegatives in Europe. BMJ Open. 2019; 9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027683>
- Andryukov B.G., Somova L.M., Matosova E.V., Lyapun I.N. Phenotypic plasticity as a strategy of bacterial resistance and an object of advanced antimicrobial technologies (review). Sovremennye tehnologii v medicine 2019; 11(2): 164–182. doi: 10.17691/stm2019.11.2.22.
- Briko N.I., Brusina E.B., Zuev L.P., Kovalishena O.V., Ryapis L.A., Stasenko V.L. et al. Hospital strains – the unknown reality. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2013; 1 (68): 30 – 35. (In Russ.).
- Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Mayansky N.A. Mechanisms and regulation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. 2017; 19 (4): 309 p. (In Russ.).
- Lery L.M., Frangeul L., Tomas A., Passet V., Almeida A.S. (eds.). Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* genomes identifies a phospholipase D family protein as a novel virulence factor. BMC Biol. 2014; 12–41 doi: 10.1186/1741-7007-12-41
- Yarets Y.I. Pathogenic potential of ESKAPE group bacteria isolated from wounds: characterization of phenotypic and genotypic markers and possibility of their practical application. Journal of the Grodno State Medical University. 2022; 20(4): 400–413. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413>
- Chebotar I.V., Bocharova Y.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. 2020; 22 (1) 4–19. (In Russ.).doi: 10.36488/cmac.2020.1.4-19.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Серговец А.А.¹, Кузин А.А.², Краева Л.А.^{2,3}, Морозов С.А.², Мельникова Е.В.²,
Свистунов С.А.², Суборова Т.Н.², Шкарупа В.В.², Конькова Л.С.³, Зайцев Н.А.²,
Кузнецова Д.А.², Соседкова С.А.²

<https://elibrary.ru/tegcsq>

ИЗУЧЕНИЕ СОВМЕШНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ И БАКТЕРИОФАГОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РАНЕНЫХ

¹ Главное военно-медицинское управление МО РФ, 119160, Москва, Россия;

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Россия;

³ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, Россия

Профилактика развития у раненых инфекционных осложнений (ИО) является приоритетным направлением повышения качества, эффективности и безопасности медицинской помощи, вне зависимости от условий ее оказания и ее вида. Актуальность данных мероприятий определяется возрастающим количеством пациентов с боевыми повреждениями и тяжестью исходов их лечения, обусловленной, в том числе, множественной лекарственной устойчивостью возбудителей раневой инфекции к используемым антибактериальным препаратам.

Однако, несмотря на высокий уровень полирезистентности микробных патогенов, антибиотики, в обозримом будущем, будут оставаться неотъемлемым звеном клинических стандартов профилактики и лечения ИО ранений и травм, рациональному применению которых посвящены отдельные разделы национального руководства и указаний по военно-полевой хирургии. Разработка и внедрение новых биологических лекарственных препаратов, которые работают синергетически с ними, является ключевой областью ближайшего внимания ученых и специалистов.

В настоящей статье представлены перспективные направления профилактики ИО при сочетанном применении антибиотиков и бактериофагов. Была исследована чувствительность к бактериофагам 498 полирезистентных штаммов возбудителей раневой инфекции, выделенных из биоматериала пациентов с боевой хирургической травмой: *Acinetobacter baumannii* – 223, *Klebsiella pneumoniae* – 172, *Pseudomonas aeruginosa* – 103.

По результатам исследования, чувствительными к бактериофагам оказались 129 штаммов (25,9%) микробных патогенов: *Klebsiella pneumoniae* – 87 штаммов, *Pseudomonas aeruginosa* – 42 штамма.

В целях совершенствования мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей раневых инфекций, внедрения современных методов профилактики, диагностики и лечения ИО боевой хирургической травмы, в статье рассматривается актуальность создания и развития локальных коллекций штаммов бактерий – возбудителей раневых инфекций с множественной лекарственной устойчивостью к антибактериальным препаратам и включения их в единую (межведомственную) базу данных о распространении антимикробной резистентности, разработки протоколов совместного использования антибиотиков и бактериофагов, а также разработки экспресс-методов определения чувствительности к ним – как необходимых перспективных элементов для оперативного принятия управленческих решений, по определению оптимальных схем лечения раненых.

Ключевые слова: боевая хирургическая травма; инфекционные осложнения; ИСМП; Вооруженные силы; микробиологический мониторинг; антибактериальная резистентность; эпидемиологическая безопасность; риск-менеджмент; бактериофаги

Для цитирования: Серговец А.А., Кузин А.А., Краева Л.А., Морозов С.А., Мельникова Е.В., Свистунов С.А., Суборова Т.Н., Шкарупа В.В., Конькова Л.С., Зайцев Н.А., Кузнецова Д.А., Соседкова С.А. Изучение совместного использования антибиотиков и бактериофагов в профилактике инфекционных осложнений у раненых. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 320-327

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-320-327>

EDN: TEGCSG

Для корреспонденции: Морозов Сергей Александрович, адъюнкт Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6, телефон: +7-916-579-21-87, e-mail: drmorozow@gmail.com

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.10.2025

Принята к печати 02.12.2025

Sergoventsev A.A.¹, Kuzin A.A.², Kraeva L.A.^{2,3}, Morozov S.A.², Melnikova E.V.², Svistunov S.A.², Suborova T.N.², Shkarupa V.V.², Konkova L.S.³, Zaitsev N.A.², Kuznetsova D.A.², Sosiedkova S.A.²

THE STUDY OF THE COMBINED USE OF ANTIBIOTICS AND BACTERIOPHAGES IN THE PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THE WOUNDED

¹ Main Military Medical Directorate of the Russian Defense Ministry, 119160, Moscow, Russia;

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 194044, Saint-Petersburg, Russia;

³ Saint-Petersburg Pasteur Institute, 197101, Saint-Petersburg, Russia

Prevention of the development of infectious complications in the wounded remains a priority for improving the quality, effectiveness and safety of medical care, regardless of the conditions of its provision and its type. The relevance of these measures is determined by

the increasing number of patients with combat injuries and the severity of their treatment outcomes, including due to the multidrug resistance of wound infection pathogens to the antibacterial drugs used.

However, despite the high level of polyresistance of microbial pathogens, antibiotics, in the foreseeable future, will remain an integral part of the clinical standards for the prevention and treatment of wounds and injuries, the rational use of which is devoted to separate sections of the national guidelines and guidelines for military field surgery. The development and implementation of new biological drugs that work synergistically with them is a key area of immediate attention for scientists and specialists.

This article presents promising directions for the prevention of the development of infectious complications in the wounded with the combined use of antibiotics and bacteriophages. The sensitivity to bacteriophages of 498 polyresistant strains of wound infection pathogens isolated from the clinical material of patients with combat surgical trauma was studied: *Acinetobacter baumannii* – 223, *Klebsiella pneumoniae* – 172, *Pseudomonas aeruginosa* – 103.

According to the results of the study, 129 strains (25.9%) of microbial pathogens turned out to be sensitive to bacteriophages: *Klebsiella pneumoniae* – 87 strains, *Pseudomonas aeruginosa* – 42 strains.

In order to improve measures to prevent and limit the spread and circulation of wound infection pathogens, and to introduce modern methods for the prevention, diagnosis, and treatment of surgical trauma, the article examines the relevance of creating and developing local collections of bacterial strains. – pathogens of wound infections with multidrug resistance to antibacterial drugs and their inclusion in a single (interdepartmental) database on the spread of antimicrobial resistance, the development of protocols for the joint use of antibiotics and bacteriophages, as well as the development of rapid methods for determining sensitivity to them as necessary promising elements for operational management decision-making, to determine the optimal treatment regimens for the wounded.

Key words: Combat surgical injury; infectious complications; health care-associated infections; Armed Forces; microbiologic monitoring; antibacterial resistance; epidemiological safety component; risk management; bacteriophages

For citation: Sergoventsev A.A., Kuzin A.A., Kraeva L.A., Morozov S.A., Melnikova E.V., Svistunov S.A., Suborova T.N., Shkarupa V.V., Konkova L.S., Zaitsev N.A., Kuznetsova D.A., Sosedkova S.A. The study of the combined use of antibiotics and bacteriophages in the prevention of infectious complications in the wounded. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 320-327 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-320-327>

EDN: TEGCSG

For correspondence: Sergey A. Morozov, adjunct of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Information about authors:

Sergoventsev A.A.,	https://orcid.org/0009-0003-6986-6072 ;
Kuzin A.A.,	https://orcid.org/0000-0001-9154-7017 ;
Kraeva L.A.,	https://orcid.org/0000-0002-9115-3250 ;
Morozov S.A.,	https://orcid.org/0000-0001-8069-6148 ;
Melnikova E.V.,	https://orcid.org/0009-0006-6350-8030 ;
Svistunov S.A.,	https://orcid.org/0000-0002-8138-5103 ;
Suborova T.N.,	https://orcid.org/0000-0002-6783-1920 ;
Shkarupa V.V.,	https://orcid.org/0009-0001-6162-1834 ;
Konkova L.S.,	https://orcid.org/0009-0007-5400-3513 ;
Zaitsev N.A.,	https://orcid.org/0009-0006-3334-1823 ;
Kuznetsova D.A.,	https://orcid.org/0009-0004-2214-1303 ;
Sosedkova S.A.,	https://orcid.org/0009-0005-0765-3674 .

Funding. No funding support has been provided for this work.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 13.10.2025

Accepted 02.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Микробиологический состав ран, с момента получения ранения, может динамично изменяться под влиянием различных факторов, в том числе экологических и климатических [1, 2]. Наблюдаемое у наиболее приспособленных видов микробных патогенов явление множественной лекарственной устойчивости практически ко всем группам антибиотиков, доступным в клинической практике, является следствием их генетической пластичности, которая вызывает специфические ответные реакции, приводящие к мутационной адаптации, приобретению генетического материала или изменению экспрессии генов. В настоящее время, такие штаммы часто выделяют из объектов окружающей среды с богатым микробным биоразнообразием, за пределами медицинских организаций, что позволяет сделать вывод о том, что между состоянием здоровья человека, животных и экосистем существует тесная взаимосвязь.

Увеличение количества полирезистентных штаммов патогенов связано с нерациональным применением антибактериальных препаратов в клинической практике, сельском хозяйстве, животноводстве; отсутствием межведомственного взаимодействия по предупреждению распространения антимикробной резистентности (АМР) и ее мониторинга [3–5].

Множественная лекарственная устойчивость бактериальных патогенов – возбудителей раневых инфекций является острой и актуальнейшей проблемой, стоящей как перед военной, так и перед гражданской системами здравоохранения, диктующей необходимость поиска дополнительных организационных подходов и терапевтических возможностей для лечения этих инфекций. В условиях современных военных конфликтов, на всех уровнях оказания медицинской помощи раненым наблюдается большой входящий поток пациентов, как первичных, так и переводных с других этапов эвакуации.

ации, с ранениями и травмами различной тяжести и локализации, с индивидуальным микробиологическим раневым пейзажем [6, 7]. По причине ограниченности коечного фонда и набора производственных помещений в военно-медицинских организациях затруднено разделение потоков пациентов, согласно эпидемиологических и клинико-организационных основ профилактики инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), что может препятствовать соблюдению условий зонирования помещений по чистоте, способствовать «микшированию» потоков и перекрестному инфицированию пациентов возбудителями раневой инфекции. Определенное количество раненых поступает с неизвестным антибиотическим и прививочным анамнезом. Медицинский персонал, особенно в клинических подразделениях с высоким риском внутрибольничного инфицирования, сталкивается с комплексом трудноразрешимых проблем, обуславливающих критически высокий уровень антибиотикорезистентности среди основных возбудителей ИСМП и раневых инфекций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создать локальную коллекцию штаммов циркулирующих в многопрофильном стационаре бактерий – возбудителей раневой инфекции, резистентных к антибактериальным препаратам, изучить их чувствительность к имеющимся антибактериальным препаратам (антибиотикам и бактериофагам); разработать протоколы совместного использования антибиотиков и бактериофагов в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные исследования выполнялись на базе Военно-медицинской академии и Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. В ходе работы изучены 498 штаммов возбудителей раневой инфекции с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных из биоматериала, отобранного от 376 раненых, находившихся на стационарном лечении в клиниках многопрофильной военно-медицинской организации с 01.03.2024 г. по 25.06.2025 г. Отбор образцов биоматериала и первичный посев проводили в соответствии с требованиями нормативных документов. Для идентификации микробных патогенов использовали: масс-спектрометр BactoSCREEN (Литех, Россия) и масс-спектрометр MALDI-TOF Autof ms 1000 (Autobio, Китай). Определение чувствительности клинических изолятов к антибиотикам (определение минимально ингибирующей концентрации) проводили с помощью автоматического бактериологического анализатора VITEK 2 Compact 60 (bioMérieux, Франция), тест-систем MICROLATEST SensiLaTest (Ebra Lachema, Чехия), а также диско-диффузионным методом, для определения чувствительности к бактериофагам использовали зарегистрированные официальные бактериофаги: Интестифаг® Интести-бактериофаг (НПО «Микроген», Нижний Новгород, Пермь), Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный (НПО «Микроген», Пермь), Пиофаг® Пиобактериофаг комплексный (НПО «Микроген», Нижний Новгород), Бактериофаг клебсиелл поливалентный (НПО «Микроген», Уфа), Бакте-

риофаг псевдомонас аэругиноза (синегнойный) (НПО «Микроген», Нижний Новгород). Результаты оценивали на основании критериев интерпретации, представленных в отечественных рекомендациях 2021 г. В процессе создания коллекции штаммов бактерий – возбудителей раневых инфекций с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам разработаны протоколы совместного использования антибиотиков и бактериофагов. Оценка значимости частотных показателей при анализе спектра микробного пейзажа боевых ран осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Грозным вызовом системе мирового здравоохранения, имеющим большое социально-экономическое значение, несущим экономическую и биологическую угрозу, является сложившаяся ситуация активного увеличения доли полирезистентных микробных популяций. Текущая глобальная тенденция к росту устойчивости бактерий к антибиотикам существенно ограничивает арсенал средств для борьбы с устойчивыми микроорганизмами. В системе стационарной медицинской помощи ситуация усугубляется ускоренной селекцией внутрибольничных штаммов – возбудителей ИСМП, с приобретенной устойчивостью к широкому спектру антибактериальных препаратов, дезинфекционным средствам и антисептикам. Так, по данным Роспотребнадзора, в 2024 г. в Российской Федерации, без учета случаев COVID-19, было зарегистрировано 19 158 случаев ИСМП (в 2023 г. – 18 556 случаев, в 2022 г. – 15 837 случаев) [8]. Учитывая тот факт, что в ближайшие несколько лет появление новых групп антибиотиков, преодолевающих наиболее актуальные механизмы резистентности маловероятно, особую актуальность приобретают такие мероприятия, которые направлены на сдерживание распространения этого явления путем оптимизации схем лечения и снижения необоснованного применения антибиотиков [9].

На протяжении последних 10 лет основная доля в общей заболеваемости ИСМП принадлежит хирургическим стационарам, что прежде всего связано с нерациональной антибиотикотерапией, нарушением принципов асептики и антисептики, увеличением объема и тяжести оперативных вмешательств [10]. В 2024 г. она составила 31,9 % (в 2023 г. – 31,7 %), при этом доля инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) составила – 16,4 % (в 2023 г. – 13,8 %). Количество пролеченных в стационарах пациентов с хирургической инфекцией, как и количество выполненных операций в 2024 г. незначительно уменьшилось по

Таблица 1

Результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией в Российской Федерации [11].

Годы	Пролечено пациентов	Количество операций	Умерло	Летальность, %	
				Госпитальная	Послеоперационная
2024	460 751	398 767	23 048	5,00	4,89
2023	462 559	400 284	23 321	5,04	4,74
2022	430 003	365 788	21 155	4,92	4,61
2021	408 417	347 206	21 973	5,38	4,94
2020	467 629	385 068	23 662	5,06	4,57
2019	516 389	463 429	18 229	3,53	-

сравнению с 2023 г. (табл. 1) [8, 11].

В системе военного здравоохранения, на примере многопрофильной военно-медицинской организации центрального подчинения, заболеваемость ИСМП в 2022 году составила 18,6 случая на 100 пациентов. В структуре заболеваемости ИСМП преобладали следующие нозологические формы инфекционных осложнений: инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) – 48 %, инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) – 14 %, остеомиелит – 12 % (рис. 1).

В отличие от хирургической патологии мирного времени, боевая хирургическая травма, представленная редко встречающимся в мирное время огнестрельными ранениями, взрывными (многофакторными) и комбинированными поражениями, представляет собой наиболее сложный вид хирургической патологии, обусловленной неконтролируемым специфическим действием поражающего фактора оружия на ткани тела человека, вызывающим повреждения различной степени тяжести и локализации, подвергающим стерильные ткани тела контаминации огромным количеством микроорганизмов [7, 12].

Частота ИО при боевой хирургической травме составляет 6–8 % и не имеет тенденции к снижению [12]. Основой развития ИО боевых ранений может являться микробное загрязнение раны, особенно это вероятно при обширных ранениях, содержащих большое количество нежизнеспособных или поврежденных тканей. Принято различать первичное и вторичное микробное загрязнение. Первичное микробное загрязнение наступает в момент нанесения различными ранящими снарядами (осколки, пули, поражающие элементы кассетных боеприпасов) боевого повреждения, обуславливающего попадание в стерильные ткани организма человека как экзогенной микробиоты из компонентов внешней среды (фрагменты обмундирования, почва, пыль, грязь, вода), так и собственной эндогенной микробиоты из смежных нестерильных тканей (содержимое желудочно-кишечного тракта, респираторный тракт, кожный покров). Вторичное загрязнение раны, как правило, связано с нарушением правил асептики во время проводимых лечебно-диагностических манипуляций (оперативные вмешательства, перевязки) [13]. Инфицирование раны представляет собой серьезное осложнение раневого процесса, оказывает негативное влияние на его течение, снижает качество жизни больных и создает необходимость больших экономических затрат для их диагностики и лечения [7, 12, 14].

Диагностика ИО, развившихся у раненых, должна быть активной с выяснением анамнеза ранения, выявлением ранних клинических признаков ИО, проведением дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования [6, 7, 15].

В первую очередь обращают внимание на сроки поступления после ранения, оказана или нет на предыдущих этапах медицинской эвакуации квалифицированная хирургическая помощь, через сколько часов после получения ранения была выполнена первичная хирургическая обработка (ПХО) раны, антибиотический анамнез, общее состояние раненого, характер раневого отделяемого на повязке и местный статус в окружности повязки [12, 16].

В организации лечебно-диагностического процесса,

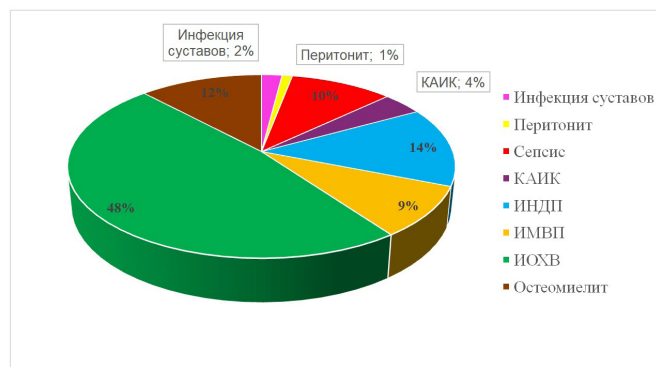


Рис. 1. Структура заболеваемости ИСМП по нозологическим формам, на примере многопрофильной военно-медицинской организации

при оказании медицинской помощи раненым, поступившим с этапов эвакуации, наблюдаются определенные, обусловленные в том числе боевой обстановкой и военной спецификой, сложности:

- дефекты оказания медицинской помощи на предыдущих этапах эвакуации (диагностические ошибки, неадекватное определение класса чистоты раны, поздняя ПХО раны (свыше 6 ч после получения ранения));
- отсутствие преемственности между этапами эвакуации в принципах ступенчатой рациональной антибактериальной терапии и периоперационной антибиотикопрофилактики: отсутствие единых протоколов, утверждающих критерии назначения, смены, отмены антибактериальных препаратов и режимы дозирования; неограниченный, иногда бесконтрольный отпуск клиническим подразделениям (отделениям) антибактериальных препаратов группы резерва;
- устаревшая унифицированная медицинская документация, в которой отсутствуют полноценные разделы, содержащие клинико-микробиологическую информацию (антибиотический эпикриз, протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и управляемой эмпирической (стартовой) антибактериальной терапии; протоколы микробиологических исследований);
- невозможность полноценного сдерживания АМР с помощью существующих в военно-медицинских организациях механизмов контроля, мониторинга, а также с учетом ограниченности имеющихся ресурсов (в т. ч. кадровых: отсутствие в штатах должностей госпитальных эпидемиологов, микробиологов, клинических фармакологов);
- отсутствие информационного межведомственного взаимодействия между медицинскими организациями и органами медицинского управления, в части касающейся сбора оперативной и статистической информации, обработки данных, анализа и оценки эпидемической ситуации по антимикробной резистентности;
- нарушение техники забора биологического материала, как причина необоснованного лечения пациентов по результатам исследования контаминированного материала или получения необъективных «стерильных» результатов исследования.

Данные аспекты затрудняют осуществление опе-

ративного принятия врачебных назначений и управленческих решений на фоне динамично меняющегося, но не адекватно расшифрованного по времени, микробиологического пейзажа и спектра резистентности к антибактериальным препаратам, отсрочивают применение аргументированной (целенаправленной) антибактериальной терапии (фототерапии).

Имеющийся дефицит на передовых этапах эвакуации специалистов по медицинской микробиологии, необходимого медицинского лабораторного оборудования, и обусловленные этим сложности со сбором, транспортировкой, исследованием проб биоматериала, в условиях динамично меняющейся боевой обстановки, а также ограниченные возможности лабораторной службы по выполнению микробиологической и молекулярно-генетической идентификации микроорганизмов, осложняют раннюю этиологическую расшифровку возбудителей раневой инфекции и ИСМП.

Поэтому, в условиях современных военных конфликтов, одним из приоритетных направлений обеспечения эпидемиологической безопасности лечебно-диагностического процесса является комплекс мероприятий внутреннего контроля за снижением рисков (риско-ориентированный подход, риск-менеджмент) заноса возбудителей раневых инфекций в военно-медицинские организации с этапов медицинской эвакуации и формирования внутрибольничных штаммов микроорганизмов [17]. Это должно достигаться путем постоянного микробиологического мониторинга распространения антимикробной резистентности, своевременного выявления и идентификации штаммов, обладающих устойчивостью к противомикробным лекарственным препаратам, химическим и (или) биологическим средствам, ранней активной диагностикой инфекционных осложнений боевой хирургической травмы и ИСМП.

Таблица 2

Изменения спектра приоритетных возбудителей инфекционных осложнений, выделенных из раневого отделяемого в хирургических клиниках многопрофильной военно-медицинской организации, абс. числа и процентное соотношение, *p*-уровень значимости

Год	Раневое отделяемое					
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
2023	972 (21,5 %)	916 (20,3 %)	622 (13,8 %)	318 (7,0 %)	176 (3,9 %)	198 (4,4 %)
2023	1023 (15,1 %)	1469 (21,7 %)	864 (12,8 %)	716 (10,6 %)	308 (4,6 %)	419 (6,2 %)
2024	1655 (16,2 %)	1921 (18,8 %)	1352 (13,2 %)	1163 (11,3 %)	686 (6,7 %)	689 (6,7 %)
<i>p</i> =	0,03	0,16	0,44	0,0005	0,02	0,006

Таблица 3

Комбинации ассоциаций выделенных штаммов микробных патогенов

Комбинация	Количество пациентов	Локус
Три возбудителя – 9 чел.		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	Рана
+	1	Асцитическая жидкость
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	Отделяемое брюшной полости
+	1	Культя бедра + гнойный затек голени
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Отделяемое поддиафрагмального пространства брюшной полости + отделяемое полости сустава
Итого: 9 чел.		
Два возбудителя – 79 чел.		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	Рана
+	3	Отделяемое брюшной полости
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Итого: 28 чел.		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39	Рана
+	1	Желчь
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	Асцитическая жидкость
	3	Отделяемое брюшной полости
Итого: 44 чел.		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
+	7	Рана
<i>Acinetobacter baumannii</i>		
Итого: 7 чел.		

При выполнении многолетнего исследования по оценке микробиологического состава проб раневого отделяемого пациентов в многопрофильной военно-медицинской организации, рост микроорганизмов был обнаружен более чем в 80 % образцов (в 2024 г. – 84,6 % образцов, в 2023 г. – 81,7 %). Возбудители высевались как в виде монокультур, так и ассоциаций. Выявлены статистически значимые изменения спектра возбудителей инфекционных осложнений (табл. 2).

Утвержденная Правительством Российской Федерации Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года (далее – Стратегия) предусматривает, в том числе, «... разработку и внедрение биологических лекарственных препаратов, в том числе препаратов на основе бактериофагов ...»¹. Впоследствии был принят целый ряд нормативно-правовых документов об изучении и идентификации бактериофагов, их использовании с лечебной и профилактической целью. Таким образом, при выделении от пациента штаммов микробных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, встает вопрос об определении их чувствительности к бактериофагам.

В ходе выполнения работы была изучена чувствительность к антибиотикам и бактериофагам 498 полирезистентных штаммов, отобранных из различного биологического материала 376 пациентов с боевой хирургической

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 г. №2045-р (в редакции Распоряжения Правительства Российской Федерации от 11.09.2021 №2539-р)

травмой, находившихся на стационарном лечении в клиниках многопрофильной военно-медицинской организации (далее – ВМО) с 01.03.2024 г. по 25.06.2025 г.: *Acinetobacter baumannii* – 223 (44,8 %), *Klebsiella pneumoniae* – 172 (34,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – 103 (20,7 %).

С учетом повторных исследований, из образцов биоматериала пациентов было выделено 498 штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам : раневое отделяемое – 472 штамма (94,8 %), жидкость из брюшной полости – 16 штаммов (3,2 %), отделяемое полости сустава – 2 штамма (0,4 %), желчь – 2 штамма (0,4 %), ликвор – 1 штамм (0,2 %), содержимое абсцесса – 2 штамма (0,4 %), забрюшинная флегмона -1 штамм (0,2 %), свищевой ход – 1 штамм (0,2 %), содержимое везикулы – 1 штамм (0,2 %).

У 372 пациентов штаммы были выделены из одного локуса, у 4 пациентов штаммы были выделены одновременно из двух локусов (культя бедра + гнойный затек голени; рана бедра + отделяемое брюшной полости; рана грудины + рана стопы; отделяемое поддиафрагмального пространства брюшной полости + отделяемое полости сустава).

У 88 пациентов были выделены ассоциации микроорганизмов (два и более видов микроорганизмов) в различных комбинациях: два вида – 79 пациентов, три вида – 9 пациентов (таблица 3).

При исследовании чувствительности к бактериофагам 172 полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных при первичных посевах биоматериала от раненых, было установлено, что 87 штаммов (50,5 %) оказались чувствительными к Клебсиеллезному поливалентному фагу и Интестифагу (Нижний Новгород) (табл. 4).

При исследовании чувствительности 103 полирезистентных клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* были получены данные о том, что 42 штамма (40,7 %) оказались чувствительными к различным бактериофагам, а именно: все 42 штамма были чувствительны к синегнойному бактериофагу, 23 штамма (22,3 %) к секстафагу, 18 штаммов (17,4 %) к пиофагу, 15 штаммов (14,5 %) к интести-бактериофагу (Нижний Новгород), 2 штамма (1,9 %) к интести-бактериофагу (Пермь) (табл. 5).

Таблица 4

Чувствительность полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к бактериофагам, абс. числа и процентное соотношение

Возбудитель	Бактериофаг клебсиелл поливалентный	Интести-фаг (Нижний Новгород)	Интести-фаг (Пермь)	Итого
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (172 штамма)	85 (49,4 %)	2 (1,1 %)	0 (0 %)	87 (50,5 %)

Таблица 6

Характеристика антимикробной резистентности выделенных штаммов

Вид микроорганизма	Кол-во штаммов	Антибиотикорезистентность (Vitek 2 + SensiLaTest + диско-диффузный метод)	Фагорезистентность	
			Количество резистентных штаммов	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	223	223	223 - (Интестифаг (НН, Пермь), Пиобактериофаг комплексный, Секстафаг)	100 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	172	172	87 - Клебсиеллезный поливалентный фаг 170 - Интестифаг (НН) 172 - Интестифаг (Пермь)	50,5 % 98,8 % 100 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	103	103	61 - Синегнойный фаг 85 – Пиобактериофаг комплексный 80 - Секстафаг 88 - Интестифаг (НН) 101 - Интестифаг (Пермь)	59,6 % 82,5 % 77,7 % 85,4 % 98,1 %

При анализе резистентности исследуемых штаммов к бактериофагам было установлено, что ее уровень выше у штаммов, выделенных из материала раненых, находящихся на лечении в отделениях высокого эпидемиологического риска (ОРИТ, отделение гнойной хирургии). Из 172 исследуемых штаммов *Klebsiella pneumoniae* устойчивыми к клебсиеллезному поливалентному фагу оказались 87 штаммов (50,5 %),

Таблица 5

Варианты чувствительности полирезистентных клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* к бактериофагам

Возбудитель	Синегнойный фаг	Синегнойный фаг + Секстафаг + Пиофаг + Интестифаг (Нижний Новгород)	Синегнойный фаг + Секстафаг	Синегнойный фаг + Секстафаг + Пиофаг	Синегнойный фаг + Пиофаг	Синегнойный фаг + Секстафаг + Интестифаг (Нижний Новгород)	Синегнойный фаг + Секстафаг + Пиофаг + Интестифаг (Нижний Новгород, Пермь)	Синегнойный фаг + Интестифаг (Пермь)	Итого
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (103 штамма)	16	13	6	2	2	1	1	1	42

Таблица 7

Результаты синергетического действия антибиотиков и бактериофагов в отношении резистентных к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*

Микроорганизм	Минимальная подавляющая концентрация антибиотиков (мкг/мл)		
	Без использования бактериофага	С использованием бактериофага	Примечание
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	0,125	Снижение МИС имипенема в 64 раза
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	0,25	Снижение МИС имипенема в 16 раз

к интестифагу (Нижний Новгород) – 170 штаммов (98,8 %), к интестифагу (Пермь) – все 172 штамма (100 %); из 103 исследуемых штаммов *Pseudomonas aeruginosa* устойчивыми к синегнойному фагу оказались – 61 штамм (59,3 %), к пиобактериофагу комплексному – 85 штаммов (82,5 %), к секстафагу – 80 штаммов (77,7%), к интестифагу (Нижний Новгород) – 88 штаммов (85,4 %), к интестифагу (Пермь) – 101 штамм (98,1 %). При анализе резистентности штаммов *Acinetobacter baumannii* необходимо учитывать то, что на бактерии рода *Acinetobacter* бактериофаги не разработаны (таблица 6).

В ряде зарубежных исследований описаны результаты успешного применения *in vitro* комбинаций фагов и антибиотиков, в исследованиях по изучению их синергии, как против отдельных культур бактерий, так и против биопленок. Преимуществами синергии фагов и антибиотиков являются: увеличение чувствительности бактерии к проводимой терапии, снижение минимальной ингибирующей концентрации (МИС) и потенциальной токсичности антибиотика [18–20].

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования *in vitro* позволяют утверждать о снижении МИС антибиотика при совместном использовании с бактериофагом. Так, при использовании бактериофага клебсиеллезного совместно с имипенемом в отношении штамма *Klebsiella pneumoniae*, чувствительного к этому бактериофагу, МИС антибиотика уменьшилась в 64 раза, и стала равной значению, при котором штамм считается чувствительным к имипенему. Подобный эффект наблюдался в отношении некоторых других бактерий.

Необходимо отметить, что в ряде случаев, в пробах биоматериала были обнаружены аутобактериофаги, которые вызывали лизис культур микроорганизмов, резистентных к антибиотикам и официальным бактериофагам. Исследования по поиску и изучению данных фагов являются перспективным направлением борьбы с формированием и распространением антимикробной резистентности.

Перспективами дальнейшего изучения синергии антибиотиков и бактериофагов в отношении актуальных возбудителей ИСМП и раневой инфекции является переход к проведению исследований *in vivo* - на лабораторных животных, а затем и клинические испытания. Однако для быстрого выбора вирулентных фагов в качестве альтернативного или синергетического агента в клинической практике, необходимо в кратчайшие сроки определять чувствительность выделенных культур микроорганизмов к предполагаемым к использованию бактериофагам. Среднее время выполнения данного исследования составляет 16–24 часа, что слишком велико для быстрого принятия решения об альтернативной терапии. В связи с этим, существует острая необходимость в разработке экспресс-метода определения чувствительности бактерий к фагам.

Неоспоримым преимуществом экспрессных методов определения чувствительности к бактериофагам будет являться возможность значительного ускорения процесса назначения лечения, особенно в тех случаях,

когда возбудитель инфекции устойчив к антибиотикам и единственной альтернативой может быть использование бактериофагов.

В целях повышения эффективности оказываемой раненым медицинской помощи, соблюдения преемственности в вопросах рациональной антибактериальной терапии, автоматизации процессов сбора, обработки образцов биоматериала и анализа медицинских данных (лабораторных, персональных), безопасного централизованного хранения и обмена медицинской информацией (электронные медицинские записи, антибиотикограммы) и повышения ее доступности на всех этапах медицинской эвакуации, перспективным является разработка и внедрение комплексных медицинских информационных систем, в которых интегрировано управление лабораторно-клиническими процессами и эпидемиологической безопасностью стационара [21].

ВЫВОДЫ

В результате работы выявлены перспективные направления, позволяющие оптимизировать лечебно-диагностический процесс и прогнозировать исход лечения:

1. Из биоматериала раненых в большинстве случаев выделяются штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам, но у многих из них отмечается чувствительность к бактериофагам

2. Совместное применение антибиотиков и бактериофагов при исследовании *in vitro* позволило снизить минимальную ингибирующую концентрацию антибиотика (имипенема) до 64 раз, что доказывает перспективность дальнейших исследований синергии фагов и антибиотиков.

3. В условиях критически высокого уровня полирезистентности среди основных возбудителей ИСМП и инфекционных осложнений боевой хирургической травмы, в клинической практике требуется обоснованное и рациональное использование антибактериальных препаратов (назначение, смена, отмена) аргументированное данными микробиологического мониторинга, основываясь на которых необходимо составить ограничительные перечни антибактериальных препаратов (антибиотики резерва, бактериофаги, антимикотики).

4. На фоне динамично изменяющегося микробиологического пейзажа боевых ран и распространения антимикробной резистентности среди возбудителей ИСМП и инфекционных осложнений боевой хирургической травмы, существует острая необходимость в разработке экспресс-методов определения чувствительности бактерий к бактериофагам (коктейлям фагов), как необходимого компонента для эффективного использова-

ния, в дальнейшей перспективе, вирулентных фагов в клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-6, 18-20 СМ. REFERENCES)

7. Крюков Е.В., Головки К.П., Маркевич В.Ю., Т.Н. Суборова, А.М. Носов, Л.А. Хугаев и др. Характеристика антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных осложнений у раненых. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2023; 25(2): 195-202. doi:10.17816/brmma207771
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025.
9. Карноух К.И., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности внедрения стратегии контроля антимикробной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022; 31(3): 67-73. doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73
10. Ревшвили А.Ш., Земскова В.М., Земскова А.М. Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний. Инновационные технологии: практическое руководство. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2020.
11. Ревшвили А.Ш., Оловянный В.Е., Гогия Б.Ш., Ручкин Д.В., Марков П.В., Гурмиков Б.Н. и др. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2024 год. Режим доступа: https://главный-хирург.рф/images/uploads/2025/surgical_care_2024y.pdf?ysclid=mf6mx8ibeb313459 Дата обращения 05.09.2025.
12. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Алексеев Д.Е. и др.; под ред. И.М. Самохвалова. Военно-полевая хирургия: нац. рук. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
13. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1990.
14. Свистунов С.А., Кузин А.А., Суборова Т.Н., Орлова Е.С., Куликов П.В. Особенности и направления профилактики инфекций на этапе оказания специализированной медицинской помощи. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019; 3(67): 174-177.
15. Свистунов С.А., Кузин А.А., Жарков Д.А., Ланцов Е.В., Морозов С.А., Свистунова И.А. и др. Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2024; 43(1): 59-68. doi:10.17816/brmma622879
16. Хоминец В.В., Шаповалов М.П., Михайлов С.В., Брижань Л.К. Лечение раненых в конечности в войнах и вооруженных конфликтах: монография. Санкт-Петербург: Историческая иллюстрация; 2021.
17. Шулакова Н.И., Тутельян А.В., Малеев В.В., Акимкин В.Г. Риски инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: проблемы и подводные камни. *Анализ риска здоровью*. 2023; 2: 104-114. doi:10.21668/health.risk/2023.2.10
21. Баланов А.Н. Цифровизация в здравоохранении. Разработка, интеграция и внедрение современных систем: учебное пособие для вузов. Санкт-Петербург: Лань, 2024.



REFERENCES

1. Soderstrom MA, Blyth DM, Carson ML, Campbell WR, Yabes JM, Shaikh F, et al. Seasonality of microbiology of combat-related wounds and wound infections in Afghanistan. *Military Medicine*. 2023; 188(6): 304-310.
2. MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nat Clim Chang*. 2018; 8(6): 510-514. doi: 10.1038/s41558-018-0161-6
3. Laborda P, Sanz-García F, Ochoa-Sánchez LE, Gil-Gil T, Hernando-Amado S and Martínez JL. Wildlife and antibiotic resistance. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2022; 12: 873989. doi: 10.3389/fcimb.2022.873989
4. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal

- antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. *World J Emerg Surg*. 2023; 18(50): 1-35. doi: 10.1186/s13017-023-00518-3
5. Medernach RL, Logan LK. The growing threat of antibiotic resistance in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32(1): 1-17. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001
6. Petfield JL, Lewandowski LR., Stewart L, Murray CK, Tribble DR. IDCRP combat-related extremity wound infection research. *Military Medicine*. 2022; 187: 25-33.
7. Kryukov E.V., Golovko K.P., Markevich V.Yu., T.N. Suborova, A.M. Nosov, L.A. Xugaev, et al. Characteristics of antibiotic resistance of infectious pathogens in the wounded. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2023; 25(2): 195-202. doi:10.17816/brmma207771 (in Russian).
8. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation in 2024: State Report. Moscow: Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). 2025.
9. Karmoux K.I., Shix E.V., Lazareva N.B. The drug resistance index as a criterion for the effectiveness of implementing an antimicrobial therapy control strategy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022; 31(3): 67-73. doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73 (in Russian).
10. Revishvili A.Sh., Zemskova V.M., Zemskova A.M. Optimization of diagnosis and treatment of purulent-inflammatory diseases. Innovative technologies: a practical guide [Optimizaciya diagnostiki i lecheniya gnojno-vospalitel'ny'x zabolevanij. Innovacionny'e tehnologii: prakticheskoe rukovodstvo]. Saint-Petersburg: SpeczLit; 2020. (in Russian).
11. Revishvili A.Sh., Olovyannyj V.E., Gogiya B.Sh., Ruchkin D.V., Markov P.V., Gurmikov B.N., et al. Surgical care in the Russian Federation. Information and analytical collection for 2024. Available at: https://главный_хирург.рф/images/uploads/2025/surgical_care_2024y.pdf?ysclid=mf6mx8ibeb313459 (accessed 5 September 2025).
12. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Alekseev D.E., et al., ed. by I.M. Samokhvalov. Military Field Surgery: national guidelines. [Voенно-полевая хирургия: nacional'noe rukovodstvo]. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (in Russian).
13. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. Wounds and wound infection: A Guide for doctors. [Rany i ranevaya infekciya: Rukovodstvo dlya vrachej]. Moscow: Meditsina; 1990. (in Russian).
14. Svistunov S.A., Kuzin A.A., Suborova T.N., Orlova E.S., Kulikov P.V. Features and directions of infection prevention at the stage of specialized medical care. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2019; 3(67): 174-177. (in Russian).
15. Svistunov S.A., Kuzin A.A., Zharkov D.A., Lantsov E.V., Morozov S.A., Svistunova I.A., et al. Modern technologies for early diagnosis of wound infection. [Sovremennyye tehnologii rannej diagnostiki ranевой infekcii]. *Izvestiya Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2024; 43(1): 59-68. doi:10.17816/rmma622879. (in Russian).
16. Khominets V.V., Shapovalov V.M., Mikhaylov S.V., Brizhan L.K. Treatment of wounded limbs in wars and armed conflicts: a monography. [Lechenie ranenyy'x v konechnosti v voynax i vooruzhenny'x konfliktax: monografiya]. Saint-Petersburg: Istoricheskaya illyustraciya; 2021. (in Russian).
17. Shulakova N.I., Tutel'yan A.V., Maleev V.V., Akimkin V.G. Risks of infections related to medical care: problems and pitfalls. *Analiz riska zdorov'yu*. 2023; 2: 104-114. doi: 10.21668/health.risk/2023.2.10. (in Russian).
18. Chaudhry WN, Concepcion-Acevedo J, Park T, Andleeb S, Bull JJ, Levin BR. Synergy and Order Effects of Antibiotics and Phages in Lilling *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0168615. doi: 10.1371/journal.pone.0168615.
19. North OI, Brown ED. Phage-antibiotic combinations: a promising approach to constrain resistance evolution in bacteria. *Ann N Y Acad Sci*. 2021; 1496(1): 23-24. doi: 10.1111/nyas.14533.
20. Manohar P, Madurantakam RM, Loh B, Bozdogan B, Nachimuthu R, Leptihn S. Synergistic Effects of Phage-Antibiotic Combinations against *Citrobacter amalonatus*. *ACS Infect Dis*. 2022; 8(1): 59-65. doi.org/10.1021/acsinfectdis.1c00117.
21. Balanov A.N. Digitalization in healthcare. Development, integration and implementation of modern systems: a textbook for universities. [Cifrovizaciya v zdavooxranenii. Razrabotka, integraciya i vnedrenie sovremenny'x sistem: uchebnoe posobie dlya vuzov]. Saint-Petersburg: Lan', 2024. (in Russian).

© САФРОНОВА А.Е., САФЬЯНОВА Т.В., 2025

Сафронова А.Е., Сафьянова Т.В.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ АВАРИЙНЫХ СИТУАЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ



<https://elibrary.ru/eacqba>

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Барнаул, Россия.

Цель исследования – Совершенствование профилактики аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций путем внедрения программ для регистрации и обучения медицинских работников с использованием искусственного интеллекта. **Материалы и методы.** Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости гемоконтактными инфекциями в Алтайском крае на основе форм федерального статистического наблюдения. Ретроспективный (за 2013–2023 гг.) и проспективный (за 1 год) анализ данных журналов учёта аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций в медицинских организациях Алтайского края. Анкетирование медицинских работников по вопросам профилактики профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями. Программирование.

Результаты. Увеличение показателей заболеваемости гемоконтактными инфекциями среди населения, низкий уровень информированности медиков по вопросам профилактики данных инфекций, а также ошибки при учете и расследовании аварийных ситуаций и выполнении алгоритма постконтактной профилактики неизбежно повышают риск инфицирования медицинских работников при аварийных ситуациях и приводят к сложностям с установлением диагноза профессионального инфицирования. Разработана автоматизированная система регистрации и учета аварийных ситуаций на рабочем месте. Усовершенствована система обучения медицинских работников профилактике профессионального инфицирования с использованием искусственного интеллекта.

Заключение. Внедрение предлагаемых программ в практическое здравоохранение, используя риск-ориентированный подход к оценке факторов, определяющих профессиональное инфицирование гемоконтактными инфекциями, обеспечит своевременную и полную организацию мероприятий по снижению выявленных рисков.

Ключевые слова: гепатит В; гепатит С; ВИЧ-инфекция; риск-ориентированный подход; система управления рисками

Для цитирования: Сафронова А.Е., Сафьянова Т.В. Совершенствование профилактики аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 328–332

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-328-332>

EDN: EACQBA

Для корреспонденции: Сафронова Арина Евгеньевна, преподаватель кафедры эпидемиологии, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия, e-mail: safariev00@mail.ru

Финансирование. Разработка программ осуществляется при поддержке гранта ректора ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России проект № 6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Кафедра эпидемиологии благодарит ректора ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России Ирину Игоревну Шереметьеву за помощь в реализации исследования в виде поддержки гранта ректора.

Поступила 23.11.2025

Принята к печати 14.12.2025

Safronova A.E., Safyanova T.V.

IMPROVING THE PREVENTION OF EMERGENCY SITUATIONS DURING MEDICAL PROCEDURES

Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russia

The purpose of the study. Improving the prevention of emergency situations during medical procedures by implementing programs for the registration and training of medical workers using artificial intelligence.

Materials and methods. Retrospective epidemiological analysis of the incidence of hemocontact infections in the Altai Territory based on forms of federal statistical observation. Retrospective (for 2013–2023) and prospective (for 1 year) analysis of data from emergency logs during medical manipulations in medical organizations of the Altai Territory. Survey of medical workers on the prevention of occupational infection with hemocontact infections. Programming.

Results. An increase in the incidence of hemocontact infections among the population, a low level of medical awareness of these infections as professional, as well as errors in the implementation of the post-exposure prophylaxis algorithm inevitably lead to a increase the risk of infection of healthcare workers during emergency situations and lead to difficulties in establishing a diagnosis of occupational infection. An automated system for recording and accounting of workplace emergencies has been developed. The system for training healthcare workers in occupational infection prevention has been improved using artificial intelligence.

Conclusion. The implementation of the proposed programs in practical health care, using a risk-based approach to assess the factors that determine occupational infection with hemocontact infections, will ensure the timely and complete organization of measures to reduce the identified risks.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, HIV infection, risk-based approach, risk management system

For citation: Safronova A.E., Safyanova T.V. Improving the prevention of emergency situations during medical procedures. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 328–332 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-328-332>

EDN: EACQBA

For correspondence: Tatyana V. Safyanova, MD, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: tvsafyanova@yandex.ru

Information about authors:

Safronova A.E., <https://orcid.org/0009-0002-8306-081X>;

Safyanova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-3293-4265>.

Funding. The development of the programs is carried out with the support of a grant from the rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, project No. 6.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgments. The Department of Epidemiology thanks Irina Igorevna Sheremeteva, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, for her assistance in implementing the study through the support of a rector's grant.

Received 23.11.2025

Accepted 14.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации на гемоконтактные инфекции, как профессиональной болезни у медиков, приходится более 30% всех случаев профессионального инфицирования, вызванного биологическими факторами [1, 2, 3].

Репрезентативность официального учета аварийных ситуаций, связанных с контактом с кровью в медицинских организациях, ставится под сомнение в связи с распространенной практикой сокрытия фактов профессионального травматизма персоналом. Расхождение в показателях возможно в 3 и более раза, что свидетельствует о системной дисфункции системы эпидемиологического надзора. [3].

По официальной информации, в России с 2000 г. было зарегистрировано 6 случаев заражения медперсонала ВИЧ в результате выполнения профессиональных обязанностей (в том числе, 1 случай в 2022 г.) [4, 5, 6, 7].

Проведенный анализ немногочисленных релевантных источников выявляет системный разрыв между официально регистрируемыми и фактическими показателями профессиональной патологии [8, 9, 10].

Недостаточность учета аварийных ситуаций и знаний [10] в области профилактики профессионального инфицирования не обеспечивают своевременность и эффективность принятия управленческих решений в части организации и проведения лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий по профилактике профессиональных заболеваний гемоконтактными инфекциями среди медицинских работников.

На текущий момент эпидемиологический мониторинг фиксирует увеличение числа регистрируемых аварийных ситуаций, связанных с контактом с кровью и другими биологическими жидкостями. Однако существующая система индикации и идентификации всех аварийных случаев является несовершенной (отсутствии унифицированного подхода к выявлению и документированию всего массива данных) [4].

Оптимизация принципов профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди медицинского персонала, является одной из составляющих национальной концепции развития здравоохранения.

Учитывая современное состояние проблемы, в медицинских организациях необходима корректировка некоторых аспектов мероприятий по неспецифической профилактике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование профилактики аварийных си-

туаций при проведении медицинских манипуляций путем внедрения программ для регистрации и обучения медицинских работников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методы исследования:

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости гемоконтактными инфекциями (вирусные гепатиты В и С за 2000-2023 гг., ВИЧ-инфекция за 2013-2023 гг.) в Алтайском крае; ретроспективный (за 2013-2023 гг.) и проспективный (за 1 год) анализ данных журналов учёта аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций в медицинских организациях Алтайского края; анкетирование медицинских работников в Яндекс формах по вопросам профилактики профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями; статистические; программирование (разработка системы диалогового контроля знаний на основе технологии Retrieval Augmented Generation (RAG) с интерфейсом в виде Telegram-бота).

Материалы исследования:

Форма федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и форма федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» за 2013-2023 гг. в Алтайском крае. Журналы учёта аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций и акты о медицинских авариях в учреждении 6 медицинских организаций Алтайского края за 2013-2025 гг.: в ходе анализа насчитывается 143 случая аварийных ситуаций на рабочем месте, из них 45 случаев отражены в Актах. Полуструктурированный авторский опросник (Яндекс форма) для медицинских работников по вопросам профилактики профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями, состоящий из 26 вопросов различной формы (с выбором варианта ответа или предусматривающие ответ свободной форме), проанкетировано 1046 респондентов из Алтайского и Красноярского краёв.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 2000-2023 гг. в АК отмечен рост заболеваемости ХГС в 7,2 раза ($5,3 \pm 0,9^{0/0000}$ в 2000 г. до $38,2 \pm 1,3^{0/0000}$ в 2023 г., $p=0,0083$) и ХГВ в 2,2 раза ($3,5 \pm 0,4^{0/0000}$ в 2000 г. до $7,6 \pm 0,3^{0/0000}$ в 2023 г., $p=0,0065$). По заболеваемости ХГВ АК превышает общероссийские показатели в 2 раза. Доля вирусного гепатита С увеличилась в структуре как острых, так и хронических гепатитов. Наиболь-

шее значение в возрастной структуре заболеваемости вирусными гепатитами вносило взрослое население.

За десятилетний период (2013-2023 гг.) в Алтайском крае был зафиксирован стабильный уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, со среднегодовым темпом прироста 0,5%. Также отмечен значительный (в 4,13 раза) рост выявляемости ВИЧ-инфекции среди мигрирующего населения региона.

Проведенное в рамках исследования анкетирование продемонстрировало исключительно высокий уровень самооценки информированности среди медицинского персонала (99,8%) в вопросах рисков инфицирования гемоконтактными инфекциями (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С) в процессе их профессиональной деятельности. Однако, вопреки столь высокой субъективной оценке собственной осведомленности, 14,2% респондентов сообщили о возникновении в их практике аварийных ситуаций (АС) на рабочем месте. Результаты исследования также указали на наличие системных нарушений в процедуре фиксации подобных инцидентов.

Наиболее частая причина возникновения аварийных ситуаций на рабочем месте, создающие риск заражения гемоконтактными инфекциями, отмечаемая респондентами – спешка при выполнении профессиональных обязанностей (Таблица 1). Почетное третье место занял ответ «надевал колпачок на использованную иглу», что является нарушением нормативных документов.

Установлено, что лишь 71,9% всех случаев были надлежащим образом зарегистрированы в специальном «Журнале учёта аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций». Таким образом, практически каждый третий инцидент (28,1%) остается неучтенным. В качестве обоснования отсутствия регистрации, опрошенные приводили следующие причины: отсутствие информации о самом существовании журнала, трудности с физическим доступом к нему, уверенность в бездействии администрации после регистрации, а также личная небрежность в отношении собственного здоровья, выражаемая в надежде на авось и нежелании придавать событию формальный статус.

Важно отметить, что в 18,8% случаев возникновения АС пострадавшим респонденты применяли неверный алгоритм действий. В частности, 10,3% от этой группы совершали ошибочную манипуляцию с «выдавливанием капли крови».

Анализ шестилетних данных «Журналов учёта аварийных ситуаций при проведении медицинских манипуляций» и «Актов о медицинской аварии в учреждении», предоставленных шестью крупнейшими медучреждениями Алтайского края, демонстрирует незначительное общее число зафиксированных аварийных ситуаций — всего 143 случая. При этом результаты опроса показывают, что как минимум 14,2% медицинских работников (из 1046 респондентов) сталкивались с подобными инцидентами на практике.

При оценке заполнения «Актов о медицинской аварии» особое внимания заслуживает качество проведения постконтактных мероприятий. Несмотря на то, что большинство медработников, столкнувшихся с повреждением кожи контаминированным инструментарием, в целом следуют регламенту, 19,7% допускают нарушения в последовательности этих действий или применяют некорректные методы.

Таблица 1

Причины возникновения аварийных ситуаций на рабочем месте, создающие риск заражения гемоконтактными инфекциями.

Причина	%
торопился при выполнении манипуляции	38,4
выполнял манипуляции в «экстремальных» условиях (на дому, не устойчивая мебель и т.п.)	24
надевал колпачок на использованную иглу	15
при проведении операций/инвазивных процедур сломался или был неправильно подан инструмент	7,5
плохое самочувствие в течение рабочего дня	6,2
столкнулся с беспокойным пациентом	5,5
иные причины	3,4

Кафедра эпидемиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России предлагает в качестве решения описанной проблемы внедрение в практическое здравоохранение двух программ.

Специализированное программное обеспечение разработано для ускорения и упрощения регистрации происшествий на рабочем месте. Оно обеспечивает оперативное взаимодействие с врачом-эпидемиологом, систематизирует данные для заинтересованных лиц и способствует своевременному принятию управленческих решений. Это позволяет повысить эффективность мероприятий по профилактике профессиональных заражений. Данная программа может использоваться в рамках проведения санитарно-эпидемиологического надзора (профессиональные заболевания учитываются органом государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора), проводившим расследование).

Данное программное решение предлагает современный подход к обучению медработников мерам профилактики гемоконтактных инфекций. Платформа реализует прогрессивный дистанционный формат, который не только сокращает время на освоение курса, но и повышает его эффективность благодаря модульной системе с обязательным контролем усвоения каждого блока. Система, в том числе, предназначена для автоматизированного контроля знаний слушателей медицинских курсов в интерактивной диалоговой форме путем ответов на вопросы, сгенерированные на основе предоставленной нормативной документации (СанПиН).

Функционал RAG-ассистента включает в себя прием текстового запроса, семантический поиск наиболее релевантных отрезков текста из векторной базы знаний, формирование промпта для LLM, включающего найденный контекст и оригинальный запрос пользователя, генерацию краткого, точного ответа, основанного исключительно на предоставленном контексте.

Данный формат обучения характеризуется повышенной комфортностью и гибкостью, обеспечивая возможность корректировки учебных программ для различных категорий медработников. Конечной целью является минимизация рисков профессионального инфицирования персонала гемоконтактными инфекциями. Этот ресурс может быть внедрен образовательными учреждениями в систему дополнительного профессионального образования, а также применяться медицинскими организациями для проведения инструктажей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение показателей заболеваемости гемокон-

тактными инфекциями среди населения [1-7], низкий уровень информированности медиков по вопросам данных инфекций [3, 4, 8], как профессиональных, а также ошибки при выполнении алгоритма постконтактной профилактики неизбежно приводят к снижению качества жизни медицинских работников [1, 3, 4, 9] и сложностям с установлением диагноза профессионального инфицирования [8]. Полученные данные схожи с аналогичными у других ученых.

Актуализируется информация о состоянии проблемы профессионального инфицирования медицинских работников [4, 8] (ввиду получения новых данных), которые могут быть использованы для оценки факторов риска и корректировки неспецифических профилактических мероприятий.

Это позволит привлечь внимание к проблеме профессионального инфицирования, а также актуализировать и ускорить процесс обучения сотрудников.

Разработанные технологии позволят сформировать единые базы учета аварийных ситуаций с дальнейшим анализом и информированием целевой аудитории о наиболее актуальной информации для их деятельности, в том числе эффективности лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий. Компьютерные технологии по обучению медицинского персонала позволят обеспечить его упрощенный и гибкий формат.

В области управления риск-ориентированный подход к оценке факторов, определяющих профессиональное инфицирование гемоконтактными инфекциями, обеспечит своевременную и полную организацию мероприятий по снижению выявленных рисков.

Предлагаемые и реализуемые в настоящий момент решения, реализуемые при финансовой поддержке ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, проект № 6 будут способствовать:

1) снижению затраченного времени на регистрацию аварийной ситуации на рабочем месте, более мобильному реагированию госпитального эпидемиолога на случившуюся ситуацию;

2) формированию единой системы учета аварийных ситуаций;

3) формированию единой базы учета аварийных ситуаций;

4) своевременное принятие управленческих решений для индикации и идентификации аварийных ситуаций на рабочем месте, что способствует снижению рисков профессионального инфицирования;

5) упрощенный формат обучения медицинского персонала по профилактике профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Степень соответствия заполняемых документов регламенту остается неудовлетворительной. В ходе проверки установлено, что почти каждый пятый случай (19,7%) фиксации аварийной ситуации сопровождался отступлением от предписанного порядка действий. А количество фиксируемых случаев в учетной документации значительно ниже частоты, отмечаемой при прохождении анонимного анкетирования.

2. Анализ данных проведенного анкетирования показывает противоречие между самооценкой и фактическим уровнем знаний медицинских работников.

Несмотря на субъективно высокую оценку осведомленности в области гемоконтактных инфекций, производственных рисков и постконтактной профилактики, у медицинского персонала выявлен объективно низкий уровень знаний по ключевым вопросам.

3. В связи с несовершенством существующей системы индикации и идентификации аварийных случаев, необходим комплексный подход к усовершенствованию неспецифической профилактики профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями.

4. Предлагаемым решением описанной проблемы является внедрение программы для регистрации аварийных ситуаций на рабочем месте и программы для обучения медицинских работников по вопросам профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями на основе искусственного интеллекта.

Данное решение позволит взглянуть на модель неспецифической профилактики под новым углом, а совершенствование системы будет способствовать повышению информированности, а также систематизации данных и своевременному реагированию при проведении постконтактной профилактики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Якупова Ф.М., Гарипова Р.В., Гилмуллина Ф.С., Созина Ю.М., Загидов М.М. Вирусные гепатиты В и С как профессиональные заболевания. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(4):39-44. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-39-44>
2. Сафьянова Т. В., Сафронова А. Е. Некоторые современные эпидемиологические аспекты гемоконтактных вирусных гепатитов В и С на примере крупного региона. *Медицина*. 2025 13(1): 1-15. DOI: 10.29234/2308-9113-2025-13-1-1-15
3. Локоткова А.И., Булычева И.А., Новикова О.Г., Мамкеев Э.Х., Карпенко Л.Г. Мониторинг аварий с экспозицией крови у медицинских работников республики татарстан. *Практическая медицина*. 2020; 6: 150-154.
4. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Брынза Н.С. Эпидемиологическая безопасность как компонент блока оперативного управления инфоцентра при внедрении бережливого производства в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020; 28; 2: 223-233. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282223-233
5. Подымова А.С., Голубкова А.А., Кукаркина В.А., Сисин Е.И. Риски профессионального заражения ВИЧ. Постконтактная профилактика (на примере Свердловской области). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(3):54-59. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59>
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, 2023.
7. Сафронова А.Е., Сафьянова Т.В., Асманова М.А., Эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции на примере крупного региона. *Санитарный врач*. 2025; 1. DOI:10.33920/med-08-2501-01
8. Якупова Ф.М. Проблемные моменты экспертизы вирусного гепатита С как профессионального заболевания: клинический случай. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; 3 (129).
9. Петрухин Н.Н. Профессиональная заболеваемость медработников в России и за рубежом (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2021;100(8):845-850. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-8-845-850>
10. Сафронова А.Е., Сафьянова Т.В., Тимченко Н.С. Информированность медицинских работников о рисках профессионального инфицирования гемоконтактными инфекциями: результаты анкетирования.

рования. *Якутский медицинский журнал*. 2025;(2):56-60. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.90.12>



REFERENCES

1. Yakupova F.M., Garipova R.V., Gilmullina F.S., Sozinova J.M., Zagidov M.M. Viral hepatitis B and C as occupational diseases. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2022;13(4):39-44. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-39-44> (In Russ.)
2. Safyanova T.V., Safronova A.E. Some modern epidemiological aspects of hemocontact viral hepatitis B and C using the example of a large region. *Meditsina*. 2025 13(1): 1-15. DOI: 10.29234/2308-9113-2025-13-1-1-15 (In Russ.)
3. Lokotkova A.I., Bulychева I.A., Novikova O.G., Mamkeev E.Kh., Karpenko L.G. Monitoring of accidents with blood exposure in medical workers of the republic of tatarstan. *Prakticheskaya meditsina*. 2020; 6: 150-154. (In Russ.)
4. Kurmangulov A.A., Reshetnikova Y.S., Brynza N.S. Epidemiological safety as a component of the operational management unit of the info-center in introduction of lean manufacturing in a medical organization that provides primary health care. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2020; 28; 2: 223-233. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282223-233
5. Podymova A.S., Golubkova A.A., Kukarkina V.A., Sisin E.I. Risks of HIV Infection for Medical Staff. Postexposure Prophylaxis (by the Example of the Sverdlovsk Region). *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2019;18(3):54-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59>
6. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022. State report. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moskva, 2023. (In Russ.)
7. Safronova A.E., Safyanova T.V., Asmanova M.A., Epidemiological aspects of HIV infection on the example of a large region. *Sanitarnyy vrach*. 2025; 1. (In Russ.) DOI:10.33920/med-08-2501-01
8. Yakupova F.M. Problem points of examination of viral hepatitis C as an occupational disease: clinical case. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2023; 3 (129). (In Russ.)
9. Petrukhin N.N. Prevalence of occupational morbidity among healthcare workers in the Russian Federation and abroad (literature review). *Gigiena i sanitariya*. 2021;100(8):845-850. (In Russ.) doi:10.47470/0016-9900-2021-100-8-845-850
10. Safronova A.E., Safyanova T.V., Timchenko N.S. Awareness of healthcare professionals about the risks of occupational infection with hemocontact infections: questionnaire results. *Yakut Medical Journal*. 2025;(2):56-60. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.90.12>



производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

«Коклюш-паракоклюш-РА»

→ Диагностикумы для выявления антител к возбудителям коклюша и паракоклюша в реакции агглютинации

Набор предназначен для выявления и определения титра антител к возбудителям коклюша и паракоклюша в реакции агглютинации (РА):
Диагностикум коклюшный жидкий – взвесь инaktivированных формалином *Bordetella pertussis*, мутностью 20,0±2,0 МОЕ/мл.
Диагностикум паракоклюшный жидкий – взвесь инaktivированных формалином *Bordetella parapertussis*, мутностью 35,5±3,5 МОЕ/мл.

Набор выпускается в 3 вариантах комплектации:

- ✓ "Коклюш-паракоклюш-РА" Комплект № 1:
Диагностикум коклюшный жидкий для реакции агглютинации – 10 флаконов по 5,0 мл.
- ✓ "Коклюш-паракоклюш-РА" Комплект № 2:
Диагностикум паракоклюшный жидкий для реакции агглютинации – 10 флаконов по 5,0 мл.
- ✓ "Коклюш-паракоклюш-РА" Комплект № 3:
Диагностикум коклюшный жидкий для реакции агглютинации – 5 флаконов по 5,0 мл.
Диагностикум паракоклюшный жидкий для реакции агглютинации – 5 флаконов по 5,0 мл.

Комплекты №№ 1 и 2 рассчитаны на проведение 40 исследований. Комплект № 3 рассчитан на проведение 20 исследований.

Анализ для выявления и определения титра антител к возбудителям коклюша и паракоклюша проводят в одной постановке



www.ekolab.ru

142530, Российская Федерация, Московская область,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
тел: 8-800-333-33-47
e-mail: ekolab-sbyt@mail.ru

ЭКОМУЦИЛ
ЭКОЛАБ

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

Восстанавливает регулярный стул
Очищает кишечник

- Обеспечивает мягкое и комфортное освобождение кишечника
- Восстанавливает регулярный стул
- Нормализует микрофлору кишечника
- Выводит токсины и канцерогены
- Не вызывает побочных эффектов и привыкания



доступно
на маркетплейсах



Распространяется в РФ
Биологически активная добавка. Не является лекарственным средством.



ЭКОлаб

производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ



Высокая специфичность
Не дают перекрестных реакций

Сыворотки получены
на базе собственного
вивария

Удобное применение
Сухие и жидкие формы

Быстрый результат:
через 2-3 минуты

Сыворотки диагностические сальмонеллезные

125 наименований

Сыворотки диагностические эшерихиозные

107 наименований

Сыворотки диагностические шигеллезные

49 наименований

Сыворотки диагностические менингококковые

9 наименований

- ✓ Все комплекты иммунных сывороток получены на базе имеющегося у предприятия вивария
- ✓ Контроль качества продукции осуществляется с помощью собственного музея патогенных микроорганизмов
- ✓ Все сыворотки имеют РУ РЗН



г. Электрогорск
ул. Буденного, д. 1

ekolab.ru

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

МИКРОБИОЛОГИЯ



https://elibrary.ru/nuhjzh

© ГАДЖИЕВ И.М., ГАДЖИЕВА И.А., 2025

Гаджиев И.М., Гаджиева И.А.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *BRUCELLA* С ФАГОЦИТАМИ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА: СТРАТЕГИИ УКЛОНЕНИЯ И ПЕРСИСТЕНЦИИ (обзор)

Научно-исследовательский ветеринарный институт Министерства сельского хозяйства Азербайджанской Республики, AZ1029, Баку, Азербайджан

Бруцеллёз, хроническая зоонозная инфекция, остается глобальной проблемой здравоохранения с ярко выраженной эпидемиологической неоднородностью. Несмотря на глобальное распространение, основное бремя болезни ложится на регионы Ближнего Востока, Центральной Азии, Средиземноморья и Африки, где сохраняется стабильно высокий, а в некоторых странах (таких как Иран, Кыргызстан и Азербайджан) – экстремально высокий уровень заболеваемости, превышающий 100 случаев на 100 000 населения в год. Классические оценки ежегодной заболеваемости (~500 000 случаев) считаются существенно заниженными; по современным данным, реальное число новых случаев может достигать 1,6–2,1 миллиона и даже более, что подчеркивает масштаб эпидемиологической недооценки и недостаточность контроля. Основная проблема контроля над инфекцией обусловлена уникальной способностью возбудителя противостоять иммунному ответу, что и определяет его персистенцию и хроническое течение болезни. Широкое распространение и значительный медико-социальный ущерб, связанные с бруцеллёзом, обусловили большой интерес научного сообщества к изучению его иммунопатогенеза. Однако значительная часть полученных данных представлена в контексте фундаментальной науки и требует адаптации для решения прикладных задач эпидемиологов и инфекционистов, работающих в эндемичных очагах.

*Настоящий обзор, открывающий цикл статей, предлагает сфокусированный анализ современных данных о критическом начальном этапе инфекции. В центре внимания – стратегии противодействия *Brucella* ключевым эффекторным клеткам врождённого иммунитета: макрофагам, нейтрофилам и дендритным клеткам. Детальному разбору подвергаются механизмы, с помощью которых патоген нейтрализует их бактерицидный потенциал, формируя основу для персистенции и хронизации. На основании проведенного анализа можно утверждать, что хронизация бруцеллёза представляет собой результат не сбой иммунного ответа, а его активного и поэтапного перепрограммирования патогеном, инициируемого на уровне врожденного иммунитета. Понимание этих механизмов имеет ключевое значение для разработки новых стратегий диагностики, контроля и профилактики инфекции в условиях ее устойчивой циркуляции.*

Ключевые слова: бруцеллёз; *Brucella*; эпидемиология; врожденный иммунитет; макрофаги; нейтрофилы; дендритные клетки; патогенез; персистенция; обзор

Для цитирования: Гаджиев И.М., Гаджиева И.А. Взаимодействие *Brucella* с фагоцитами врождённого иммунитета: стратегии уклонения и персистенции (обзор). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 333-342.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-333-342>

EDN: NUHJZH

Для корреспонденции: Гаджиев Ильтифат Музаффар оглу, кандидат ветеринарных наук, доцент, заместитель директора Научно-исследовательского ветеринарного института Министерства сельского хозяйства Азербайджанской Республики, AZ1029, г. Баку, р-н Низами, пос. Бильгя Шор, ул. 8-й Кондалан, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Финансирование. Работа над статьей выполнена при поддержке АО «Эколаб».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность академику РАСХН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Александру Семёновичу Донченко за неоценимый вклад в формирование научного мировоззрения и неизменное внимание к работе.

Выражаем глубокую благодарность доктору биологических наук Мехтиеву Арифу Алиовсад оглы за ценные консультации и экспертный анализ при подготовке данной статьи.

Поступила 10.10.2025

Принята к печати 01.12.2025

Gadzhiev I.M., Gadzhieva I.A.

INTERACTION OF *BRUCELLA* WITH PHAGOCYTES OF INNATE IMMUNITY: EVASION STRATEGIES AND PERSISTENCE (review)

Veterinary Research Institute of the Ministry of Agriculture of the Republic of Azerbaijan, AZ1029, Baku, Azerbaijan

Brucellosis, a chronic zoonotic infection, remains a global public health problem with distinct epidemiological heterogeneity. Despite its worldwide distribution, the main burden of the disease falls on the regions of the Middle East, Central Asia, the Mediterranean, and Africa, where persistently high, and in some countries (such as Iran, Kyrgyzstan, and Azerbaijan), extremely high incidence rates exceeding 100 cases per 100,000 population per year are maintained. Classical estimates of annual incidence (~500,000 cases) are considered significantly underestimated; according to modern data, the actual number of new cases may reach 1.6–2.1 million or even more, highlighting the scale of epidemiological underreporting and insufficient control.

The main difficulty in combating the infection lies in the pathogen's unique ability to subvert the immune response, which underlies its persistence and the chronic course of the disease. The wide distribution and significant medical and social damage associated

with brucellosis have generated considerable interest in the scientific community in studying its immunopathogenesis. However, a significant portion of the obtained data is presented in the context of fundamental science and requires adaptation for solving applied tasks by epidemiologists and infectious disease specialists working in endemic foci.

This review, which inaugurates a series of articles, offers a focused analysis of modern data on the critical initial stage of infection. The analysis centers on *Brucella*'s strategies to counteract key effector cells of innate immunity: macrophages, neutrophils, and dendritic cells. A detailed examination is devoted to the mechanisms by which the pathogen neutralizes their bactericidal potential, forming the basis for persistence and chronicity. The conducted analysis allows us to assert that the chronicity of brucellosis results not from a failure of the immune response, but from its active and step-by-step reprogramming by the pathogen, initiated at the level of innate immunity. Understanding these mechanisms is crucial for developing new strategies for diagnosis, control, and prevention of the infection under conditions of its sustained circulation.

Key words: brucellosis; *Brucella*; epidemiology; innate immunity; macrophages; neutrophils; dendritic cells; pathogenesis; persistence; review

For citation: Gadzhiev I.M., Gadzhieva I.A. Interaction of *Brucella* with Phagocytes of Innate Immunity: Evasion Strategies and Persistence (review). *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases). 2025; 30; 4:333-342 (in Rus.). DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-333-342>
EDN: NUHJZH

For correspondence: Ilifat M. Gadzhiev, Cand. Vet. Sci., Associate Professor, Deputy Director of the Veterinary Scientific-Research Institute of the Ministry of Agriculture of the Republic of Azerbaijan, AZ1029, Baku, Nizami district, Bilgah Shor settlement, 8th Kondalan street, Azerbaijan, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Information about authors:

Gadzhiev I.M., <http://orcid.org/0009-0000-9322-0405>;

Gadzhieva I.A., <http://orcid.org/0009-0000-9675-2212>.

Funding. The work on this article was supported by JSC Ekolab.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgements. The authors express their deep gratitude to Alexander Semyonovich Donskoy, Academician of the Russian Academy of Agricultural Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, for his invaluable contribution to the formation of the author's scientific worldview and his unwavering attention to this work.

We express our deep gratitude to Dr. Arif A. Mekhtiev, Doctor of Biological Sciences, for his valuable consultations and expert analysis during the preparation of this article.

Received 10.10.2025

Accepted 01.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Бруцеллёз является широко распространённым во всём мире зоонозным заболеванием, вызываемым грамотрицательными бактериями рода *Brucella* [1, 2]. Наиболее значимыми для человека патогенами этого рода являются *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* и *B. canis*. Бруцеллы представляют собой облигатных внутриклеточных паразитов, чей жизненный цикл и репликация неразрывно связаны с пребыванием внутри специализированных вакуолей клеток макроорганизма [1, 2]. Хотя способность бруцелл к культивированию на обогащённых искусственных средах иногда приводит к их ошибочному определению в литературе как факультативных внутриклеточных паразитов [3], в природных условиях они проявляют все характеристики облигатных паразитов, не способных к длительному существованию и активному размножению вне клеток хозяина [4]. Таким образом, основная стратегия выживания бруцелл заключается в использовании внутриклеточной ниши для репликации и последующего заражения новых клеток.

Клиническое течение бруцеллёза варьирует от острого и подострого до хронического. Для болезни характерна чрезвычайно разнообразная клиническая картина, включающая лихорадку, артралгии, потливость и утомляемость, причём симптомы часто различаются между острой фазой и хронической формой заболевания. Несмотря на низкий уровень смертности, эта инфекция опасна своими долгосрочными последствиями, включая хронические осложнения и инвалидность, что делает её серьёзной проблемой для общественного здоровья [2].

Эпидемиологическая картина бруцеллёза харак-

теризуется значительной недооценкой. Классические данные Pappas et al. (2006) [5], указывавшие на ~500 000 случаев заражения людей в год, в настоящее время считаются существенно заниженными. Более поздние исследования рисуют иную картину: по оценкам Laine et al. (2023) [6], реальная заболеваемость может достигать 1,6–2,1 миллиона случаев в год, а некоторые авторы, такие как Hull и Schumaker (2018) [7], высказывают ещё более пессимистичные прогнозы – от 5 до 12,5 миллионов новых случаев ежегодно.

Наиболее тяжелое бремя болезни ложится на регионы с ограниченными ресурсами, включая Средиземноморье [8], Ближний Восток [9], Центральную Азию [10] и ряд стран Африки [11]. К числу эндемичных стран с экстремально высокими показателями заболеваемости (превышающими 100 случаев на 100 000 населения в год) относятся Иран [12], Кыргызстан [13] и Азербайджан [14].

Таким образом, формирование полного представления о глобальном распространении бруцеллёза остаётся серьёзной проблемой. Ключевым препятствием служит неполнота и нерепрезентативность данных, на что указывает Laine C. G. (2022) [15], подчёркивая повсеместную нехватку информации, затрудняющую понимание истинных масштабов заболевания.

Наряду с эпидемиологическими сложностями, ключевой проблемой в контроле бруцеллёза остаётся низкая информированность населения о мерах профилактики. Исследование Zhang N. et al. (2019) [16] демонстрирует, что уровень осведомлённости среди работников животноводства, групп самого высокого риска, остаётся недостаточным. Хотя около 50% респондентов знакомы

с существованием бруцеллёза, их знания о его зоонозной природе, путях передачи и клинических проявлениях носят поверхностный характер. Проблема наиболее остро стоит в странах Азии и Африки, где основным источником информации служит неформальное общение, в то время как роль официальных каналов (ветеринарных и медицинских служб) и СМИ в распространении достоверных сведений остаётся минимальной [16]. Эта ситуация создаёт существенное препятствие для эффективного контроля инфекции.

Вторым фундаментальным вызовом являются проблемы в понимании самого патогенеза. Несмотря на значительное количество исследований, многогранность взаимодействия *Brucella* с организмом хозяина, включающая механизмы хронизации и сложные стратегии уклонения от иммунного ответа, остаётся до конца не изученной. Именно неполное понимание этих фундаментальных процессов, инициирующихся на уровне клеток врождённого иммунитета, тормозит разработку более эффективных средств контроля и профилактики заболевания.

Таким образом, настоящий обзор направлен на комплексный анализ и структурирование современных данных, касающихся ключевого этапа развития инфекции – взаимодействия *Brucella* с фагоцитами врождённого иммунитета. Основное внимание уделяется стратегиям, с помощью которых патоген нарушает функции нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток. Целью является создание целостной картины, которая будет полезна не только специалистам-иммунологам, но и практикующим врачам-инфекционистам, эпидемиологам и ветеринарным врачам, сталкивающимся с бруцеллёзом в своей работе. Представленный синтез механизмов персистенции возбудителя может послужить основой для разработки новых подходов к диагностике и контролю этого заболевания.

2. Методы поиска и анализа литературы.

Для проведения обзора литературы был проведен поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и КиберЛенинка за период с 1990 по 2025 год. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации на английском и русском языках: «*Brucella*», «бруцеллез», «врожденный иммунитет», «макрофаги», «нейтрофилы», «дендритные клетки», «патогенез». Критерии отбора публикаций включали оригинальные исследования и обзоры, посвященные взаимодействию *Brucella* с клетками врожденного иммунитета. Из рассмотрения были исключены статьи, не прошедшие рецензирование, а также публикации на других языках, кроме английского и русского.

3. Иммунопатогенез бруцеллёза: современные представления

Бактерии рода *Brucella* обладают выраженным тропизмом к ключевым клеткам врождённого иммунитета – нейтрофилам, макрофагам и дендритным клеткам, а также к эпителию слизистых оболочек (конъюнктивы, желудочно-кишечного и респираторного тракта) и репродуктивного тракта [17]. Этот тропизм определяет клиническую картину инфекции. У жвачных животных он приводит к преимущественному поражению плаценты, эндометрия и молочной железы, вызывая аборт и выделение возбудителя с молоком. У человека аналогичное пристрастие возбудителя к фагоцитарным

клеткам (макрофаги, моноциты), паренхиматозным органам (печень, селезёнка) и синовиальным оболочкам суставов обуславливает развитие гранулематозного воспаления и хроническое течение болезни [18].

4. Проникновение *Brucella* в организм и преодоление барьеров врождённого иммунитета

4.1. Основные пути заражения человека включают пероральный (через контаминированные продукты животного происхождения [19]) и перкутанный (при проникновении через микротравмы кожи во время контакта с инфицированными животными или их биологическим материалом [20]). Аэрогенный путь инфицирования реализуется при вдыхании контаминированной аэрозоли в условиях животноводческих хозяйств или лабораторий [21, 22]. Среди редких путей передачи особое значение имеет трансплацентарное заражение, которое у человека может приводить к самопроизвольному аборту, хотя встречается относительно нечасто [23]. У жвачных животных этот путь реализуется значительно чаще и является ключевым звеном в поддержании эпизоотической цепи [24]. К другим редким механизмам передачи относятся лактационный (через грудное молоко [25]), парентеральный (при гемотрансфузиях или трансплантации органов) и конъюнктивальный. В медицинской литературе зафиксированы единичные случаи полового пути передачи [23, 26].

4.2. Факторы вирулентности и стратегия уклонения от врождённого иммунитета

Способность *Brucella* уклоняться от врождённого иммунитета и устанавливать хроническую инфекцию является результатом координированного действия ряда высокоспециализированных молекулярных систем. Эволюционная стратегия патогена заключается в минимальной иммуностимуляции на начальном этапе, что обеспечивается следующими ключевыми факторами вирулентности:

- **Липополисахарид (LPS)** – основной компонент внешней мембраны. Его структурные модификации минимизируют распознавание рецепторами иммунной системы, ослабляя инициацию иммунного ответа [27].

- **Система секреции IV типа (T4SS)** – мультибелковый комплекс, функционирующий как молекулярный «шприц» для трансплокации эффекторных белков в цитоплазму клетки-хозяина. Эти эффекторы подавляют иммунные реакции и ремоделируют внутриклеточную среду для репликации патогена [28].

- **Двухкомпонентная система BvrR/BvrS** – ключевой регулятор экспрессии генов вирулентности, обеспечивающий контроль за адаптацией к внутриклеточным условиям [29].

- **Белки внешней мембраны (OMPs)** участвуют в адгезии, транспорте веществ и иммуномодуляции [30].

- **Пролинрацемеза А (PrpA)** – фермент, модифицирующий пептидогликан клеточной стенки, что повышает устойчивость к лизоциму. Индуцирует экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10, подавляя иммунный ответ, а также модулирует апоптоз иммунных клеток [27, 31].

- **Белок Vtp1/TspB** – эффекторный белок, взаимодействующий с эндоплазматическим ретикуломом макрофагов. Подавляет апоптоз зараженных клеток и ингибирует созревание дендритных клеток, обеспечивая персистенцию возбудителя [32].

Совокупное действие этих механизмов обеспечива-ет внутриклеточное выживание *Brucella* и создаёт ус-ловия для персистенции инфекции.

4.3. Преодоление кишечного эпителиального барьера

Ключевым этапом реализации патогенного потен-циала *Brucella* является преодоление эпителиальных барьеров, что наиболее подробно изучено на примере основного пути заражения – перорального.

Пероральное внедрение – основной путь инфици-рования. Ротовая полость и кишечник становятся пер-выми точками контакта, где *Brucella* сталкивается с за-щитными механизмами мукозально-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT).

4.3.1. Реакция эпителия и стратегия уклонения патогена

Эпителиальные клетки кишечника экспрессируют Toll-подобные рецепторы (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9), распознающие молекулярные паттерны *Brucella* (PAMPs) и инициирующие выработку противомикроб-ных пептидов и цитокинов [33]. Однако патоген эффек-тивно противодействует этой реакции. Ключевую роль играет модифицированный липополисахарид (LPS), слабо активирующий TLR4, а также эффекторные бел-ки системы секреции типа IV (T4SS), целенаправленно подавляющие внутриклеточные сигнальные пути (NF-κB). Это позволяет бактерии минимизировать распоз-навание и проникнуть вглубь ткани, не вызывая мощ-ного защитного воспаления.

4.3.2. Основной путь инвазии: транцитоз через М-клетки

Основным путем проникновения служит транци-тоз через специализированные М-клетки фолликул-ассоциированного эпителия (FAE) Пейеровых бляшек. Их особенности (микроскладки, высокий эндоцитар-ный потенциал) изначально облегчают транцитоз па-тогенов. *Brucella* с помощью системы T4SS активно стимулирует собственный захват: эффекторные белки модулируют цитоскелет клетки-хозяина и подавляют провоспалительные реакции, обеспечивая эффектив-ное уклонение [34].

4.3.3. Альтернативные пути проникновения

Патоген также способен преодолевать барьер через энтероциты путем T4SS-опосредованного эндоцитоза (трансцеллюлярный путь) или нарушения целостности плотных контактов (парацеллюлярный путь) [35].

4.4. Взаимодействие с фагоцитами: от клеточно-го уклонения к системной иммуносупрессии

После успешного преодоления эпителиального ба-рьера и проникновения в подлежащую лимфоидную ткань (GALT) *Brucella* взаимодействует с резидент-ными фагоцитами (нейтрофилами, макрофагами, ден-дритными клетками). Хотя большая часть бактерий уничтожается в первые 4–8 часов, субпопуляция избе-гает гибели [36], что знаменует собой следующий кри-тический этап установления инфекции.

4.4.1. Первичное взаимодействие с клетками врождённого иммунитета

Критическим этапом, определяющим исход infec-ции, является первоначальный контакт проникшего патогена с клетками врождённого иммунитета. Первы-ми на его пути оказываются нейтрофилы, дендритные клетки и макрофаги. Именно успешное преодоление их

бактерицидных систем открывает *Brucella* путь к си-стемной диссеминации и хронизации.

4.4.2. Стратегия внутриклеточного выживания в фагоцитах

Brucella демонстрирует уникальную способность к персистенции внутри фагоцитов, активно уклоняясь от механизмов уничтожения. Используя эффекторные белки T4SS, бактерия модулирует судьбу фагосомы: предотвращает её слияние с лизосомой и инициирует ремоделирование мембраны. Это приводит к форми-рованию специализированного внутриклеточного ком-партмента. Как было продемонстрировано методами 3D-микроскопии, данная вакуоль является производ-ным эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и сохра-няет с ним структурную непрерывность [37]. Эта ва-куоль, ассоциированная с ЭПР (Er-*Brucella* containing vacuole, eBCV), служит защищённой репликационной нишей, обеспечивая долговременное выживание пато-гена.

4.4.3. Формирование системной иммуносупрессии

Долговременная персистенция *Brucella* обеспечива-ется не только на клеточном, но и на системном уров-не. Ключевую роль в этом играет модифицированный липополисахарид (LPS) с низкой иммуногенностью, который уклоняется от эффективного распознавания через TLR4. В результате подавляется выработка клю-чевых провоспалительных цитокинов – TNF-α и IL-12 – критически необходимых для активации макрофагов и формирования адекватного Th1-опосредованного им-мунного ответа [38, 39]. Таким образом, перепрограм-мируя функцию фагоцитов, патоген создаёт условия для системной иммуносупрессии, лежащей в основе хронизации бруцеллёза.

5. Роль нейтрофилов при бруцеллёзе: от защиты к иммуносупрессии

5.1. Нейтрофилы – ключевые игроки первой ли-нии защиты

Нейтрофилы, наряду с дендритными клетками, первыми вступают в контакт с проникшей *Brucella*. Современные данные кардинально пересматривают традиционное представление об этих клетках как об эффекторах, ответственных исключительно за фаго-цитоз внеклеточных патогенов [40, 41]. Сегодня ней-трофилы рассматриваются как многофункциональные регуляторы иммунитета, чей репертуар включает син-тез широкого спектра цитокинов, формирование ней-трофильных внеклеточных ловушек (NETs) и сложные взаимодействия с другими иммунными клетками [41, 42]. Именно этим многогранным потенциалом, в част-ности способностью модулировать функцию антиген-презентирующих клеток [43], обусловлена их ключевая роль в исходе инфекции.

5.2. Привлечение и активация нейтрофилов в очаг инфекции

Нейтрофилы, как самые многочисленные лейкоци-ты, первыми массово рекрутируются в очаг воспалие-ния. Этот процесс представляет собой строго регули-руемый каскад: резидентные иммунные клетки (макро-фаги, тучные клетки) выделяют хемокины и цитокины, которые стимулируют эндотелий сосудов к экспрессии адгезивных молекул, обеспечивая точную миграцию нейтрофилов из кровотока к месту инфекции [44].

5.3. Бактерицидный арсенал нейтрофилов и

стратегии его подавления *Brucella*

Основная функция нейтрофилов – быстрая элиминация патогенов посредством мощного антимикробного арсенала. Этот арсенал включает фагоцитоз, дегрануляцию (высвобождение антимикробных пептидов и протеаз), генерацию активных форм кислорода (АФК, оксидативный взрыв), индукцию нитрозативного стресса (реактивные формы азота, РФА) и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) – структур, состоящих из ДНК-нитей и антимикробных белков, которые обезвреживают и разрушают патогены [45, 42].

Однако *Brucella* выработала комплекс стратегий для целенаправленного подавления каждого из этих механизмов. Ключевую роль играет её модифицированный липополисахарид (LPS) [33, 38, 39]. Хотя он распознается TLR4 и обеспечивает фагоцитоз, его низкая иммуногенность не запускает мощный провоспалительный ответ. Более того, *Brucella* индуцирует экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1), что подавляет сборку NADPH-оксидазы и ингибирует оксидативный взрыв [46]. Попав внутрь клетки, патоген ремоделирует фагосому в специализированную вакуоль (BCV), избегая слияния с лизосомами и тем самым защищаясь от воздействия содержимого гранул [47]. Помимо этого, *Brucella* демонстрирует устойчивость к активным формам кислорода (АФК) благодаря детоксицирующим ферментам и мощной антиоксидантной системе, регулируемой фактором OxyR [48].

5.4. Стратегия «троянского коня»: использование апоптоза для распространения

Выжив внутри нейтрофила, *Brucella* не просто пассивно сохраняется, а активно меняет судьбу клетки-хозяина, индуцируя запрограммированную гибель по апоптотическому пути через активацию каспаз, включая эффекторную каспазу-3 [49]. Ключевым следствием этого процесса является экстернализация фосфатидилсерина – «сигнала съешь меня» – на поверхности нейтрофила. Это обеспечивает невоспалительный фагоцитоз инфицированных апоптотических клеток макрофагами. Таким образом, патоген использует нейтрофил в качестве «троянского коня» для безопасного проникновения в свою основную репликационную нишу – макрофаг, где демонстрирует более высокую выживаемость [50]. Массовый апоптоз инфицированных нейтрофилов одновременно ослабляет первичный иммунный барьер, облегчая системную диссеминацию возбудителя [51].

5.5. Парадоксальная роль: нейтрофилы как супрессоры Th1-иммунитета

Наиболее парадоксальным аспектом взаимодействия является способность *Brucella* превращать нейтрофилы из эффекторов защиты в активных супрессоров адаптивного иммунитета. Ключевым механизмом служит индуцированная патогеном экспрессия на поверхности нейтрофилов иммуоингибиторной молекулы PD-L1. Связываясь с рецептором PD-1 на Т-хелперах 1 типа (Th1), PD-L1 подавляет их активацию и функцию, тем самым угнетая ключевое звено защиты против внутриклеточных патогенов [52].

Убедительным доказательством этой супрессорной роли служат эксперименты, показавшие, что искусственная нейтропения при заражении *B. abortus* не усугубляет, а, напротив, улучшает контроль над инфек-

цией. Это сопровождается усилением Th1-ответа (повышение продукции IFN- γ и IL-12) [53]. Данный факт прямо указывает на то, что присутствие нейтрофилов в контексте бруцеллезной инфекции активно подавляет развитие защитного иммунитета.

5.6. Нарушение иммунорегуляторной функции нейтрофилов

Brucella не только индуцирует супрессорные функции нейтрофилов, но и активно подавляет их естественный иммунорегуляторный потенциал. В норме нейтрофилы критически важны для активации адаптивного иммунитета, взаимодействуя с дендритными клетками (ДК), Т- и В-лимфоцитами [54, 40]. Однако *Brucella* нарушает эти процессы, блокируя способность нейтрофилов выступать в качестве антиген-презентирующих клеток, секретировать ключевые стимулирующие цитокины и формировать стабильные конъюгаты с лимфоцитами. Таким образом, патоген не просто уклоняется от нейтрофилов, а целенаправленно дезактивирует их как звено связи между врожденным и адаптивным иммунитетом.

5.7. Заключение: Двойственная и парадоксальная роль нейтрофилов

Роль нейтрофилов при бруцеллёзе оказывается парадоксальной: из эффекторов врождённого иммунитета они трансформируются в основной инструмент патогена. Этот инструмент обеспечивает его выживание, распространение по механизму «троянского коня» и активную супрессию Th1-иммунитета. Создав мощный иммуносупрессивный фон и получив доступ к макрофагам, *Brucella* решает следующую критическую задачу – блокирование инициации специфического адаптивного иммунного ответа. Решение этой задачи напрямую связано со способностью патогена нарушать функцию дендритных клеток – ключевых антиген-презентирующих клеток, от которых зависит активация Т-лимфоцитов.

6. Роль дендритных клеток в иммунопатогенезе бруцеллёза

6.1. Дендритные клетки как ключевая мишень для иммуносупрессии

Дендритные клетки (ДК), являясь ключевым связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, с самого начала становятся одной из главных мишеней *Brucella* [55, 56]. В норме переход ДК из незрелого состояния (с высокой фагоцитарной активностью) в зрелое (с высокой экспрессией МНС II и ко-стимулирующих молекул CD80/CD86) происходит при активации через паттерн-распознающие рецепторы (PRR), такие как TLR2/TLR4, связывающие липополисахарид бруцелл [57, 59]. Именно эта отложенная система инициации иммунного ответа становится главной мишенью для целенаправленных манипуляций патогена.

6.2. Молекулярные механизмы подавления функции дендритных клеток

Ключевым инструментом вмешательства служат эффекторные белки, в частности BtpB, секретируемые системой типа IV (T4SS). Проникая в цитоплазму ДК, BtpB избирательно ингибирует сигнальные пути NF- κ B и MAPK, что блокирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов (IL-12, TNF- α), подавляет экспрессию МНС II и снижает уровень ко-стимулирующих молекул [63]. В результате нарушает-

ся процессинг и презентация антигена, что препятствует праймингу Т-лимфоцитов.

6.3. Подавление цитотоксического иммунного ответа

Наиболее разрушительные последствия имеет подавление субпопуляции классических ДК 1-го типа (сDC1), играющих центральную роль в индукции цитотоксического ответа. Исследование Papadopoulos A. et al. (2016) показало, что *Brucella* не только преимущественно инфицирует сDC1, но и целенаправленно подавляет в них продукцию IL-12 – ключевого цитокина, необходимого для прайминга наивных CD8⁺ Т-лимфоцитов и их дифференцировки в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) [60]. Блокирование этого механизма, в норме обеспечивающего элиминацию внутриклеточных патогенов, является одним из ведущих факторов хронизации.

6.4. Дендритные клетки как репликационная ниша

Парадоксально, но дендритные клетки служат для *Brucella* не только мишенью для супрессии, но и уникальной репликационной нишей. Работа E. Billard et al. (2007) демонстрирует, что бруцеллы способны активно реплицироваться в ДК, причём зачастую более эффективно, чем в макрофагах, обладающих более мощным антимикробным арсеналом [64]. Этот факт принципиально меняет представление о механизмах персистенции, указывая на ДК как на защищённый резервуар для распространения инфекции.

6.5. Двойственная стратегия взаимодействия

Таким образом, стратегия *Brucella* в отношении дендритных клеток носит двойной и системный характер: патоген целенаправленно подавляет их иммуностимулирующую функцию, блокируя инициацию адаптивного иммунитета, и одновременно использует их как безопасную среду для собственного размножения и длительного выживания в организме хозяина.

7. Макрофаги как репликативная ниша и резервуар персистенции *Brucella*

7.1. Макрофаги – основная репликативная ниша патогена

Хотя *Brucella* способна проникать в нейтрофилы и дендритные клетки, именно макрофаги служат её основной репликативной нишей и резервуаром для долгосрочной персистенции [33]. Нейтрофилы используются для временного уклонения и распространения по механизму «тroyанского коня» [50], а дендритные клетки – для подавления инициации адаптивного иммунитета [32, 63]. В отличие от них, макрофаги, будучи профессиональными фагоцитами с мощным бактерицидным арсеналом [36], предоставляют патогену уникальную возможность, преодолев защитные механизмы, превратить их в защищённую среду обитания [33, 36, 47].

7.2. Стратегия внутриклеточной персистенции

Стратегия персистенции основана на избирательном выживании критической субпопуляции бактерий. На первом этапе большая часть фагоцитированных бруцелл уничтожается в фаголизосомах [36, 48]. Однако небольшая субпопуляция, используя систему секреции IV типа (T4SS), инициирует репрограммирование внутриклеточного трафика, блокируя созревание фagosомы и направляя её к эндоплазматическому ретикулуму (ЭПР) [28, 34, 47]. Ключевым итогом этого процесса является формирование специализирован-

ной репликационной вакуоли, ассоциированной с ЭПР (rBCV), которая служит идеальным «инкубатором» для размножения патогена [37]. Эта стратегия позволяет минимизировать экспозицию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) на критическом начальном этапе, обеспечивая долгосрочное резидентство [33, 51].

7.3. Фазы внутриклеточного цикла *Brucella* в макрофагах

7.3.1. Фаза проникновения и уклонения

Проникновение в макрофаг – основную нишу персистенции, может быть связано с липидными рафтами – микродоменами клеточной мембраны, обогащенными холестерином и сфинголипидами, которые служат платформами для рецепторов и регуляции фагоцитоза [47, 66]. Это инициирует формирование ранней бруцелла-содержащей вакуоли (eBCV). Её кислый pH служит ключевым сигналом для индукции генов T4SS – системы, необходимой для дальнейшего выживания [67]. Эффекторный белок, доставляемый T4SS, "перехватывают управление" транспортной системой клетки, направляя вакуоли (BCV) к эндоплазматическому ретикулуму (ЭПР), а не к лизосомам, создавая безопасную среду для долговременного скрывания [70]. Существует гипотеза, что эффекторный белок BtpB, нарушающий сигнальные пути NF-κB и MAPK [68], может модулировать функцию липидных рафтов, способствуя более эффективному поглощению и подавлению начальной провоспалительной реакции.

Таким образом, начальный этап инфекции может быть суммирован следующим образом:

Событие: Поглощение *Brucella* макрофагом, ассоциированное с липидными рафтами, и формирование eBCV.

Результат: Создание защищенной вакуоли, путь созревания которой перепрограммирован.

Ключевой механизм: Активация системы секреции IV типа (T4SS) в ответ на кислый pH eBCV и доставка эффекторных белков, которые перенаправляют вакуоль к ЭПР и подавляют провоспалительный ответ, предотвращая слияние с лизосомами.

7.3.2. Фаза репликации

Выжившие бактерии с помощью T4SS кардинально меняют судьбу вакуоли. Вместо слияния с лизосомами она превращается в специализированную нишу, ассоциированную с эндоплазматическим ретикулумом (ЭПР) – rBCV [70, 33, 37]. Новая вакуоль приобретает маркеры ЭПР (калретикулин, кальнексин) [37] и становится защищённым «инкубатором», пригодным для активного размножения возбудителя. Для поддержания жизнедеятельности бруцелла также перестраивает метаболизм макрофага, перенаправляя питательные вещества, такие как глутамин, в свою пользу [71].

Таким образом, ключевые преобразования в этой фазе можно систематизировать следующим образом:

Событие: T4SS-опосредованное ремоделирование eBCV и её слияние с мембранами ЭПР.

Результат: Формирование специализированной репликационной вакуоли (rBCV), ассоциированной с ЭПР.

Ключевой механизм: Создание защищенной ниши, которая не только изолирует патоген от бактерицидных систем клетки, но и активно обеспечивает его ресурсами для репликации за счет перепрограммирования

метаболизма клетки-хозяина.

7.3.3. Фаза распространения

После размножения бруцелла инициирует выход из клетки, избирательно используя начальные этапы аутофагии, не доводя её до завершения [47]. Это позволяет бактерии повторно выйти в межклеточное пространство, не будучи уничтоженной. Формирование abortивной вакуоли (aBCV) является ключевым для распространения инфекции [1]. Примечательно, что на этом этапе вакуоль aBCV вновь становится положительной по маркеру LAMP1 (лизосомально-ассоциированный мембранный белок-1, основной маркер мембраны лизосом) [1], что означает намеренное возвращение в лизосомальный путь. Эта финальная манипуляция позволяет патогену безопасно покинуть клетку-хозяина, минимизируя распознавание иммунной системой. Ключевой момент заключается в том, что *Brucella* индуцирует лишь частичное слияние с лизосомами, используя их не для деградации, а в качестве "транспортного коридора" для выхода [1, 47]. Эта способность не только завершать цикл репликации, но и умело использовать и перенаправлять клеточные механизмы, подчеркивает уникальность стратегии персистенции *Brucella*.

Таким образом, завершающую фазу внутриклеточного цикла *Brucella* можно представить следующим образом:

Событие: T4SS-опосредованная индукция abortивной аутофагии репликационной вакуоли (rBCV).

Результат: Формирование аутфагосомоподобной вакуоли (aBCV) и последующий выход бактерий в межклеточное пространство.

Ключевой механизм: Целенаправленное, но незавершенное вовлечение вакуоли в путь аутофагии-лизосомального слияния, что создаёт безопасный "транспортный коридор" для диссеминации инфекции без гибели патогена.

7.4. Перепрограммирование функции макрофага

Brucella способствует поляризации макрофага в противовоспалительный M2-фенотип, создавая вокруг себя иммуносупрессивную среду, что способствует хронизации инфекции [71, 72]. Эта активная модуляция стала возможной благодаря высокой пластичности макрофагов, которые способны кардинально менять свой фенотип и функцию в ответ на сигналы микроокружения, поляризуясь в провоспалительное (M1) или противовоспалительное (M2) состояние [73]. Ключевой стратегией персистенции *Brucella* является координированное воздействие на сигнальные пути, регулирующие эту поляризацию, что реализуется по двум основным направлениям:

Подавление провоспалительного сигналинга: Эффекторный белок *Brucella* нарушает работу ключевых путей, например, NF-κB [68, 71]. NF-κB (Nuclear Factor kappa B) – это ключевой фактор транскрипции, регулирующий экспрессию провоспалительных цитокинов M1-фенотипа (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12), хемокинов и антимикробных пептидов [8, 33]. Его подавление блокирует развитие бактерицидного ответа.

Активация альтернативной программы: Параллельно патоген активирует путь STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription 6) [72, 71]. Активация STAT6, индуцируемая цитокинами вроде IL-4, приво-

дит к его фосфорилированию, димеризации и транслокации в ядро, где он запускает экспрессию генов M2-фенотипа. Ключевыми маркерами этой активации являются аргиназа-1 (конкурирующая с индуцибельной NO-синтазой), иммуносупрессивный цитокин IL-10 и маннозный рецептор (CD206).

Таким образом, манипулируя путем STAT6, *Brucella* целенаправленно перепрограммирует макрофаг, создавая благоприятную среду для длительной персистенции [72].

7.5. Подавление апоптоза и метаболическое перепрограммирование

Для долгосрочного выживания внутри макрофага *Brucella* активно противодействует апоптозу, блокируя ключевые проапоптотические сигналы с помощью эффекторных белков, таких как BtpB, который подавляет активацию каспаз [68]. Это позволяет патогену не только сохранить свою внутриклеточную нишу, но и обеспечить условия для репликации, что является необходимым условием персистенции инфекции [51].

7.6. Формирование иммуносупрессивной ниши

Итогом многоуровневой стратегии перепрограммирования макрофага является создание уникального M2-подобного, иммуносупрессивного фенотипа. Согласованное подавление провоспалительного сигналинга (NF-κB) и активация альтернативной программы (STAT6) приводят к фундаментальному изменению функционального состояния клетки [71, 72]. Этот процесс закрепляется на метаболическом уровне через ингибирование глутаминазы. Фермент глутаминаза катализирует начальный и лимитирующий этап метаболизма глутамин, преобразуя его в глутамат. Этот процесс высвобождает аммиак (NH₃). В норме продукты этого пути могут служить источником азота для синтеза бактерицидных факторов, таких как оксид азота (NO). Однако *Brucella*, ингибируя глутаминазу, блокирует это проявление M1-фенотипа. Одновременно образовавшийся глутамат поступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) в митохондриях для генерации АТФ, обеспечивая клетку энергией [71]. *Brucella* перенастраивает метаболизм макрофага, лишая его энергии, необходимой для поддержания бактерицидного ответа, и перенаправляя ресурсы, такие как глутамин, на собственные нужды [71]. В результате формируется не просто пассивное убежище, а клетка, которая активно подавляет иммунный ответ в своем микроокружении. Именно такие перепрограммированные макрофаги составляют основу гранулематозных очагов, создавая идеальную нишу для долговременной персистенции *Brucella* и поддерживая хроническое течение инфекции [33, 69]. Исход взаимодействия *Brucella* с макрофагом определяется не тотальной элиминацией патогена, а способностью критической субпопуляции бактерий избежать уничтожения и обеспечить долговременную персистенцию. Стратегия возбудителя заключается не в преодолении макрофага как барьера, а в его активном перепрограммировании в пермиссивную внутриклеточную нишу. Достигая этого путем целенаправленной модуляции ключевых клеточных функций, *Brucella* фундаментально меняет исход встречи, создавая условия для развития и хронизации инфекционного процесса.

Таким образом, стратегический успех *Brucella* заключается не в тотальном уничтожении защитных сил, а в обеспечении выживания и размножения критической субпопуляции внутри перепрограммированных

макрофагов. Именно такие клетки, утратившие бактерицидный потенциал и активно подавляющие иммунный ответ в своём микроокружении, формируют основу гранулематозных очагов, создавая идеальную нишу для долговременной персистенции возбудителя и поддержания хронического течения инфекции [33, 69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Brucella spp. остается серьезной проблемой для здравоохранения и ветеринарии в эндемичных регионах, нанося значительный экономический ущерб. Несмотря на постоянное совершенствование диагностики и профилактики, ключевые пробелы в понимании иммунопатогенеза, особенно на ранних этапах инфекции, затрудняют разработку полностью эффективных стратегий контроля. Успех в борьбе с бруцеллезом напрямую зависит от вакцинопрофилактики животных, что актуализирует задачу создания препаратов, сочетающих высокую эффективность с возможностью серологической дифференциации вакцинированных и инфицированных животных (принцип DIVA – Differentiating Infected from Vaccinated Animals). Хотя живые аттенуированные вакцины (такие как *B. abortus* S19 и *B. melitensis* Rev.1) считаются «золотым стандартом», их применение ограничено остаточной вирулентностью и интерференцией с серодиагностикой. В этой связи наиболее перспективным направлением представляется разработка генно-инженерных живых вакцин на основе целевых делеций генов вирулентности, обеспечивающих предсказуемую безопасность, иммуногенность и диагностическую ясность. Проблема создания вакцины против бруцеллеза для человека сохраняет свою актуальность. Существующие живые вакцины, применяемые в ветеринарии, непригодны для людей из-за риска вызвать заболевание. Разработка безопасной и эффективной человеческой вакцины для защиты групп профессионального риска остается насущной задачей глобального общественного здравоохранения. В создании таких вакцин важную роль играет глубокое понимание взаимодействия патогена с элементами врожденного и адаптивного иммунитета.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что исход инфекции и ее переход в хроническую форму определяются сложным взаимодействием *Brucella* с клетками врожденного иммунитета. Хотя патоген использует сходные тактики уклонения (ингибирование фаголизосомального слияния, нейтрализация активных форм кислорода, манипулирование апоптозом) в различных фагоцитах, именно в макрофагах его стратегия обретает завершенность. Благодаря системе секреции IV типа (T4SS) *Brucella* формирует уникальную репликационную нишу (rBCV), ассоциированную с эндоплазматическим ретикулумом. Эта способность является краеугольным камнем патогенеза, обеспечивая не просто выживание, но и активную репликацию внутри клетки-хозяина.

Эволюционная стратегия *Brucella* направлена на тотальный контроль основных функций макрофага. Подавляя киллерные механизмы и перепрограммируя клетку, патоген превращает ее в мобильную репликационную нишу. Используя макрофаг как «троянского коня», *Brucella* обеспечивает свою диссеминацию по организму. Последующая концентрация инфицированных клеток в органах-мишенях и запускаемый хроническим

воспалением гранулематоз создают динамическое равновесие между патогеном и иммунной системой хозяина, что и лежит в основе хронизации бруцеллеза.

Следует подчеркнуть, что фагоциты врожденного иммунитета представляют собой лишь первую, но критически важную линию защиты. Полноценное понимание патогенеза бруцеллеза требует интеграции данных о взаимодействии возбудителя не только с фагоцитами, но и с другими компонентами врожденного иммунитета, а также о последующем формировании адаптивного иммунного ответа. Именно понимание того, как врожденный иммунитет формирует последующий адаптивный ответ, является ключом к рациональному конструированию следующих поколений вакцин, соответствующих принципу DIVA. Цель последующих работ в рамках данного цикла – углубленный анализ этих взаимодействий для формирования целостной модели патогенеза и разработки эффективных средств диагностики и вакцинопрофилактики.



ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Celli J. The intracellular life cycle of *Brucella* spp. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2). 10-1128. doi: 10.1128/microbiolspec.BAI-0006-2019.
2. Martirosyan A, Moreno E, Gorvel JP. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen. *Immunol Rev.* 2011;240(1):211-34. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00982.x.
3. Pappas G. The changing *Brucella* ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36; 1: S8-S11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.013.
4. Gorvel JP, Moreno E. *Brucella* intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Vet Microbiol.* 2002; 20; 90(1-4): 281-97. doi: 10.1016/S0378-1135(02)00214-7.
5. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(2): 91-9. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6.
6. Laine CG, Johnson VE, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Global estimate of human brucellosis incidence. *Emerg Infect Dis.* 2023; 29(9): 1789. doi: 10.3201/eid2909.230052.
7. Hull NC, Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. *Infect Ecol Epidemiol.* 2018; 8(1): 1500846. doi: 10.1080/20008686.2018.1500846.
8. Abdeen A, Ali H, Bardenstein S, Blasco JM, Cardoso R, Corrêa De Sá MI, et al. Brucellosis in the Mediterranean countries: history, prevalence, distribution, current situation and attempts at surveillance and control. *AGRIS – International System for Agricultural Science and Technology.* 2019; 12(3): 45-58.
9. Shaqra QMA. Epidemiological aspects of brucellosis in Jordan. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:581-4. doi: 10.1023/A:1007688925027.
10. Yespembetov BA, Syrym NS, Syzdykov MS, Kuznetsov AN, Koshemetov ZK, Mussayeva AK, et al. Impact of geographical factors on the spread of animal brucellosis in the Republic of Kazakhstan. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2019; 67: 101349. doi:10.1016/j.cimid.2019.101349.
11. Ducrotot M, Bertu WJ, Matope G, Cadmus S, Conde-Álvarez R, Gusi AM, et al. Brucellosis in Sub-Saharan Africa: Current challenges for management, diagnosis and control. *Acta Trop.* 2017; 165: 179-93. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.10.023.
12. Dadar M, Alamian S, Zowghi E. Comprehensive study on human brucellosis seroprevalence and *Brucella* species distribution in Iran (1970-2023). *Microb Pathog.* 2025; 198: 107137. doi: 10.1016/j.micpath.2024.107137.
13. Bonföh B, Kasymbekov J, Dürr S, Toktobaev N, Doherr MG, Schueth T, et al. Representative seroprevalences of brucellosis in humans and livestock in Kyrgyzstan. *EcoHealth.* 2012; 9: 132-8. doi:10.1007/s10393-012-0784-4.
14. Abdullayev R, Kralalik I, Ismayilova R, Ustun N, Talibzade A, Blackburn JK. Analyzing the spatial and temporal distribution of human

- brucellosis in Azerbaijan (1995–2009) using spatial and spatio-temporal statistics. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 1–12. doi:10.1186/1471-2334-12-185. doi: 10.1186/1471-2334-12-185.
15. Laine CG, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16(5): e0010404. doi:10.1371/journal.pntd.0010404.
16. Zhang N, Zhou H, Huang DS, Guan P. Brucellosis awareness and knowledge in communities worldwide: a systematic review and meta-analysis of 79 observational studies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13(5): e0007366. doi:10.1371/journal.pntd.0007366.
17. Carvalho TFA, Silva ALD, Castanheira TLL, Souza TDD, Paixão TA, Lazaro-Anton L, et al. Cell and tissue tropism of *Brucella* spp. *Infect Immun.* 2023; 91(5): e00062–23. doi: 10.1128/iai.00062–23.
18. Köse Ş, Senger SS, Akkoçlu G, Kuzucu L, Ulu Y, Ersan G, et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases. *Turk J Med Sci.* 2014; 44(2): 220–3. doi: 10.3906/sag-1112-34.
19. Dadar M, Fakhri Y, Shahali Y, Khaneghah AM. Contamination of milk and dairy products by *Brucella* species: A global systematic review and meta-analysis. *Food Res Int.* 2020; 128: 108775. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108775
20. Korkmaz P, Kartal ED. Skin manifestations associated with brucellosis. *EMJ Dermatol.* 2016; 4(1): 119–125. doi: 10.33590/emjdermatol/10312753
21. Pereira CR, Cotrim de Almeida JVF, Cardoso de Oliveira IR, Faria de Oliveira L, Pereira LJ, Zangerônimo MG, et al. Occupational exposure to *Brucella* spp.: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(5): e0008164. doi: 10.1371/journal.pntd.0008164.
22. Ollé-Goig JE, Canela-Soler J. An outbreak of *Brucella melitensis* infection by airborne transmission among laboratory workers. *Am J Public Health.* 1987; 77(3): 335–8. doi: 10.2105/ajph.77.3.335
23. Huy TXN. Exploring the impact of brucellosis on maternal and child health: transmission mechanisms, patient effects, and current trends in drug use and resistance: a scoping review. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2024; 13(1): 108. doi: 10.1186/s43088-024-00569-8.
24. Şevik M. Zoonotic abortifacient agents in bovine abortion: diagnostic assessment of 125 cases (2015–2017). *Vet Med Sci.* 2025; 11(3): e70354. doi: 10.1002/vms3.70354.
25. Enright FM. The pathogenesis and pathobiology of *Brucella* infection in domestic animals. In: Nielsen K, Duncan JR, editors. *Animal brucellosis*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1990.
26. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2017; 22(5): 539–46. doi: 10.1111/tmi.12856.
27. Zhang H., Wang Y., Wang Y., Yi J., Deng X., Ma Z., et al. Expression of cytokine and apoptosis-related genes in murine macrophages and dendritic cells stimulated with *Brucella melitensis* recombinant proteins. *Vet Microbiol.* 2022; 265: 105–112. doi: 10.21203/rs.3.rs-1151478/v1.
28. Zheng M, Lin R, Zhu J, Dong Q, Chen J, Jiang P, et al. Effector proteins of type IV secretion system: weapons of *Brucella* used to fight against host immunity. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2024; 19(2): 145–53. doi: 10.2174/1574888X1866623022124529.
29. Rivas-Solano O, Van der Henst M, Castillo-Zeledón A, Suárez-Esquivel M, Muñoz-Vargas L, Capitan-Barrios Z, et al. The regulon of *Brucella abortus* two-component system BvrR/BvrS reveals the coordination of metabolic pathways required for intracellular life. *PLoS One.* 2022; 17(9): e0274397. doi: 10.1371/journal.pone.0274397
30. Zhang L, Bai J, Li L, Jia Y, Qiu X, Luo Y, et al. The role of outer membrane protein 16 in *Brucella* pathogenesis, vaccine development, and diagnostic applications. *Vet Sci.* 2025; 12(7): 605. doi: 10.3390/vetsci12070605.
31. Spera JM, Ugalde JE, Mucci J, Comerchi DJ, Ugalde RA. A B lymphocyte mitogen is a *Brucella abortus* virulence factor required for persistent infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(44): 16514–9. doi: 10.1073/pnas.0603362103.
32. Salcedo SP, Marchesini MI, Lelouard H, Fugier E, Jolly G, Balor S, et al. *Brucella* control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein Btp1. *PLoS Pathog.* 2008; 4(2): e21. doi: 10.1371/journal.ppat.0040021.
33. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*–Host Interactions. *Am J Pathol.* 2015; 185(6): 1505–17. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.03.003.
34. Backert S, Meyer TF. Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9(2): 207–17. doi: 10.1016/j.mib.2006.02.008.
35. Ferrero MC, Fossati CA, Rumbo M, Baldi PC. *Brucella* invasion of human intestinal epithelial cells elicits a weak proinflammatory response but a significant CCL20 secretion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 66(1): 45–57. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00985.x.
36. Huy TX, Nguyen TT, Kim H, Reyes AW, Kim S. *Brucella* phagocytosis mediated by pathogen-host interactions and their intracellular survival. *Microorganisms.* 2022; 10(10): 2003. doi: 10.3390/microorganisms10102003.
37. Sedzicki J, Tschon T, Low SH, Willemart K, Goldie KN, Letesson JJ, Stahlberg H, Dehio C. 3D correlative electron microscopy reveals continuity of *Brucella*-containing vacuoles with the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci.* 2018; 131(4): jcs210799. doi: 10.1242/jcs.210799.
38. Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel JP. *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Curr Opin Microbiol.* 2005; 8(1): 60–6. doi: 10.1016/j.mib.2004.12.003.
39. Smith JA. *Brucella* lipopolysaccharide and pathogenicity: the core of the matter. *Virulence.* 2018; 9(1): 379–382. doi:10.1080/21505594.2017.1395544.
40. Deniset JF, Kubes P. Recent advances in understanding neutrophils. *F1000Res.* 2016; 5: 2912. doi:10.12688/f1000research.9691.1.
41. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(8): 519–31. doi:10.1038/nri3024.
42. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1532–5. doi: 10.1126/science.1092385.
43. van Gisbergen KP, Sanchez-Hernandez M, Geijtenbeek TB, van Kooyk Y. Neutrophils mediate immune modulation of dendritic cells through glycosylation-dependent interactions between Mac-1 and DC-SIGN. *J Exp Med.* 2005; 201(8): 1281–92. doi:10.1084/jem.20041276.
44. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(10): 787–99. doi: 10.1038/nri1460.
45. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* (2013); 13: 159–75. doi: 10.1038/nri3399.
46. Hu H, Tian M, Yin Y, Zuo D, Guan X, Ding C, Yu S. *Brucella* induces heme oxygenase-1 expression to promote its infection. *Transbound Emerg Dis.* 2022 Sep; 69(5): 2697–711. doi: 10.1111/tbed.14424
47. Jiao H, Zhou Z, Li B, Xiao Y, Li M, Zeng H, et al. The mechanism of facultative intracellular parasitism of *Brucella*. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7): 3673. doi: 10.3390/ijms22073673.
48. Zhai Y, Wang H, Zhang G, Li B, Diao Z, Chen L, et al. Transcription factor OxyR regulates peroxidase levels to enhance *Brucella*'s defense against oxidative stress. *Vet Microbiol.* 2025;110673. doi: 10.1016/j.vetmic.2025.110673.
49. Barquero-Calvo E, Mora-Carín R, Arce-Gorvel V, de Diego JL, Chacón-Díaz C, Chaves-Olarte E, et al. *Brucella abortus* induces the premature death of human neutrophils through the action of its lipopolysaccharide. *PLoS Pathog.* 2015; 11(5): e1004853. doi: 10.1371/journal.ppat.1004853.
50. Gutiérrez-Jiménez C, Mora-Carín R, Altamirano-Silva P, Chacón-Díaz C, Chaves-Olarte E, Moreno E, et al. Neutrophils as Trojan horse vehicles for *Brucella abortus* macrophage infection. *Front Immunol.* 2019; 10: 1012. doi: 10.3389/fimmu.2019.01012.
51. Barquero-Calvo E, Chaves-Olarte E, Weiss DS, Guzman-Verri C, Chacon-Diaz C, Rucavado A, et al. *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. *PLoS One.* 2007; 2(7): e631. doi: 10.1371/journal.pone.0000631.
52. de Kleijn S, et al. IFN- γ -stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1. *PLoS One.* 2013; 8(8): e72249. doi: 10.1371/journal.pone.0072249.
53. Barquero-Calvo E, Martirosyan A, Ordoñez-Rueda D, Arce-Gorvel V, Alfaro-Alarcón A, Lepidi H, et al. Neutrophils exert a suppressive effect on Th1 responses to intracellular pathogen *Brucella abortus*. *PLoS Pathog.* 2013; 9(2): e1003167. doi: 10.1371/journal.ppat.1003167.
54. Leliefeld PH, Koenderman L, Pillay J. How neutrophils shape adaptive immune responses. *Front Immunol.* 2015; 6: 471. doi: 10.3389/

fimmu.2015.00471.

55. Zanna MY, Yasmin AR, Omar AR, Arshad SS, Mariatulqabiah AR, Nur-Fazila SH, et al. Review of dendritic cells, their role in clinical immunology, and distribution in various animal species. *Int J Mol Sci*. 2021; 28; 22(15): 8044. doi.org/10.3390/ijms22158044
56. Moll H. Dendritic cells and host resistance to infection. *Cell Microbiol*. 2003; 5(8): 493-500. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.00291.x.
57. Oliveira SC, de Oliveira FS, Macedo GC, de Almeida LA, Carvalho NB. The role of innate immune receptors in the control of *Brucella abortus* infection: toll-like receptors and beyond. *Microbes Infect*. 2008; 10(9): 1005-9. doi: 10.1016/j.micinf.2008.07.005.
58. Liu J, Zhang X, Cheng Y, Cao X. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18(11): 2461-2471. doi: 10.1038/s41423-021-00726-4.
59. Cabeza-Cabrerizo M, Cardoso A, Minutti CM, Pereira da Costa M, Reis e Sousa C. Dendritic cells revisited. *Annu Rev Immunol*. 2021; 39: 131-166. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053707.
60. Papadopoulos A, Gagnaire A, Degos C, De Chastellier C, Gorvel JP. *Brucella* discriminates between mouse dendritic cell subsets upon in vitro infection. *Virulence*. 2016; 7(1): 33-44. doi: 10.1080/21505594.2015.1108516.
61. Avila-Calderon ED, Flores-Romo L, Sharon W, et al. Dendritic cells and *Brucella* spp. interaction: the sentinel host and the stealthy pathogen. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020; 65(1): 1-16. doi:10.1007/s12223-019-00691-6.
62. Yang ZJ, Wang BY, Wang TT, Liu F, Guo YX. Functions of dendritic cells and its association with intestinal diseases. *Cells*. 2021; 10(3): 583. doi: 10.3390/cells10030583.
63. Salcedo SP, Marchesini MI, Degos C, Terwagne M, Von Bargen K, Lepidi H, et al. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013; 3:28. doi.org/10.3389/fcimb.2013.00028
64. Billard E, Dornand J, Gross A. *Brucella suis* prevents human dendritic cell maturation and antigen presentation through regulation of tumor necrosis factor alpha secretion. *Infect Immun*. 2007; 75(10): 4980-9. doi: 10.1128/IAI.00637-07.
65. Ross E. A., Devitt A., Johnson J. R. Macrophages: the good, the bad, and the glutony. *Front Immunol*. 2021; 12:708186. doi: 10.3389/fimmu.2021.708186.
66. Lafont F, van der Goot FG. Bacterial invasion via lipid rafts. *Cell Microbiol*. 2005; 7(5): 613-20. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00515.x.
67. Boschiroli ML, Ouahrani-Bettache S, Foulongne V, Michaux-Charachon S, Bourg G, Allardet-Servent A, et al. The *Brucella suis* virB operon is induced intracellularly in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(3): 1544-9. doi: 10.1073/pnas.032514299.
68. Li J, Zhang G, Zhi F, Zhai Y, Zhou D, Chen H, et al. BtpB inhibits innate inflammatory responses in goat alveolar macrophages through the TLR/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome during *Brucella* infection. *Microb Pathog*. 2022; 166: 105536. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105536.
69. Guo X, Zeng H, Li M, Xiao Y, Gu G, Song Z, et al. The mechanism of chronic intracellular infection with *Brucella* spp. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1129172. doi: 10.3389/fcimb.2023.1129172.
70. Celli J, de Chastellier C, Franchini DM, Pizarro-Cerda J, Moreno E, Gorvel JP. *Brucella* evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. *J Exp Med*. 2003; 198(4): 545-56. doi: 10.1084/jem.20030088.
71. Zhao T, Zhang Z, Li Y, Sun Z, Liu L, Deng X, et al. *Brucella abortus* modulates macrophage polarization and inflammatory response by targeting glutaminases through the NF- κ B signaling pathway. *Front Immunol*. 2023; 14: 1180837. doi: 10.3389/fimmu.2023.1180837.
72. Wang Y, Xi J, Yi J, Meng C, Zhao X, Sun Z, et al. *Brucella* induces M1 to M2 polarization of macrophages through STAT6 signaling pathway to promote bacterial intracellular survival. *Res Vet Sci*. 2022; 145: 91-101. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.02.006.
73. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013; 229(2): 176-85. doi: 10.1002/path.4133.

РЕУТЕРИ ЭКОЛАБ



покупайте
на маркетплейсах

**ПОДДЕРЖИВАЕТ ЗДОРОВЫЙ
БАЛАНС МИКРОФЛОРЫ**

**СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ
ЯЗВЫ И ГАСТРИТА**

**ПОМОГАЕТ
УЛУЧШИТЬ ПИЩЕВАРЕНИЕ**



**МОЖНО
ИСПОЛЬЗОВАТЬ
В КАЧЕСТВЕ
ЗАКВАСКИ**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Гречишникова О.Г., Байракова А.Л., Егорова Е.А., Урбан Ю.Н., Зуева М.М.,
Воропаева Е.А.



<https://elibrary.ru/lqcxts>

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *STREPTOCOCCUS* *AGALACTIAE* У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В Г. МОСКВЕ

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

Цель исследования. Оценить распространенность клональных комплексов *Streptococcus agalactiae* среди беременных женщин, а также охарактеризовать профили устойчивости изолятов к противомикробным препаратам и спектр детерминирующих её генов.

Материалы и методы. Проведено исследование 55 клинических изолятов *S. agalactiae* из коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, выделенных в 2025 году в ходе планового обследования беременных женщин, вставших на учет в женских консультациях г. Москвы.

Полученные результаты. Проведенное исследование выявило значительное генетическое разнообразие штаммов *S. agalactiae* и высокий уровень резистентности к макролидам и линкозамидам среди беременных женщин в Москве. Наряду с глобально распространенным комплексом CC19, доминирующую позицию занял клональный комплекс CC452, что указывает на особенности локальной эпидемиологии.

Заключение. Высокий уровень резистентности к макролидам/линкозамидам и доминирование клонального комплекса CC452 диктуют необходимость применения бензилпенициллина в качестве препарата выбора для антибиотикопрофилактики и подчеркивают важность непрерывного молекулярно-эпидемиологического мониторинга *S. agalactiae* в регионе.

Ключевые слова: *Streptococcus agalactiae*; клональные комплексы; антибиотикорезистентность; стрептококк группы B; беременные; молекулярная эпидемиология; CC452; макролиды; линкозамиды; гены резистентности

Для цитирования: Гречишникова О.Г., Байракова А.Л., Егорова Е.А., Урбан Ю.Н., Зуева М.М., Воропаева Е.А. Характеристика клональной структуры и генетического профиля антибиотикорезистентности *Streptococcus agalactiae* у беременных женщин в г. Москве. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 343-347

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-343-347>

EDN: LQCXTS

Для корреспонденции: Гречишникова Ольга Геннадьевна, кандидат биологических наук, руководитель Исследовательского центра по изучению бактериальных инфекций ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, e-mail: kafedragabrich@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.10.2025

Принята к печати 21.12.2025

Grechishnikova O.G., Bayrakova A.L., Egorova E.A., Urban Yu.N., Zueva M.M., Voropaeva E.A.

CHARACTERIZATION OF THE CLONAL STRUCTURE AND GENETIC PROFILE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* AMONG PREGNANT WOMEN IN MOSCOW

G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia

The aim of the study. To evaluate the prevalence of *Streptococcus agalactiae* clonal complexes among pregnant women, as well as to characterize the profiles of antimicrobial resistance of isolates and the spectrum of genes determining it.

Materials and methods. A study of 55 clinical isolates of *S. agalactiae* from the collection of the G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, isolated in 2025 during a planned examination of pregnant women enrolled in antenatal clinics in Moscow, was conducted.

The results obtained. The study revealed a significant genetic diversity of *S. agalactiae* strains and a high level of resistance to macrolides and lincosamides among pregnant women in Moscow. Along with the globally widespread CC19 complex, the clonal CC452 complex has taken the dominant position, which indicates the peculiarities of local epidemiology.

Conclusion. The high level of resistance to macrolides/lincosamides and the dominance of the CC452 clonal complex dictate the need to use benzylpenicillin as the drug of choice for antibiotic prophylaxis and emphasize the importance of continuous molecular and epidemiological monitoring of *S. agalactiae* in the region.

Key words: *Streptococcus agalactiae*; clonal complexes; antibiotic resistance; group B streptococcus; pregnant women; molecular epidemiology; CC452; macrolides; lincosamides; resistance genes

For citation: Grechishnikova O.G., Bayrakova A.L., Egorova E.A., Urban Yu.N., Zueva M.M., Voropaeva E.A. Characterization of the clonal structure and genetic profile of antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* among pregnant women in Moscow. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 343-347 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-343-347>

EDN: LQCXTS

For correspondence: Olga G. Grechishnikova, PhD in Biological Sciences, leading researcher at the Research Center for the

Study of Bacterial Infections, the Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Rospotrebnadzor, Moscow, Admiral Makarov St., 10, e-mail: kafedragabrich@mail.ru

Information about authors:

Grechishnikova O.G., <https://orcid.org/0000-0002-0999-836X>;
Bayrakova A.L., <https://orcid.org/0000-0001-9289-0765>;
Egorova E.A., <https://orcid.org/0000-0003-1096-4324>;
Urban Yu.N., <https://orcid.org/0000-0003-0189-3608>;
Zueva M.M., <https://orcid.org/0000-0003-0339-7069>;
Voropaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0463-0136>.

Funding. The work was carried out within the framework of the sectoral program of Rospotrebnadzor.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 13.10.2025

Accepted 02.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Streptococcus agalactiae, или стрептококк группы В (GBS), продолжает оставаться одним из наиболее значимых условно-патогенных микроорганизмов, представляющих серьезную угрозу для здоровья человека, особенно для двух групп населения – новорожденных и лиц пожилого возраста с коморбидной патологией [1–5]. Несмотря на многолетнее изучение и внедрение стратегий профилактики, бремя GBS-инфекций остается высоким, что обуславливает непреходящую актуальность исследований в данной области.

Являясь ведущим этиологическим агентом тяжелых неонатальных инфекций, таких как сепсис, менингит и пневмония, *S. agalactiae* представляет собой глобальную проблему, внося весомый вклад в показатели младенческой смертности и заболеваемости [6, 7]. Передача микроорганизма от колонизированной матери ребенку во время родоразрешения может приводить к развитию инвазивной болезни с ранним (в первые 7 дней жизни) или поздним (от 7 дней до 3 месяцев) началом, характеризующимся тяжелым, часто молниеносным течением [8–10]. Внедрение в мировую клиническую практику скрининга беременных на носительство GBS и применения антибиотикопрофилактики в родах позволило существенно снизить частоту ранних неонатальных инфекций, однако их уровень все еще значителен, а случаи инфекций с поздним началом остаются практически неконтролируемыми [11–13].

Особую озабоченность научного и медицинского сообщества вызывает растущая проблема антибиотикорезистентности GBS. Хотя штаммы *S. agalactiae* по-прежнему сохраняют высокую чувствительность к бета-лактамам (пенициллинам, цефалоспорином), повсеместно регистрируется рост резистентности к макролидам и линкозамидам, что ставит под угрозу эффективность альтернативных схем терапии для пациентов с аллергией на пенициллин и требует постоянного эпидемиологического мониторинга [14–16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность клональных комплексов *Streptococcus agalactiae* среди беременных женщин, а также охарактеризовать профили устойчивости изолятов к противомикробным препаратам и спектр детерминирующих её генов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании проанализированы 55 клинических изолятов *S. agalactiae* из коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. Штаммы были выделены в 2025 году в ходе планового обследования беременных женщин, вставших на учет в женских консультациях

г. Москвы, из образцов мочи и мазков (цервикального канала, влагалища, вагинально-ректальных и ректальных). Для исключения дублирования из анализа были удалены повторные изоляты от одного и того же пациента. Распределение по локусам выделения было следующим: из цервикального канала – 34,55 % (n = 19), из вагинально-ректальных мазков – 20 % (n = 11), из образцов мочи – 36,36 % (n = 20), со слизистой оболочки влагалища – 5,45 % (n = 3) и из ректальных мазков – 3,64 % (n = 2) от общего числа изолятов. Бактерии хранились в замороженном состоянии в защитной среде (бульон триптон-соевый с глицерином 1:1), при температуре (минус 70) °С, непосредственно до проведения анализа. Реидентификация микроорганизмов проводилась на основании морфотинкториальных, культуральных и биохимических свойств с последующей верификацией методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на микробиологическом анализаторе “VastoSCREEN” (Литех, Россия). Для идентификации штаммов до вида брали изолированные колонии бактерий, выращенные на Колумбийском агаре (ФБУН ГНЦ ПМБ) с добавлением 5 % стерильной дефибринированной бараньей крови при температуре 37 °С в течении 18–24 ч с последующим нанесением в двух повторностях на ячейки слайда (мишени). Ионизацию бактериальных белков осуществляли с помощью специального реагента матрицы (α-циано-4-гидроксикоричная кислота и раствор, содержащий 50 % ацетонитрила и 2,5 % трифторуксусной кислоты). Идентификацию проводили в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения для управления, анализа и идентификации микроорганизмов «VastoSCREEN-ID». В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения Score ≥ 0,8.

Определение чувствительности к противомикробным препаратам. Антибиотикочувствительность бактерий оценивали методом диффузии в агар Мюллера-Хинтона II (ФБУН ГНЦ ПМБ) с использованием дисков ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (РФ), в соответствии с рекомендациями European Committee on Antimicrobial Susceptibility

Testing (EUCAST v.15). Антибиотики, протестированные в этом исследовании, включали норфлоксацин (10 мкг), бензилпенициллин (1 ЕД), триметоприм/сульфометаксозол (1,25–23,75 мкг), ванкомицин (5 мкг), клиндамицин (2 мкг), эритромицин (15 мкг).

Полногеномное секвенирование

Для выделения геномной ДНК *S. agalactiae* использовали 24–36 часовую чистую культуру, выращенную на твердой питательной среде. Биомассу бактерий суспендировали в 200 мкл 0,85 % фосфатного буфера с добавлением 40 мг/мл лизоцима (Sigma, США). Экстракцию ДНК осуществляли с использованием коммерческого набора «Набор для выделения ДНК из цельной крови «GM Blood Q» («Raissol» Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК измеряли на флуориметре Qubit 2 («Thermo Fisher Scientific», США) с использованием реактивов Spectra Q HS, («Raissol», Россия) для количественного определения ДНК от 0,1–100 нг в программе измерения dsDNA High sensitivity. Качество геномной ДНК и отсутствие деградации проверялось с помощью электрофореза в 1.5 % агарозе («Helicon», Россия). Подготовку геномных библиотек осуществляли с помощью набора Fast PCR-FREE FS DNA Library Prep Set «MGI» (Китай), согласно инструкции производителя. Полногеномное секвенирование проходило на платформе GenoLab M (GeneMind Biosciences Co., Ltd, KHP) с использованием набора Genolab M V1.0 FCM 300 (GeneMind Biosciences Co., Ltd, KHP). Сборка генома была выполнена с помощью программного обеспечения Spades (v3.15.4). Гены резистентности были проанализированы с использованием CARD Resistance Gene Identifier (CARD RGI, 1.3.1) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение по сиквенс-типам (ST) и клональным комплексам (CC)

В данной выборке ($n = 55$) идентифицировано 17 ST, которые были сгруппированы в семь CC (CC1, CC12, CC17, CC19, CC23, CC452 и CC459). Доминирующими клональными комплексами были CC452 и CC19, на долю которых приходилось 15 и 12 случаев соответственно. Практически одинаково по частоте встречались CC17 ($n = 8$), CC23 ($n = 7$), CC1 ($n = 6$), CC12 ($n = 6$). CC459 выявили в одном случае. Преобладающими ST были ST19 (14,54 %, $n = 8$), ST17 и ST498 (по 12,73 %, $n = 7$), которые принадлежат к CC19, CC17 и CC452 соответственно. За ними следуют ST890 и ST10 (по 9,09 %, $n = 5$) и ST23 (7,27 %, $n = 4$). Сиквенс-типы ST88, ST1, ST1010 встречались равно по 5,45 % ($n = 3$), ST2221, ST28 – по 3,64 % ($n = 2$). ST147, ST196, ST2, ST12, ST335 и ST861 были представлены по одному экземпляру, что составило по 1,82 % (табл. 1).

Профиль чувствительности к противомикробным препаратам

Определение чувствительности диффузионным методом показало, что 69,1% (38/55) изолятов были нечувствительны как минимум к одному из протестированных противомикробных препаратов. Согласно рекомендациям EUCAST (v.15) показатели рези-

стентности к эритромицину, клиндамицину, норфлоксацину составили 65,45 %, 50,9 % и 10,9 % от общего числа штаммов соответственно. Среди 38 штаммов было выявлено 2 варианта профиля резистентности (норфлоксацин, эритромицин, клиндамицин), из которых наиболее часто встречался следующий: эритромицин-клиндамицин (73,7 %). За ним следовал норфлоксацин – эритромицин (13,15 %). Устойчивость только к эритромицину демонстрировали 7,9 % изолятов, к норфлоксацину – 2,6 %.

Штаммы, устойчивые по схеме эритромицин-клиндамицин были сосредоточены во всех клональных комплексах, но чаще регистрировались в CC19 ($n = 7$) и CC1 ($n = 6$). Все изоляты были чувствительны к триметоприм/сульфометаксозолу и ванкомицину (табл. 2).

Гены устойчивости

Из 55 изолятов было идентифицировано в общей сложности 17 генов устойчивости. Все штаммы ($n = 55$) несли ген *mreA*, обеспечивающий устойчивость к макролидам, в то время как 34,5 % ($n = 19$) – *ermB*. Были выявлены гены устойчивости к тетрациклину, в том числе *tetM*, *tetO*, у пятидесяти образцов. За исключением одного штамма из CC17, который содержал как *tetM*, так и *tetO*, все остальные содержали только один тип *tet* ген резистентности. Частота носительства *tetO* составляла всего 12,7 %, что значительно ниже, чем *tetM* (80 %). За исключением одного штамма из CC17, все гены устойчивости к хлорамфениколу *catQ* были обнаружены в штаммах CC19 ($n = 6$). Кроме того, в исследуемой выборке были обнаружены три аминокликозидных гена устойчивости, а именно *aad(6)*,

Таблица 1

Клональные комплексы (CC) и ассоциированные с ними сиквенс-типы (ST) исследованных изолятов *Streptococcus agalactiae* ($n=55$), выделенных у беременных женщин в г. Москве в 2025 г.

№ п/п	Клональный комплекс (CC)	Сиквенс-тип (ST)
1	CC1 ($n = 6$)	ST1 ($n = 3$), ST2 ($n = 1$), ST2221 ($n = 2$)
2	CC12 ($n = 6$)	ST10 ($n = 5$), ST12 ($n = 1$)
3	CC17 ($n = 8$)	ST17 ($n = 7$), ST147 ($n = 1$)
4	CC19 ($n = 12$)	ST19 ($n = 8$), ST28 ($n = 2$), ST335 ($n = 1$), ST861 ($n = 1$)
5	CC23 ($n = 7$)	ST23 ($n = 4$), ST88 ($n = 3$)
6	CC452 ($n = 15$)	ST890 ($n = 5$), ST498 ($n = 7$), ST1010 ($n = 3$)
7	CC459 ($n = 1$)	ST196 ($n = 1$)

Таблица 2

Распределение профилей резистентности к противомикробным препаратам 55 штаммов *Streptococcus agalactiae*

	Клональный комплекс						
	CC1	CC12	CC17	CC19	CC23	CC452	CC459
Норфлоксацин (скрининг) (10 мкг)	-	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)	3 (5,45 %)	-	1 (1,8 %)	-
Бензилпенициллин (1 ЕД)	-	-	-	-	-	-	-
Триметоприм/сульфометаксозол (1,25-23,75 мкг)	-	-	-	-	-	-	-
Ванкомицин (5 мкг)	-	-	-	-	-	-	-
Клиндамицин (2 мкг)	6 (10,9 %)	3 (5,45 %)	4 (7,27 %)	7 (12,7 %)	2 (3,64 %)	5 (9,09 %)	1 (1,8 %)
Эритромицин (15 мкг)	6 (10,9 %)	5 (9,09 %)	5 (9,09 %)	10 (18,2 %)	2 (3,64 %)	7 (12,7 %)	1 (1,8 %)

aph(3')-IIIa и *AAC(6')-Ie-APH(2'')-Ia bifunctional protein*, а также гены устойчивости к пептидным и гликопептидным антибиотикам – *vanT*, *mprF*, *vanY*, *vanT*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование предоставляет актуальные данные о молекулярной эпидемиологии и антимикробной резистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, циркулирующих среди беременных женщин в Москве в 2025 году. Полученные данные выявили значительное генетическое разнообразие штаммов, высокий уровень резистентности к макролидам и линкозамидам и выявление доминирования клональных комплексов CC19 и CC452.

Генотипирование 55 изолятов выявило 17 сиквенс-типов, сгруппированных в 7 клональных комплексов, что указывает на гетерогенность популяции GBS. Широкая распространенность CC19 согласуется с данными международных исследований, где этот комплекс ассоциируется с колонизацией беременных женщин [18]. Заслуживающей внимания является высокая частота встречаемости CC452, представленного ST498, ST890 и ST1010. Хотя CC452 ранее описывался в литературе, его столь значительное преобладание в московской популяции может указывать на особенности локальной эпидемиологии GBS, что требует дальнейшего мониторинга, поскольку эпидемиологический потенциал этого комплекса еще полностью не изучен [19]. Также была подтверждена значительная доля гипервирулентного комплекса CC17, известного своей ролью в неонатальном сепсисе и менингите [20, 21], что подчеркивает угрозу, которую представляют эти штаммы.

Важнейшим результатом работы является выявление высокого уровня резистентности к антибиотикам, рекомендуемым для антибиотикопрофилактики у пациенток с непереносимостью пенициллинов. Резистентность к эритромицину и клиндамицину достигла 65,45 % и 50,9 % соответственно, что согласуется с тревожной глобальной тенденцией роста устойчивости GBS к макролидам и линкозамидам [22, 23, 26]. Обнадеживающим фактом является сохранение 100 % чувствительности всех изолятов к бензилпенициллину, ванкомицину и триметоприм/сульфометаксозолу. Это подтверждает, что пенициллин остается надежным препаратом выбора для антибиотикопрофилактики в данном регионе, а ванкомицин – эффективной альтернативой.

Молекулярный анализ генов резистентности предоставил объяснение наблюдаемым фенотипическим профилям. Присутствие гена *mreA* во всех 55 изолятах является интересным фактом. Этот ген кодирует эффлюксный насос, что, по-видимому, является базовым механизмом устойчивости к макролидам в данной популяции. Однако его одного, вероятно, недостаточно для обеспечения высокого уровня резистентности, что подтверждается наличием гена *ermB* (34,5 %), который опосредует фенотип устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В и объясняет высокую частоту сопутствующей резистентности к эритромицину и клиндамицину. Высокая распространенность гена *tetM* (80 %) подтверждает данные, приведенные в других работах [24, 25].

Ограничения исследования

Следует отметить, что размер выборки (55 изоля-

тов) ограничивает возможность широких эпидемиологических обобщений. Кроме того, исследование было сфокусировано на беременных женщинах в одном городе, поэтому результаты не могут быть репрезентативными для всей страны или других групп пациентов.

ВЫВОДЫ

Несмотря на ограничения, наше исследование демонстрирует тревожную ситуацию с резистентностью *Streptococcus agalactiae* к макролидам и линкозамидам среди беременных женщин в Москве. Доминирование комплекса CC452 является новой и важной региональной особенностью. Полученные данные имеют непосредственное практическое значение: они подтверждают недопустимость использования эритромицина и клиндамицина для эмпирической антибиотикопрофилактики в данном регионе без предварительного тестирования чувствительности. Бензилпенициллин и ванкомицин остаются надежными препаратами выбора. Непрерывный молекулярно-эпидемиологический мониторинг GBS является необходимым условием для разработки эффективных стратегий по предотвращению перинатальных инфекций, вызванных этим патогеном



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-7, 9-25 см. REFERENCES)

8. Шабалов Н.П. Внутриутробные инфекции. В кн: Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. С–Пб., РФ: Специальная литература, 1996.
26. Хуснутдинова Т.А., Шалепов К.В., Будилова О.В., Крысанова А.А., Спаськова Е.В., Синякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Корган И.Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024; 26(2):194-200.



REFERENCES

1. Raabe, V. N. & Shane, A. L. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol. Spectr.* 2019; 7 (2), 10–128.
2. Tavares, T., Pinho, L. & Bonifácio Andrade, E. Group B streptococcal neonatal meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2022; 35 (2), e00079–e00021
3. Ya'qoub, L., Rehan, L., Parikh, S. & Enriquez, J. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis in a healthy middle-aged man: uncommon but life-threatening. *Cureus*. 2018; 10(5).
4. do Nascimento, C. S., Dos Santos, N. F., Ferreira, R. C. & Taddei, C. R. *Streptococcus agalactiae* in pregnant women in Brazil: prevalence, serotypes, and antibiotic resistance. *Brazilian J. Microbiol.* 2019; 50: 943–952.
5. Tesfaye, A. et al. Vertical transmission of group B *Streptococcus*, prevalence, associated factors, and antimicrobial susceptibility profile among newborns delivered at health facilities in Jijiga City, Ethiopia. *Int. J. Microbiol.* 2024; 1: 5673366.
6. Premanatham, N., John, M. S. & Reddy, P. S. Prevalance of vaginal colonisation of group b streptococci in pregnant women attending tertiary care hospital and its transmission to neonates. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* 2015; 4 (2): 225–230.
7. Rao G.G. & Khanna P. To screen or not to screen women for Group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*) to prevent early onset sepsis in newborns: recent advances in the unresolved debate. *Therapeutic Adv. Infect. Disease*. 7, 2049936120942424 (2020).



Спокойствие в каждой капсуле

Успокаивает

Улучшает сон

Снимает
напряжение



Покупайте
на маркетплейсах

АО "ЭКОЛАБ"

142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
 ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

8. Shabalov NP. Vnutritrobnnye infekcii. V kn: Shabalov N.P. Neonatologiya: v 2 t. – S–Pb., RF: Special'naya literatura, 1996. (in Russ.)
9. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
10. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, et al. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease with Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Metaanalyses. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(suppl_2): S152-S159. doi:10.1093/cid/cix655
11. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet. Gynecol.* 2020; 135(2): e51-e72.
12. Hasperhoven G.F., Al-Nasiry S., Bekker V., Villamor E., Kramer B.W.W. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020; 127(6): 680-91. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16085>.
13. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 379(9815): 547-556. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61651-6
14. Gizachew, M. et al. Streptococcus agalactiae from Ethiopian pregnant women; prevalence, associated factors and antimicrobial resistance: alarming for prophylaxis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2019; 18: 1–9
15. Liu Z. et al. Molecular characteristics and antibiotic resistance mechanisms of clindamycin-resistant Streptococcus agalactiae isolates in China. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1138039.
16. Kamińska D. et al. Macrolide and lincosamide resistance of Streptococcus agalactiae in pregnant women in Poland. *Sci. Rep.* 2024; 14(1): 3877
17. Alcock et al. 2023. CARD 2023: expanded curation, support for machine learning, and resistome prediction at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Nucleic Acids Research*, 51(D1):D690-D699
- Zhaomin Cheng, Pinghua Qu, Peifeng Ke, et al. Antibiotic Resistance and Molecular Epidemiological Characteristics of Streptococcus agalactiae Isolated from Pregnant Women in Guangzhou, South China. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2020; 7: 1-11 DOI:10.1155/2020/1368942
18. Creti R., Imperi M., Khan UB, et al. Emergence of High-Level Gentamicin Resistance in Streptococcus agalactiae Hypervirulent Serotype IV ST1010 (CC452) Strains by Acquisition of a Novel Integrative and Conjugative Element. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* 2024; 13(6): 491.
19. Davies HD, Jones N, Whittam TS, et al. Multilocus sequence typing of serotype III group B streptococcus and correlation with pathogenic potential. *J Infect Dis.* 2004; 189(6): 1097-1102. doi: 10.1086/382087.
20. Bohnsack JF, Whiting A, Gottschalk M, et al. Population structure of invasive and colonizing strains of Streptococcus agalactiae from neonates of six U.S. Academic Centers from 1995 to 1999. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(4): 1285-1291. doi:10.1128/JCM.02105-07.
21. Vazquez-Guillen JM, Palacios-Saucedo GC, Rivera-Morales LG, et al. Genomic profiling of Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus) isolates from pregnant women in northeastern Mexico: clonal complexes, virulence factors, and antibiotic resistance. *PeerJ.* 2025; 13: e19454
22. Creti R., Imperi M., Gherardi G., et al. Group B Streptococcus (GBS) Carriage in Pregnant Women: Possible Emergence of Rare Serotypes and Antibiotic Resistance in Neonatal Disease. *Microorganisms.* 2025; 13: 1496.
23. Mohammadi A, Amini C, Bagheri P, Salehi Z, Goudarzi M. Unveiling the genetic landscape of Streptococcus agalactiae bacteremia: emergence of hypervirulent CC1 strains and new CC283 strains in Tehran, Iran. *BMC Microbiol.* 2024; 28; 24(1): 365. doi: 10.1186/s12866-024-03521-z. PMID: 39342084; PMCID: PMC11438095.
24. Gizachew, M., Tiruneh, M., Moges, F. et al. Molecular characterization of Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women and newborns at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2020; 20: 35. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4776-7>
25. Khusnutdinova T.A., Shalepo K.V., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Spasibova E.V., Sinyakova A.A., Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Kogan I.Yu. Surveillance of antimicrobial resistance in Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women and newborns in 2010–2022. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2024; 26(2): 194-200.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Жукова Э.В.¹, Мирская М.А.², Семененко А.В.¹, Никитина Г.Ю.³, Афонин С.А.¹



https://elibrary.ru/lgfzpw

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ И МИКРОБНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ СРЕДЫ В ОТДЕЛЕНИЯХ ВЫСОКОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

¹ ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, Москва, Россия;

² ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, 110000, Москва, Россия;

³ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, 125284, Москва, Россия

В связи с высокой распространенностью инфекций, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особое значение приобретает обеспечение инфекционной безопасности в условиях стационара, где риск возникновения и распространения ИСМП, остаётся высоким. Цель исследования – изучить микробный пейзаж госпитальной среды в хирургических отделениях высокого эпидемиологического риска, определить эпидемиологическую значимость выделяемых микроорганизмов и оценить их видовое (внутривидовое) разнообразие как показатель риска формирования ИСМП. В 2019–2022 гг. проведён микробиологический мониторинг госпитальной среды отделений высокого эпидемиологического риска (ОРИТ и АХО). Всего исследовано 1672 смыва, из которых положительные находки выявлены в 37,8 % проб в ОРИТ и 24,8 % – в АХО ($p < 0,05$). Наиболее часто контаминированными объектами оказались медицинские перчатки. В спектре выделенной флоры преобладали представители группы ESCAPE: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* БЛРС⁺ и MRSA. За период наблюдения выявлены высокая частота контаминации нозокомиальными штаммами госпитальной среды ОРИТ с выраженной динамичностью смены доминирующих штаммов и рост доли карбапенемрезистентных штаммов *A. baumannii* с 32 % до 80 %. В обоих отделениях зафиксирована циркуляция неизменённых бактерий, не являющихся эпидемиологически значимыми. Их доля составила: 25,6 % от общего числа изолятов АХО, 3,9 % – в ОРИТ ($p < 0,001$). Для ОРИТ установлено критически низкое видовое (внутривидовое) разнообразие микробной популяции госпитальной среды с коэффициентом менее 0,4, что указывает на вытеснение из больничной среды неизменённых бактерий устойчивыми нозокомиальными клональными вариантами микроорганизмов. Результаты исследований подтверждают значимость госпитальной среды как резервуара мультирезистентных патогенов и необходимость регулярного мониторинга с учётом уровня микробного разнообразия для профилактики госпитальных инфекций и обоснования противоэпидемических мер.

Ключевые слова: госпитальные инфекции; отделения высокого эпидемиологического риска; мультирезистентные патогены; видовое (внутривидовое) разнообразие; противоэпидемические меры

Для цитирования: Жукова Э.В., Мирская М.А., Семененко А.В., Никитина Г.Ю., Афонин С.А. Микробный пейзаж и микробное разнообразие госпитальной среды в отделениях высокого эпидемиологического риска. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 348-357

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-348-357

EDN: LGFZPW

Для корреспонденции: Жукова Эльвира Васильевна, д.м.н, вед.науч.сотр. отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123 098, г. Москва, Россия, e-mail: zhukova.elv@yandex.ru

Финансирование. Исследование не финансировалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.10.2025

Принята к печати 27.11.2025

Zhukova E.V.¹, Mirskaya M.A.², Semenenko A.V.¹, Nikitina G.Yu.³, Afonin S.A.¹

MICROBIAL LANDSCAPE AND MICROBIAL DIVERSITY OF THE HOSPITAL ENVIRONMENT IN DEPARTMENTS OF HIGH EPIDEMIOLOGICAL RISK

¹ Federal State Budgetary Institution National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary

Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia;

² I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, 110000, Moscow, Russia;

³ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, 125284, Moscow, Russia

Due to the high prevalence of healthcare-associated infections (HAI), ensuring infection safety in hospital settings, where the risk of HAI occurrence and spread remains high, is of particular importance. The aim of the study is to study the microbial landscape of the hospital environment in high-risk surgical departments, determine the epidemiological significance of the isolated microorganisms and assess their species (intraspecies) diversity as an indicator of the risk of HAI formation. Between 2019 and 2022, a microbiological monitoring of the hospital environment was conducted in two surgical units: the intensive care unit (ICU) and the abdominal surgery unit (ASU). A total of 1672 swab samples were analyzed, with positive findings in 37.8 % of cases in the ICU and 24.8 % in the ASU ($p < 0.05$). Medical gloves were identified as the most frequently contaminated objects. The predominant isolates belonged to the ESCAPE group, including *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, extended-spectrum β -lactamase-producing (ESBL⁺) *Klebsiella pneumoniae*, and MRSA. Over the four-year period, the proportion of carbapenem-resistant *A. baumannii* increased from 32 % to 80 %. High colonization rates were also observed for *K. pneumoniae* ESBL⁺ and *P. aeruginosa*, particularly in the ICU. In both departments, the circulation of unmodified bacteria that are not epidemiologically significant was also recorded. Their share was: 25.6 % of the total number of isolates in the ASU, 3.9 % – in the ICU ($p < 0.001$). For the ICU, a critically low species (intraspecies)

diversity of the microbial population of the hospital environment was established with a coefficient of less than 0.4, which indicates the displacement of unmodified bacteria from the hospital environment by resistant nosocomial clonal variants of microorganisms. These findings highlight the role of the hospital environment as a reservoir of multidrug-resistant pathogens and emphasize the importance of continuous microbiological monitoring, including the assessment of microbial diversity, as part of infection control strategies aimed at preventing healthcare-associated infections.

Key words: hospital infections; departments of high epidemiological risk; multidrug-resistant pathogens; species (intraspecific) diversity; anti-epidemic measures

For citation: Zhukova E.V., Mirskaya M.A., Semenenko A.V., Nikitina G.Yu., Afonin S.A. Evaluation of the intensity and long-term cellular and humoral immunity in humans after immunization with a live tularemia vaccine. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases). 2025; 30; 4: 348-357 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-348-357>

EDN: LGFZPW

For correspondence: Elvira V. Zhukova, Doctor of Medical Sciences, Leading Research Associate. Department of Epidemiology, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya" Ministry of Health of Russia, 123 098, Moscow, Russia, e-mail: zhukova.elv@yandex.ru

Information about authors:

Zhukova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6067-8767>;

Mirskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0002-3158-6548>;

Semenenko A.V., <https://orcid.org/0000-0001-7027-3547>;

Nikitina G.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-0804-8896>;

Afonin S.A., <https://orcid.org/0000-0002-4794-3351>.

Funding. The study was not funded.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 21.10.2025

Accepted 27.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционная заболеваемость остаётся одной из ведущих проблем общественного здравоохранения, несмотря на значительные достижения в области медицины [1]. Это обусловлено рядом факторов, среди которых особое значение имеют биологическая изменчивость возбудителей, появление новых патогенов, лекарственная устойчивость микроорганизмов и др. [2, 3]. Инфекционные болезни продолжают ежегодно уносить миллионы жизней и оказывать значительное влияние на социально-экономическое развитие государств [4]. Пандемия новой коронавирусной инфекции стала ярким примером того, насколько уязвимой может оказаться даже высокоразвитая система здравоохранения перед лицом новых и возвращающихся инфекций [5]. Введение в широкую практику эффективных вакцин против таких заболеваний, как гепатит В, корь, COVID-19 и др. [6–9] позволило существенно снизить уровень заболеваемости и смертности. В условиях, когда специфическая профилактика инфекционных заболеваний отсутствует или доступ к ней ограничен – будь то из-за отсутствия вакцин, их дефицита, низкого охвата иммунизацией или высокой изменчивости возбудителей, – особое значение приобретает система неспецифической защиты. Это особенно актуально в отношении инфекций респираторного тракта, характеризующихся высокой контагиозностью и лёгкостью распространения воздушно-капельным путём, особенно в условиях скученности населения и недостаточной вентиляции помещений [10–12]. Наибольшую эпидемиологическую и клиническую уязвимость демонстрируют группы населения с физиологически сниженной иммунной реактивностью – в первую очередь дети раннего возраста и лица пожилого возраста, у которых как врождённый, так и адаптивный иммунитет функционируют не в полном объёме [13–15].

Наряду с массовыми инфекциями, обладающими выраженным эпидемическим потенциалом, важное место среди актуальных проблем здравоохранения как в России, так и в мире занимают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Эти заболевания формируются в условиях медицинских организаций, зачастую вызваны высокорезистентными микроорганизмами и представляют собой серьёзную угрозу для пациентов, находящихся на лечении. Их высокая распространённость, тяжёлые клинические последствия и существенное влияние на продолжительность госпитализации, летальность и затраты на лечение определяют необходимость системного подхода к их профилактике и контролю [16–18]. В связи с этим особое значение приобретает обеспечение инфекционной безопасности в условиях стационара, где риск возникновения и распространения ИСМП, остаётся высоким. Одним из основных элементов системы инфекционного контроля является регулярный анализ микробиологического фона лечебных учреждений, что позволяет не только своевременно выявлять возбудителей потенциально опасных инфекций, но и целенаправленно проводить профилактические мероприятия и формировать политику инфекционного контроля на всех уровнях оказания медицинской помощи [19, 20].

Особую значимость микробиологический мониторинг приобретает в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которые являются зонами наивысшего риска по развитию ИСМП различной этиологии [21–23]. Это обусловлено высокой интенсивностью использования инвазивных методов лечения, необходимостью длительного и тесного контакта медицинского персонала с пациентами, а также тяжестью состояния госпитализированных. В ОРИТ формируются первичные очаги госпитальных штаммов патогенных микроорганизмов, устойчивых к антимик-

кробной терапии, что требует внедрения эффективных стратегий эпидемиологического надзора [24].

Не меньшую роль микробиологический мониторинг больничной среды играет и в отделениях абдоминальной хирургии (АХО), где уровень риска развития ИСМП, остаётся стабильно высоким. Это связано как с анатомическими особенностями вмешательств на органах брюшной полости, так и высокой вероятностью контаминации операционного поля эндогенной микрофлорой желудочно-кишечного тракта [25]. Послеоперационные гнойно-септические осложнения в АХО, такие как перитонит, сепсис, абсцессы и др. значительно увеличивают длительность госпитализации, стоимость лечения и уровень летальности [26, 27].

На современном этапе развития медицины госпитальная среда рассматривается как сложная экологическая система, обладающая собственным микробиомом, который существенно отличается по структуре и свойствам от микробных сообществ внебольничной внешней среды [20, 28, 29]. Термин «микробиом» впервые был введён J.M. Whipps и соавторами в 1988 году и обозначает совокупность микроорганизмов, обитающих в определённой экологической нише, характеристики которой задаются специфическими физико-химическими и биологическими условиями [30]. В условиях стационара формирование микробиома происходит под воздействием санитарно-гигиенических мероприятий, используемых антисептических средств, особенностей проводимых медицинских процедур и ряда других факторов [20]. Одной из отличительных особенностей популяций госпитальных штаммов является их низкое видовое и внутривидовое разнообразие, что отражает высокую степень генетической однородности и адаптации к условиям стационара [31]. Согласно данным российских исследователей, именно в условиях ОРИТ и АХО чаще всего формируются высокоадаптированные популяции госпитальных штаммов, обладающие устойчивостью к множественным классам антибиотиков и способностью длительно персистировать на поверхностях, медицинском оборудовании и коже пациентов [32, 33]. Такая узость спектра и однородность нозокомиальных популяций повышают риск вспышек инфекций, устойчивых к антимикробным препаратам, и требуют постоянного микробиологического мониторинга для своевременного выявления и локализации эпидемиологических угроз в виде ИСМП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить микробный пейзаж госпитальной среды в хирургических отделениях высокого эпидемиологического риска, определить эпидемиологическую значимость выделяемых микроорганизмов и оценить их видовое (внутривидовое) разнообразие как показатель риска формирования ИСМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение четырёх лет проводилось динамическое микробиологическое наблюдение за состоянием госпитальной среды в хирургических отделениях с повышенным риском инфекций, связанных с ИСМП. Для оценки уровня микробной контаминации были отобраны и проанализированы 1672 образца смывов: 998 – в ОРИТ и 674 – в АХО. Отбор проводился с эпидемиоло-

гически значимых объектов, включающих: поверхности медицинской мебели и оборудования (в том числе наркозно-дыхательной аппаратуры, дозаторов, аппаратов ИВЛ и др.), хирургические и диагностические инструменты, элементы водопровода (краны, смесители), медицинские изделия и предметы обихода, находящиеся в контакте с пациентами, рабочую одежду и медицинские перчатки персонала во время выполнения процедур. Такой подход позволил получить объективную картину микробной обсеменённости среды и выявить ключевые резервуары потенциально опасных госпитальных штаммов.

Микробиологическое мониторинг осуществляли в плановом порядке в рамках производственного контроля, проводимого с учетом имеющихся в отделениях факторов риска ИСМП, отбором проб ежемесячно, а также в случаях чрезвычайных ситуаций. Внеплановые исследования выполняли при выявлении предвестников эпидемического неблагополучия, подозрении на случаи ИСМП у пациентов, регистрации нозокомиальных инфекций, возникновении в отделениях экстремальных эпидемических ситуаций. При этом учитывались порядок и продолжительность лечебных процедур (установка инвазивных медицинских изделий, продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и др.), а также клинические данные. По показаниям места отбора проб, перечень объектов и объем исследований определяли в соответствии с конкретной эпидемической ситуацией и предполагаемым / установленным этиологическим агентом.

Фенотипические бактериологические исследования осуществляли классическим культуральным методом с видовой идентификацией выделенных чистых культур и использованием специальных тестов для определения отдельных видов резистентности [33]. Оценивали чувствительность изолятов к антибиотикам (АБ) в соответствии с Российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2021 г.) [34] и по показаниям – к рабочим концентрациям применяемых дезинфектантов. Для сбора и анализа данных микробиологического мониторинга использовали специализированные программные продукты – WHONET, Микроб-2, Журнал микробиолога, а также электронные таблицы [35]. Эти инструменты обеспечивали систематизацию результатов, автоматическую интерпретацию чувствительности культур, выделенных от пациентов, и объектов среды, а также оперативный анализ структуры микрофлоры и устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам (АМП). Использование компьютерных программ позволило комплексно охватить все этапы микробиологического мониторинга, повысить достоверность анализа и оперативно выявлять изменения в структуре госпитальной микрофлоры.

Полученные в ходе исследования данные были подвергнуты ретроспективному анализу с целью выявления динамики циркуляции госпитальных микроорганизмов и оценки видового (внутривидового) разнообразия, особенностей микробного пейзажа госпитальной среды в изучаемых отделениях и эпидемиологической значимости наиболее распространенных бактериальных агентов. Статистическую обработку осуществляли с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 12.0 с

применением методов параметрической статистики. Для оценки достоверности различий показателей между группами применялся t-критерий Стьюдента, при этом статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Коэффициенты видового (внутривидового) разнообразия рассчитывали в соответствии с Методическими рекомендациями МР 3.1.0346-24 "Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г. [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение четырёх лет наблюдения в ОРИТ было проведено 998 исследований смывов с объектов внешней среды. В 377 случаях (37,8 %) были получены положительные бактериологические находки, тогда как остальные пробы оказались стерильными. В аналогичный период в АХО выполнено 674 исследования смывов, из которых в 167 (24,8 %) были выделены микроорганизмы. Таким образом, уровень микробной контаминации объектов госпитальной среды в ОРИТ оказался статистически достоверно выше, чем в АХО ($p < 0,05$). В обоих отделениях микроорганизмы преимущественно выявлялись в виде монокультур; выделение бактериальных ассоциаций регистрировалось значительно реже. Всего за период наблюдения с эпидемиологически значимых объектов госпитальной среды было изолировано 383 штамма микроорганизмов в ОРИТ и 213 штаммов – в АХО (табл. 1).

Как следует из данных табл. 1, качественный состав микробных популяций госпитальной среды в ОРИТ и АХО был сопоставимым и включал аэробные грамположительные (ГПБ) и грамотрицательные (ГОб) бактерии. В количественном отношении доминировали штаммы представителей группы ESCAPE-бактерий, имеющих большое эпидемиологическое значение. В ОРИТ отмечено преобладание грамположительно-го нозокомиального патогена *Staphylococcus aureus*, устойчивого к метициллину и оксациллину (MRSA/ORSA). Частота его выделения более чем в два раза превышала аналогичный показатель в АХО ($p < 0,001$). Учитывая множественную устойчивость данного микроорганизма к антимикробным препаратам, сниженную чувствительность к рабочим растворам дезинфицирующих средств, применяемым в условиях реанимационного блока, а также факт колонизации MRSA у 18,5 % пациентов ОРИТ, он был расценён как вероятный этиологический агент в четырёх зарегистрированных случаях инфекций, связанных с ИСМП. Это заключение подтверждено совокупными результатами бактериологического анализа клинического материала и соответствующими клиническими наблюдениями. MRSA (ORSA) неоднократно выявлялся на поверхности медицинских перчаток персонала при работе в реанимационном зале, а также на ряде эпидемиологически значимых объектов: поверхности манипуляционного стола, контейнере класса Б для медицинских отходов, внешнем контуре аппарата искусственной вентиляции лёгких (ИБЛ) и корпусе дозатора антисептика.

Аэробные ГОб в микробной популяции обоих отделений были представлены энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными бактериями

Таблица 1

Микробный пейзаж и частота распространения микроорганизмов в больничной среде хирургических отделений

Виды и фенотипические варианты микроорганизмов	ОРИТ Отделение интенсивной терапии $n = 383$	АХО Отделение абдоминальной хирургии $n = 213$
	Абс. / % $\pm m$	Абс. / % $\pm m$
<i>Staphylococcus aureus</i>	7/1,8 $\pm 0,6$	5/2,3 $\pm 0,4$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	1/0,5 $\pm 0,2$
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	0	1/0,5 $\pm 0,3$
MRSA	83/21,7 $\pm 1,8$	18/9,9 $\pm 2,1$
MRSE	30/7,8 $\pm 1,4$	14/6,6 $\pm 1,8$
<i>Enterococcus faecalis</i>	8/2,1 $\pm 0,8$	7/3,9 $\pm 0,8$
<i>Enterococcus faecium</i>	0	3/1,4 $\pm 0,4$
VRE	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	5/2,3 $\pm 1,1$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС+	45/11,8 $\pm 2,6$	37/17,4 $\pm 2,6$
<i>Escherichia coli</i>	0	7/3,9 $\pm 0,8$
<i>Escherichia coli</i> БЛРС+	32/8,4 $\pm 2,4$	18/9,9 $\pm 1,2$
<i>Proteus vulgaris</i>	0	10/4,7 $\pm 1,4$
<i>Proteus mirabilis</i> БЛРС+	28/7,2 $\pm 1,2$	7/3,9 $\pm 0,8$
<i>Enterobacter cloacae</i> БЛРС+	9/2,4 $\pm 0,6$	4/2,2 $\pm 0,6$
<i>Serratia marcescens</i>	0	5/2,3 $\pm 0,6$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	73/19,1 $\pm 4,1$	27/12,7 $\pm 2,8$
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	0	7/3,9 $\pm 0,8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68/17,7 $\pm 3,2$	33/15,5 $\pm 3,4$
ИТОГО	383/100	213/100

(НФГОБ), которые преобладали в структуре микрофлоры (табл. 1). В ОРИТ НФГОБ включали два вида (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*), во время как в АХО выделено три вида (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*). Последние (*A. lwoffii*) были расценены как неэпидемические, так как характеризовались чувствительностью к антимикробным препаратам и дезинфицирующим средствам, используемым в АХО, а также отсутствием признаков колонизационной агрессии в отношении пациентов.

Штаммы других видов НФГОБ, идентифицированные в обоих отделениях, отличались множественной лекарственной устойчивостью (включая резистентность к карбапенемам в 75,0 % случаев), сниженной чувствительностью к свежеприготовленным растворам дезинфицирующих средств (в 81,0 % случаев), а также способностью к колонизации пациентов (суммарно в 27,4 % случаев по двум отделениям). Кроме того, они демонстрировали высокую устойчивость во внешней среде, что подтверждается широкой контаминацией эпидемиологически значимых объектов, статистически значимо преобладающей в ОРИТ ($p < 0,05$).

Acinetobacter baumannii был выявлен на различных эпидемиологически значимых объектах госпитальной среды: на поверхности раковины и крана послеоперационной палаты, кушетки в процедурном кабинете, крышке контейнера с использованным перевязочным материалом в перевязочной АХО. В ОРИТ данный микроорганизм неоднократно обнаруживался на перчатках медицинского персонала во время работы,

внешнем контуре аппарата искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), дозаторе для жидкого мыла и полотенце. Эти данные указывают на лёгкость контактной передачи *A. baumannii*, его способность к обитанию на разнообразных объектах больничной среды, а также на искусственный механизм распространения в отделениях стационара, относящихся к зонам высокого эпидемиологического риска.

Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), которая также была широко распространена в исследуемой госпитальной среде (табл. 1). В течение всего периода наблюдения данный патоген неоднократно выделялся с эпидемиологически значимых объектов в ОРИТ, включая смеситель крана стерилизационной, поверхность медицинских перчаток и рабочей одежды на посту, а также из канализационного стока раковины в подсобном помещении. В последнем случае *P. aeruginosa* была изолирована после процедуры разрушения матрикса биоплёнки с последующим выявлением свободноживущих клеток. Данный факт дополнительно подтверждает высокую адгезивную способность синегнойной палочки и её выраженную склонность к формированию биоплёнок – структурированных микробных сообществ, сопоставимых с госпитальным микробиомом. В условиях отделений высокого эпидемиологического риска наличие подобных сообществ приобретает особую значимость, обеспечивая длительную персистенцию возбудителя во внешней среде и увеличивая вероятность инфицирования пациентов.

Кроме того, все изолированные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* характеризовались множественной лекарственной устойчивостью, что согласуется с данными литературы о широком спектре потенциальных механизмов резистентности этого вида НФГОВ ко всем основным классам антимикробных препаратов [23, 36, 37]. Следует учитывать, что, подобно *Acinetobacter baumannii*, синегнойная палочка обладает естественной (природной видовой) устойчивостью к ряду противомикробных средств, что существенно осложняет ее эрадикацию. Особое внимание заслуживает беспрецедентно высокая устойчивость *P. aeruginosa* к дезинфицирующим средствам. В ходе исследования данный микроорганизм дважды был выделен непосредственно из рабочих растворов использованных дезинфектантов в ОРИТ. Данный факт свидетельствует о его способности не только выживать в условиях антисептической нагрузки, но и контаминировать сами растворы. Он представляет серьёзную угрозу с эпидемиологической точки зрения, так как делает возможной искусственную передачу возбудителя при стандартных санитарно-гигиенических мероприятиях. Важно отметить, что именно на *P. aeruginosa* приходился наибольший уровень колонизации пациентов: 27,2 % в ОРИТ и 10,5 % в АХО ($p < 0,001$), что подчёркивает ключевую роль данного микроорганизма в этиологической структуре исследуемых отделений.

Как указано выше, энтеробактерии также оказались широко распространёнными обитателями госпитальной среды в обоих отделениях. В ОРИТ они были представлены исключительно штаммами, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), инактивирующие все β -лактамы антибиотиков, за

исключением карбапенемов и цефепима: *Klebsiella pneumoniae* БЛРС⁺, *Escherichia coli* БЛРС⁺, *Proteus mirabilis* БЛРС⁺, *Enterobacter cloacae* БЛРС⁺ (табл. 1). В отличие от ОРИТ, в микробной популяции АХО была выявлена также «неизменённая», нормальная кишечная микрофлора – энтеробактерии различных видов, не синтезирующие указанный фермент и не относящиеся к нозокомиальным штаммам, однако вносящие существенный вклад в микробное разнообразие внутрибольничной среды АХО.

Среди энтеробактерий в обоих отделениях численное доминирование принадлежало представителю группы ESCAPE – *Klebsiella pneumoniae* БЛРС⁺. При этом статистически значимых различий в частоте ее обнаружения между ОРИТ и АХО не выявлено (11,8 % и 17,4 % соответственно; $p > 0,05$) (табл. 1). Этот возбудитель был изолирован со смывов с поверхности дыхательной трубки и дыхательного контура аппарата ИВЛ (в ассоциациях с кокковой флорой, не относящейся к группе экстремальных бактерий), а также с поверхности монитора в ОРИТ. Данные факты указывают, с одной стороны, на недостаточную антиинфекционную защиту используемых медицинских технологий, а с другой – на высокую устойчивость нозокомиальных энтеробактерий к факторам окружающей госпитальной среды. *Klebsiella pneumoniae* БЛРС⁺ неоднократно выделялась при отборе проб с наружной поверхности использованных медицинских перчаток, которые оказались наиболее контаминированным объектом в обоих отделениях (35,4 % смывов в ОРИТ и 10,7 % – в АХО; $p < 0,001$).

Уровень колонизации пациентов *Klebsiella pneumoniae* БЛРС⁺ составил 20,4 % в ОРИТ против 11,2 % в АХО ($p < 0,05$). Совпадение эпидемиологически значимой микрофлоры, выделенной как с объектов внутрибольничной среды, так и у пациентов, свидетельствует о реализации экзогенного механизма контактной передачи нозокомиальной флоры через медицинское оборудование, предметы обихода и руки персонала, что подтверждается данными многочисленных литературных источников [33, 38–41].

Относительно частоты выявления других нозокомиальных штаммов (НШ) энтеробактерий следует отметить, что статистически значимых различий между отделениями в отношении *Escherichia coli* БЛРС⁺ и *Enterobacter cloacae* БЛРС⁺ не установлено ($p > 0,05$). Иная ситуация наблюдалась при анализе контаминации *Proteus mirabilis* БЛРС⁺, который достоверно чаще выявлялся в госпитальной среде ОРИТ ($p < 0,05$; табл. 1).

Наряду с циркуляцией НШ в обоих отделениях, как уже отмечалось, во внешней среде обнаруживалось присутствие неизменённой нормальной микрофлоры различных видов, не относящихся к числу эпидемиологически значимых патогенов. При этом отмечено достоверное преобладание указанных микроорганизмов в АХО: их доля составила 25,6 % от общего числа изолятов, тогда как в ОРИТ аналогичный показатель не превышал 3,9 % ($p < 0,001$; табл. 1).

Следует подчеркнуть, что при доминировании в структуре микробиоты госпитальной среды штаммов группы ESCAPE более четверти всех изолятов АХО формировали микробное сообщество с достаточным уровнем видового (внутривидового) разнообразия (коэффициент разнообразия $> 0,4$). В ОРИТ же доля

неизменённых микроорганизмов оказалась минимальной (3,9 %) и была представлена лишь двумя видами – *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*, что не позволяло достичь критического уровня микробного разнообразия (0,4). Очевидно, что выраженное снижение видового (внутривидового) разнообразия микробной популяции госпитальной среды ОРИТ связано с вытеснением менее конкурентоспособных, не-эпидемических микроорганизмов доминирующими госпитальными клонами. Клоновая экспансия указывает на сформированную высоко адаптированную к специфическим условиям ОРИТ микробную популяцию и служит основанием для незамедлительного вмешательства в эпидемический процесс ИСМП со срочным принятием противоэпидемических мер. Всего в микробной популяции ОРИТ было выявлено 10 видов и экотаров бактерий, тогда как в АХО – 18 видов, что в 1,8 раза больше и свидетельствует о широком спектре видового (внутривидового) разнообразия обитающей в данном отделении микрофлоры.

В АХО грамположительные неизменённые микроорганизмы были представлены тремя видами стафилококков и двумя видами энтерококков (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*). Неизменённые грамотрицательные бактерии включали пять различных видов: энтеробактерий, не являющихся продуцентами β-лактамаз, и НФГОБ, не входящих в спектр группы ESCAPE. В отличие от этого, в ОРИТ обнаружены лишь два вида неизменённых ГПБ (*Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*) при полном отсутствии ГОБ – как энтеробактерий, не продуцирующих β-лактамазы, так и НФГОБ, не относящихся к группе ESCAPE (табл. 1). Таким образом, общее число неизменённых видов микроорганизмов в АХО составило 10, тогда как в ОРИТ – только 2. Это означает, что микробное разнообразие внебольничных микроорганизмов в ОРИТ оказалось в 5 раз беднее, чем в АХО. В совокупности с более высокой частотой выявления нозокомиальных штаммов этот факт также указывает на выраженный процесс вытеснения неизменённых бактерий госпитальными экотарами, обладающими конкурентными преимуществами и наибольшей адаптацией в ОРИТ.

Большой интерес представляло ретроспективное динамическое наблюдение за наиболее актуальными эпидемиологически значимыми нозокомиальными штаммами (НШ) в структуре микробного спектра госпитальной среды. Анализ ранжирования по годам по частоте их выделения показал, что в 2019 г. в ОРИТ доминировал *Staphylococcus aureus* MRSA (ORSA), тогда как в АХО ведущим возбудителем являлась *Klebsiella pneumoniae* БЛРС⁺ (табл. 2). В 2020 г. доля *K.*

Таблица 2

Динамика изменения доминирующих нозокомиальных штаммов в больничной среде отделений в зависимости от результатов ранжирования в 2019 – 2022 гг.

РАНГОВЫЕ МЕСТА	ОРИТ Отделение интенсивной терапии n=368				АХО Отделение абдоминальной хирургии n=162			
	2019 г. n=94	2020 г. n=97	2021 г. n=105	2022 г. n=72	2019 г. n=40	2020 г. n=41	2021 г. n=42	2022 г. n=39
1	MRSA	A.bau- manii	P.aeru- ginosa	K.pneu- moniae БЛРС ⁺	K.pneu- moniae БЛРС ⁺	K.pneu- moniae БЛРС ⁺	P.aeru- ginosa	P.aeruginosa
2	A.bau- manii	MRSA	K.pneu- moniae БЛРС ⁺	P.aeru- ginosa	A. baumannii	P.aerugi- nosa	A.bau- manii	A.baumannii
3	P.aeru- ginosa	P.aeru- ginosa	MRSA	A. baumannii	P.aeru- ginosa	A.bau- manii	K.pneu- moniae БЛРС ⁺	K.pneumoniae БЛРС ⁺
4	K.pneu- moniae БЛРС ⁺	K.pneu- moniae БЛРС ⁺	P.aeru- ginosa	MRSA	E.coli БЛРС ⁺	MRSA	E.coli БЛРС ⁺	E. coli БЛРС ⁺
5	MRSE	MRSE	MRSE	E.coli БЛРС ⁺	MRSA	P.mira- bilis БЛРС ⁺	P.mira- bilis БЛРС ⁺	MRSA
6	E.coli БЛРС ⁺	E.coli БЛРС ⁺	P.mirabi- lis БЛРС ⁺	MRSE	MRSE	E.coli БЛРС ⁺	MRSE	MRSE
7	P.mira- bilis БЛРС ⁺	P.mira- bilis БЛРС ⁺	E.coli БЛРС ⁺	P.mira- bilis БЛРС ⁺	P.mira- bilis БЛРС ⁺	MRSE	MRSA	P.mirabi-lis БЛРС ⁺
8	E. cloacae БЛРС ⁺	E. cloacae БЛРС ⁺	E. cloacae БЛРС ⁺	E. cloacae БЛРС ⁺	E. cloacae БЛРС ⁺	E. cloacae БЛРС ⁺	E. cloacae БЛРС	E. cloacae БЛРС ⁺

pneumoniae БЛРС⁺ в микробном пейзаже АХО вновь оставалась максимальной, в то время как в ОРИТ произошла смена доминирующего нозокомиального штамма – им стал *Acinetobacter baumannii*. Однако в 2021 г. *A. baumannii* не сохранил численного преимущества, и по завершении наблюдаемого периода лидирующие позиции в микробном спектре ОРИТ заняла синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), относящаяся к группе ESCAPE-патогенов и НФГОБ (табл. 2).

Как следует из представленных данных, в 2022 г. во внешней среде ОРИТ ведущие позиции заняла *Klebsiella pneumoniae* БЛРС⁺, которая по итогам года стала доминирующим нозокомиальным патогеном. Этот результат подтверждён не только данными ретроспективного динамического наблюдения, но и материалами риск-ориентированного эпидемиологического контроля и эпидемиологической диагностики ИСМП в ОРИТ за 2022 г. Таким образом, за четырёхлетний период наблюдения смена ведущего ESCAPE-патогена в ОРИТ происходила трижды, тогда как в АХО аналогичное явление было зарегистрировано лишь однократно – в 2021 г., когда *Pseudomonas aeruginosa* сменила приоритетный штамм *K. pneumoniae* БЛРС⁺ и сохранила доминирующее положение и в последующем году (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о высокой динамичности нозокомиальной микробной популяции госпитальной среды и более быстрое темпе смены ведущих госпитальных экотаров в ОРИТ по сравнению с АХО. На наш взгляд, это объясняется спецификой реанимационного отделения и уникальностью его микробной среды, что многократно отмечалось также в отечественной и зарубежной научной литературе [16, 19, 20, 33, 38, 41, 42].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ показал, что госпитальная среда хирургических стационарных отделений характеризуется выраженной контаминацией эпидемиологически значимыми нозокомиальными штаммами (НШ), среди которых ведущее место занимают аэробные неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*). Оба возбудителя отличались множественной лекарственной устойчивостью, включая резистентность к карбапенемам и рабочим концентрациям дезинфицирующих средств. Наиболее тревожным является выявленное в совокупности по обоим отделениям увеличение в динамике доли карбапенемрезистентных штаммов *A. baumannii* во внешней среде (рост в 2,5 раза за четырёхлетний период наблюдения). Как известно, основным механизмом подобной устойчивости является продукция карбапенемаз, гены которых локализованы на плазмидах и могут быстро распространяться как внутри вида, так и между различными микроорганизмами [33, 36, 43, 44]. Данное обстоятельство имеет не только локальное эпидемиологическое, но и глобальное клиническое значение, формируя мировую проблему нарастающей устойчивости госпитальных патогенов к антибиотикам последнего резерва.

Особое внимание заслуживает эпидемическое распространение MRSA в условиях стационаров, на что указывает ряд авторов [16, 20, 41, 45]. В нашем исследовании большое эпидемиологическое значение этого нозокомиального патогена установлено, в основном, для ОРИТ. Частота его находок на эпидемиологически значимых объектах госпитальной среды ОРИТ более, чем в два раза превышала аналогичный показатель в АХО ($p < 0,001$). Этот факт согласуется с имеющимися данными о мозаичности циркуляции MRSA в разных медицинских учреждениях, а также в различных отделениях одной медицинской организации. Снижение доли грамположительных патогенов при одновременном росте числа мультирезистентных ГОБ, которое мы наблюдали в АХО, рассматривается авторами как общемировая тенденция [37]. В этих условиях возможности адекватной эмпирической терапии ИСМП существенно ограничены.

Выявленные различия между отделениями свидетельствуют о высокой динамичности микробных популяций госпитальной среды. В ОРИТ наблюдалась более частая смена доминирующих эковаров группы ESCAPE (трижды за четыре года), тогда как в АХО — лишь однократно. Условия интенсивного антимикробного и антисептического давления в ОРИТ способствуют выраженной конкуренции и быстрой селекции наиболее адаптированных клонов. При этом в реанимации регистрировалось критическое снижение видового (внутривидового) разнообразия микробной популяции (3,9 % неизменённых штаммов против 25,6 % в АХО; $p < 0,001$), что также подтверждает активное вытеснение непатогенных микроорганизмов устойчивыми госпитальными вариантами.

Следует подчеркнуть, что используемый в работе культуральный метод имеет ограничения и не позволяет в полной мере охарактеризовать микробиом госпитальной среды. Современные молекулярно-генетические технологии, включая методы секвенирования

нового поколения и метагеномный анализ, открывают новые возможности для изучения структуры и эволюции микробных сообществ, их биоразнообразия и механизмов адаптации в условиях стационара [46, 47]. Развитие этих подходов формирует основу для геномного эпидемиологического надзора [48].

Микробиологический мониторинг госпитальной среды оценивается многими отечественными и зарубежными исследователями как ключевой инструмент эпидемиологического надзора за ИСМП [24, 26, 49]. Полученные нами результаты позволяют своевременно выявлять нозокомиальные штаммы, определять их устойчивость к антибиотикам и дезинфектантам, отслеживать смену доминирующих возбудителей ИСМП и уровень микробного разнообразия как информативного, эпидемиологически значимого маркера вытеснения нормальной микрофлоры мультирезистентными госпитальными клонами микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование продемонстрировало, что госпитальная среда хирургических стационарных отделений является активным резервуаром нозокомиальных микроорганизмов, обладающих высоким эпидемическим потенциалом. Установленные различия между ОРИТ и АХО подтверждают, что микробные популяции формируются в тесной зависимости от специфики отделения и условий применения антимикробных, антисептических, дезинфицирующих средств.

Ведение систематического микробиологического мониторинга больничной среды представляется необходимым с учётом не только спектра, частоты выделения, характеристики возбудителей ИСМП, но и динамической оценки всего спектра микрофлоры стационара, уровня (коэффициента) видового (внутривидового) микробного разнообразия как показателя вытеснения нормальной микрофлоры нозокомиальными, высоко резистентными клонами микроорганизмов. Поэтому интеграция изучения микробного разнообразия в стандартный микробиологический мониторинг госпитальной среды представляется чрезвычайно важной. Такой подход позволяет своевременно выявлять изменения в популяционной структуре госпитальной флоры, оценивать эпидемиологические риски ИСМП, обосновывать приоритетные направления противоэпидемических мероприятий. Представленные данные могут быть использованы в практике эпидемиологического надзора за ИСМП, для совершенствования стратегий борьбы с распространением резистентных госпитальных патогенов, повышения эффективности профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Они применимы для разработки и корректировки комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий, принятия управленческих решений, направленных на снижение рисков и частоты возникновения и распространения ИСМП в стационарах хирургического профиля.



ЛИТЕРАТУРА (П.П. 25, 27-30, 39-41, 43, 46-47 СМ REFERENCES)

1. Брик Н.И. История эпидемиологии. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024.

2. Акимкин В.Г. Эволюция эпидемиологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2025; 2: 6-15. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2025.15.2.6-15>
3. Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Хафизов К. Ф. и др. Биобезопасность и геномный эпидемиологический надзор. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2024; 23(5): 4-12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-4-12>
4. Экономического развития Российской Федерации. *Региональная и отраслевая экономика.* 2022; 4: 42–47. doi: 10.47576/2782-4578_2022_4_42.
5. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2022; 77(4): 254–260. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2121>
6. Кочетова Е.О., Шамшева О.В., Полеско И.В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач.* 2023; 26 (6): 7-15. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001
7. Никитина Г.Ю., Шавлова Е.О., Семенов А.В. и др. Эпидемиологическая эффективность вакцинации против COVID-19 у медицинских работников многопрофильного стационара. В книге: Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 2023.
8. Жукова Э.В., Мирская М.А., Готвянская Т.П., Каира А.Н. и др. К вопросу о безопасности отечественных вакцин против новой коронавирусной инфекции у медицинских работников. *Санитарный врач.* 2024; 2: 92-104. DOI: 10.33920/med-08-2402-01
9. Костинов М.П. Вакцинация подростков – стратегия сохранения демографического потенциала нации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2024; 23(4): 128-137. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-128-137>
10. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей. *Детские инфекции.* 2006; 5 (3): 56-61.
11. Линок А.П., Куликова М.М., Соломай Т.В. и др. Современные тенденции развития эпидемического процесса внебольничных пневмоний и их связь с инфекциями верхних дыхательных путей. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2024; 14 (2): 13-20. DOI: 10.18565/epidem.2024.14.2.13-20
12. Селькова Е.П., Яковлев В.Н., Семенов Т.А. и др. Оценка эффективности амиксина в профилактике острых респираторных вирусных инфекций. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2001; 3: 42-46.
13. Семенов Т.А., Селькова Е.П., Готвянская Т.П. и др. Показатели иммунного статуса при специфической и неспецифической профилактике гриппа у лиц пожилого возраста. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2005; 6: 24-28.
14. Кучма В.Р., Суханова Н.Н., Семенов Т.А. и др. О связи физического развития и иммунного статуса детей и подростков. *Гигиена и санитария.* 1996; 2: 17.
15. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н. и др. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. *Детские инфекции.* 2020; 19 (3) (72): 5-11. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11
16. Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2018; 17 (6): 4–10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10>
17. Жукова Э.В., Мирская М.А., Семенов А.В. и др. Оценка приверженности медицинского персонала мерам инфекционного контроля в условиях пандемии COVID-19. *Санитарный врач.* 2023; 5: 275–283. DOI:10.33920/med-08-2305-01
18. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям: монография. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012.
19. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П. и др. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи: общее содержание и ключевые компоненты. *Управление качеством в здравоохранении.* 2014; 4: 24–31.
20. Брусина Е.Б. Микробиом больничной среды. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2024;101(3):393–398. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-520>
21. Полибин Р. В., Брусина Е. Б., Ковалишена О. В. и др. Эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ЭММИ). Первые результаты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2025; 24(1): 4-9. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9>
22. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Каражас Н.В. и др. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. *Анализ риска здоровью.* 2020; (2): 136–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15>
23. Жукова Э.В., Бурова А.А., Мирская М.А. и др. Структура и антибиотикорезистентность бактериальных патогенов в отделениях высокого риска ИСМП в условиях пандемии COVID-19. *Санитарный врач.* 2022; 11: 821–832. <https://doi.org/10.33920/med-08-2211-03>
24. Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 "Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях". Москва, 2024.
26. Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н., Иванов Ф.В. и др. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи в хирургическом стационаре. *Вестник новых медицинских технологий.* 2022; 16(4): 19-23. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3.
31. Брико Н.И., Козлова С.Н., Акимкин В.Г. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
32. Перфильева Д.Ю., Мирошниченко А.Г., Куликов Е.С. и др. Внутрибольничные инфекции: взгляд на проблему в условиях глобальной угрозы антибиотикорезистентности (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024; 39(1): 28-37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37>
33. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2024).
34. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Год утверждения: 2021. МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2021.
35. Свистунов С.А., Кузин А.А., Суборова Т.Н. и др. Опыт использования компьютерной программы WHONET для эпидемиологического изучения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Медицинский альманах.* 2012; 3(20): 107-110.
36. Караконстантис С., Крицотакис Е.И., Гикас А. Варианты лечения *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, резистентных к карбапенемам, аминогликозидам, полимиксинам и тигециклину: подход, основанный на механизмах резистентности к карбапенемам. *Инфекция.* 2020; 48(6): 835-51. (на рус.) DOI:10.1007/s15010-020-01520-6.
37. Рачина С.А., Федина Л.В., Сухорукова М.В. и др. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. *Терапевтический архив.* 2023; 95(11): 996–1003. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.20246
38. Никитина Г.Ю., Шавлова Е.О., Семенов А.В. и др. Повышение эффективности неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в условиях пандемии COVID-19. В книге: Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2023). Сборник тезисов XI конгресса с международным участием. Москва, 2023.
42. Жукова Э.В., Мирская М.А., Готвянская Т.П., Ноздрачева А.В., Семенов А.В. и др. Этиологические и эпидемиологические аспекты нозокомиальных бактериальных инфекций в период пандемии COVID-19. *Санитарный врач.* 2025; 1: 15-30. DOI: 10.33920/med-08-2501-02
44. Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 63(5): 22-35. <https://doi.org/10.17116/>

- anesthesiology201805122
45. Зырянов СК, Сычев ИИ, Гушина ЮИ. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA, и пути их решения. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2017; 62(7-8): 69-79.
 48. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Хафизов К.Ф., Углева С.В., Дубоделов Д.В. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024; 101(2): 163–172. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-507>
 49. Орлова О.А., Тутельян А.В., Замятин М.Н., Акимкин В.Г. Эпидемиологическая диагностика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе. *Медицинский алфавит*. 2019; 3 (32):5–10. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-32 (407)-5–10



REFERENCES

1. Briko N.I. History of epidemiology. The training manual. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. (In Russ.).
2. Akimkin V.G. Evolution of epidemiology. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2025; 2: 6-15. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2025.15.2.6-15>
3. Akimkin VG, Semenenko TA, Khafizov KF, et al. Biosafety and Genomic Epidemiological Surveillance. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2024; 23(5): 4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-4-12>.
4. Skulkov I. S., Svyatova O. V., Sukmanov E. V. Assessment of socio-economic development of the Russian Federation. *Regional'naya i otraslevaya ekonomika*. 2022; 4: 42–47. (In Russ.). doi: 10.47576/2782-4578_2022_4_42.
5. Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV et al. COVID-19 in Russia: Epidemiology and Molecular Genetic Monitoring. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2022; 77(4): 254–260. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2121>
6. Kochetova E.O., Shamsheva O.V., Polesco I.V. et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis b in children and young people. *Lechashchiy vrach*. 2023; 26 (6): 7-15. (In Russ). DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001
7. Nikitina G.Yu., Shavlova E.O., Semenenko A.V. et al. Epidemiological efficacy of vaccination against COVID-19 in medical workers of a multidisciplinary hospital. *Sbornik tezisev IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Moskva, 2023. (in Russ)
8. Zhukova E.V., Mirskaya M.A., Gotvyanskaya T.P., Kaira A.N. etc. On the issue of the safety of domestic vaccines against new coronavirus infection in medical workers. *Sanitarnyy vrach*. 2024; 2: 92-104. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-08-2402-01
9. Kostinov M.P. Vaccination of Adolescents as an Important Way to Preserve Demographic Nation's Potential. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2024; 23(4): 128-137.2024;23(4):128-137. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-128-137>
10. Ershov F.I., Grigoryan S.S., Orlova T.G. et al. Antiviral therapy of acute respiratory viral infections in children. *Protivovirusnaya terapiya ORVI u detey. Detskie infektsii*. 2006; 5 (3): 56-61. (in Russ).
11. Linok A.P., Kulikova M.M., Solomay T.V. et al. Current trends in the development of the epidemic process of community-acquired pneumonia and their relationship with upper respiratory tract infections. idemiology and infectious diseases. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2024; 14 (2): 13-20. (in Russ). DOI: 10.18565/epidem.2024.14.2.13-20
12. Sel'kova E.P., Iakovlev V.N., Semenenko T.A. et al. Evaluation of amyxin effect in prophylaxis of acute respiratory viral infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2001; 3: 42-46. (in Russ).
13. Semenenko T.A., Selkova E.P., Gotvyanskaya T.P., Gaidarenko A.D., Polezhaeva N.A. et al. Indicators of immune status during specific and nonspecific prevention of influenza in the elderly. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2005; (6): 24–8. (in Russ).
14. Kuchma V.R., Sukhanova N.N., Semenenko T.A. and others. On the relationship between physical development and the immune status of children and adolescents. *Gigiena i sanitariya*. 1996; 2: 17. (in Russ).
15. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N. and others. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal increase in the incidence of upper respiratory tract infections. *Detskie infektsii*. 2020; 19 (3) (72): 5-11. (in Russ). DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11
16. Brusina E. B., Zueva L. P., Kovalishena O. V. et al. Infections associated with the provision of medical care: a modern doctrine of prevention. Part 2. Basic provisions. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2018; 17 (6): 4–10. (In Russ.). doi: 10.31631/2073 3046 2018 17 4 10
17. Zhukova E.V., Mirskaya M.A., Semenenko A.V. et al. Assessment of the commitment of medical personnel to infection control measures in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Sanitarnyy vrach*. 2023; 5: 275–283. (in Russ) doi: 10.33920/med-08-2305-01
18. Pokrovsky V. I., Akimkin V. G., Briko N. I. et al. National concept for the prevention of infections associated with the provision of medical care, and information material on its provisions: monograph. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye, 2012. (In Russ.).
19. Briko N. I., Brusina E. B., Zueva L. P., et al. Criteria for epidemiological safety of medical care: general content and key components. *Upravlenie kachestvom v zdravookhraneni*. 2014; 4: 24–31. (In Russ.).
20. Brusina E.B. Hospital environment microbiome. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024;101(3):393–398. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-520>
21. Polibin RV, Brusina EB, Kovalishena OV, et al. Epidemiological Interregional Multicenter Study of Healthcare-Associated Infections in the Intensive Care Units. First Results. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2025; 24(1): 4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9>
22. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V. et al. Assessing risks of infection with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; (2): 136–42. (in Russ). DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng
23. Zhukova E.V., Burova A. A., Mirskaya M. A. . et al. The structure and antibiotic resistance of bacterial pathogens in high-risk ISMP departments in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Sanitarnyy vrach*. 2022; 11: 821–832. (in Russ) doi: 10.33920/med-08-2211-03
24. Methodological recommendations MP 3.1.0346-24 "Organization and conduct of microbiological monitoring in medical organizations". Moskva, 2024. (in Russ)
25. Huston JM, Barie PS, Dellinger EP et al. Therapeutics and Guidelines Committee. The Surgical Infection Society Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection: 2024 Update. *Surg Infect*. 2024; 25(6): 419-435. doi: 10.1089/sur.2024.137.
26. Gumilyevsky B.Yu., Kotiv B.N., Ivanov F.V. and others. An infection related to the provision of medical care in a surgical hospital. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2022; 16(4): 19-23. (in Russ). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3.
27. Li S., Yu S., Peng M. et al. Clinical Features and Development of Sepsis in Klebsiella Pneumoniae Infected Liver Abscess Patients: a retrospective analysis of 135 cases. *BMC Infect Dis*. 2021; 23 (1): 597. DOI: 10.1186/s12879-021-06325-y.
28. Protano C., Cammalleri V., Romano Spica V., et al. Hospital environment as a reservoir for cross transmission: cleaning and disinfection procedures. *Ann. Ig*. 2019; 31(5): 436–48. DOI: <https://doi.org/10.7416/ai.2019.2305>
29. Berg G., Rybakova D., Fischer D., et al. Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8(1): 103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
30. Whipps JM, Lewis K, Cooke RC. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge MN, editor. *Fungi in biological control systems*. Manchester University Press, 1988.
31. Briko NI, Kozlova SN, Akimkin VG. Epidemiology and prevention of nosocomial infections. M.: GEOTAR-Media, 2020. (in Russ).
32. Perfil'yeva D.Yu., Miroshnichenko A.G., Kulikov E.S. et al. Nosocomial infections: a view on the problem in the context of the global threat of antibiotic resistance (review). *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2024; 39(1): 28-37. (in Russ). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37>
33. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant

РЕКЛАМА



ХИТОЗАН + ХРОМ



Жир, связанный с хитозаном, теряет способность к усвоению и выводится из организма



Хром сжигает жиры и снижает лишний вес



Снижает тягу к сладкому, улучшает усвоение глюкозы



142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

АО "ЭКОЛАБ"



покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- microorganisms (update 2024). (in Russ.)
34. Russian recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2021. Year of approval: 2021. MAKMAKh, SGMU: Smolensk, 2021. (in Russ.).
35. Svistunov SA, Kuzin AA, Suborova TN et al. Experience in using the Whonet computer program for the epidemiological study of infections related to medical care. *Meditsinskiy al'manakh*. 2012; 3(20): 107-110. (In Russ.)
36. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infektsiya*. 2020; 48(6): 835-51. (in Russ) DOI:10.1007/s15010-020-01520-6.
37. Rachina S.A., Fedina L.V., Sukhorukova M.V. et al. Diagnosis and antibacterial therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023; 95(11): 996-1003. (in Russ). DOI: 10.26442/00403660.2023.11.20246
38. Nikitina G.Yu., Shavlova E.O., Semenenko A.V. et al. Improving the effectiveness of non-specific prevention of infections associated with healthcare in the context of the COVID-19 pandemic. In the book: Control and prevention of infections associated with healthcare (IAHC-2023). *Sbornik tezisov XI kongressa s mezhdunarodnym uchastiem*. Moskva, 2023. (In Russ.)
39. Sun S, Gao H, Liu Y, et al. Co-existence of a novel plasmid-mediated efflux pump with colistin resistance gene mcr in one plasmid confers transferable multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 1102-13. DOI:10.1080/22221751.202.1768805
40. Kocsis B. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: An update on epidemiology, detection and antibiotic resistance. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2023; 4;70(4): 278-287. doi: 10.1556/030.2023.02186
41. Chopyk J., Akrami K., Bavly T., et al. Temporal variations in bacterial community diversity and composition throughout intensive care unit renovations. *Microbiome*. 2020; 8(1): 86. doi: 10.1186/s40168-020-00852-7.
42. Zhukova E.V., Mirskaya M.A., Gotvyanskaya, T.P., Nozdracheva A.V., Semenenko A.V. and others. Etiological and epidemiological aspects of nosocomial bacterial infections during the pandemic COVID-19. *Sanitarnyy vrach*. 2025; 1: 15-30. (in Russ). DOI: 10.33920/med-08-2501-02
43. Liu P, Li X, Luo M, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist*. 2018; 24(2): 190-8. doi: 10.1089/mdr.2017.0061.
44. Belotserkovsky B.Z., Protsenko D.N., Gelfand E.B. Antibacterial therapy of nosocomial care. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018; 63(5): 22-35. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/anesthesiology201805122
45. Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YS. Current Problems of Infections Caused by MRSA and Ways to Address Them. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2017; 62(7-8): 69-79. (In Russ.)
46. Eisen J. What does the term microbiome mean? And where did it come from? A bit of a surprise. *Winnower*. 2015; 142971.16196. DOI: https://doi.org/10.15200/winn.142971.16196
47. Berg G., Rybakova D., Fischer D., et al. Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8(1): 103. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0
48. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Khafizov K.F., Ugleva S.V., Dubodelov D.V. et al. Genomic surveillance strategy. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024; 101(2): 163-172. DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-507
49. Orlova O.A., Tutelyan A.V., Zamyatin M.N., Akimkin V.G. Epidemiological diagnosis of infections related to medical care at the present stage. *Meditsinskiy al'favit*. 2019; 3 (32):5-10. (in Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-32 (407)-5-10

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Макарова М.В., Свириденко М.А., Гунтупова Л.Д., Хачатурьянц Е.Н.,
Литвинов В.И.



<https://elibrary.ru/kkotni>

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ И СПЕКТР НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В КЛИНИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ ПАЦИЕНТОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города
Москвы», 107014, Москва, Россия

Введение. В последние десятилетия во многих странах врачи разных специальностей все чаще встречаются с больными микобактериозом, а в мире увеличивается распространение нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), которые являются причиной этого заболевания.

Цель: изучение видового спектра НТМБ и частоты их выделения от пациентов с подозрением на туберкулез в противотуберкулезных учреждениях города Москвы.

Результаты. В городе Москве в среднем за 10 лет из клинических образцов пациентов противотуберкулезных учреждений выделено 6380 культур НТМБ, что составило 21,6 % от общего количества выделенных микобактерий: в 2014 году – 9,8 %, в 2016 году – 25,6 %, в 2017 году – 27,8 %, в 2023 году – 26,5 %; значительную долю среди медленнорастущих микобактерий составили *M. avium* – 33,4 %, *M. kansasii* – 11,5 %, среди быстрорастущих – *abscessus* – 6,1 %; *M. peregrinum* – 5,7 %; *M. chelonae* – 5,0 %; *M. fortuitum* – 4,9 %.

Обсуждение. НТМБ составляют значительную часть микобактерий, обнаруживаемых в клинических образцах, полученных от пациентов с подозрением на туберкулез, обследованных в противотуберкулезных учреждениях города Москвы. В видовом спектре микобактерий среди медленнорастущих преобладают *M. avium* и *M. kansasii*, среди быстрорастущих – *M. abscessus*, *M. peregrinum*. Аналогичная ситуация имеет место во многих странах Европы, Азии и в США.

Заключение. Поскольку виды НТМБ заметно различаются по профилям патогенности и восприимчивости к лекарственным препаратам, а традиционная биохимическая идентификация на уровне видов с использованием молекулярных методов отсутствует в ряде лабораторий, настоящее исследование может дать важные рекомендации, которые помогут врачам выбирать эффективные методы лечения в условиях ограниченных ресурсов.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии; лабораторная диагностика; видовая идентификация; микобактериозы

Для цитирования: Макарова М.В., Свириденко М.А., Гунтупова Л.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Частота обнаружения и спектр нетуберкулезных микобактерий в клинических образцах пациентов противотуберкулезных учреждений. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 358-363
DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-358-363>
EDN: KKOTNI

Для корреспонденции: Макарова Марина Витальевна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ МНПЦБТ ДЗ г. Москвы, e-mail: makarova75@yandex.ru

Финансирование. Исследование не финансировалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.10.2025

Принята к печати 27.11.2025

Makarova M.V., Sviridenko M.A., Guntupova L.D., Khachaturyants E.N., Litvinov V.I.

FREQUENCY OF DETECTION AND SPECTRUM OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN CLINICAL SAMPLES OF PATIENTS IN TUBERCULOSIS INSTITUTIONS

The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow,
107014, Moscow, Russia

Introduction. In recent decades, doctors of various specialties have been increasingly meeting with patients with mycobacteriosis in many countries, and the spread of non-tuberculosis mycobacteria (NTM), which are the cause of this infection, is increasing worldwide. Objective: to study the species spectrum of NTM and the frequency of their release from patients with suspected tuberculosis in anti-tuberculosis institutions in Moscow.

Results. In Moscow, NTM accounted for a significant proportion of mycobacteria in clinical samples isolated from patients of tuberculosis institutions: in 2014 – 9.8 %, in 2016 – 25.6 %, in 2017 – 27.8 %, in 2023 – 26.5 %, on average over 10 years – 21.6 %; among slow-growing mycobacteria, the most common *M. avium* was isolated – 33.4 %, *M. kansasii* – 11.5 %, fast-growing – *abscessus* – 6.1 %; *M. peregrinum* – 5.7 %; *M. chelonae* – 5.0 %; *M. fortuitum* – 4.9 %.

Discussion. NTM constitute a significant proportion of mycobacteria detected in clinical specimens from patients suspected of having tuberculosis examined at Moscow tuberculosis facilities. Among the mycobacteria, *M. avium* and *M. kansasii* predominate among slow-growing species, while *M. abscessus* and *M. peregrinum* predominate among fast-growing species. A similar situation exists in many countries in Europe, Asia, and the United States.

Conclusion. Since the types of NTM differ markedly in their profiles of pathogenicity and susceptibility to drugs, and traditional biochemical identification at the species level using molecular methods is not available in a number of laboratories, this study can provide important recommendations that will help doctors choose effective treatment methods in conditions of limited resources.

Key words: non-tuberculous mycobacteria; laboratory diagnostics; species identification; mycobacteriosis

For citation: Makarova M.V., Sviridenko M.A., Guntupova L.D., Khachaturyants E.N., Litvinov V.I. Frequency of detection and

spectrum of non-tuberculous mycobacteria in clinical samples of patients in tuberculosis institutions. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 358-363 (in Rus.).
DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-358-363>
EDN: KKOTNI

For correspondence: Marina V. Makarova, Dr. Sci. Biol., lead researcher of the department of laboratory diagnostics of tuberculosis and pathomorphology the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, E-mail: makarova75@yandex.ru

Information about authors:

Makarova M.V., <https://orcid.org/0000-0002-2686-0952>;
Sviridenko M.A., <https://orcid.org/0009-0005-9681-1434>;
Guntupova L.D., <https://orcid.org/0009-0005-0882-2265>;
Khachataryants E.N., <https://orcid.org/0000-0002-9125-5038>;
Litvinov V.I., <https://orcid.org/0000-0002-5335-7690>.

Funding. The study was not funded.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 21.10.2025

Accepted 27.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во многих странах существенно увеличилась частота обнаружения нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) [1–9]. Однако нельзя категорически утверждать, что это «истинная ситуация», а не связана с большим вниманием к данной проблеме и улучшением соответствующих технических возможностей.

Подобным же образом врачи разных специальностей все чаще имеют дело с больными микобактериозом – заболеванием, вызванным НТМБ. Это может быть патология практически любых органов и тканей (костно-суставной системы, мягких тканей, мочеполовых органов и др.), но чаще всего заболевание локализуется в органах дыхания [1, 3, 7, 10–12]. Клинически и рентгенологически микобактериоз легких напоминает туберкулез, у части пациентов он прогрессирует до генерализованных форм, нередко приводящих к летальному исходу [9, 10, 13, 14].

Лабораторная диагностика (выделение и идентификация НТМБ) у нас в стране, как правило, проводится лишь в микобактериологических лабораториях некоторых противотуберкулезных учреждений и занимает длительное время (в мире такие исследования выполняются лишь в единичных лабораториях) [2, 3, 15, 16].

Проблемы с лечением больных микобактериозом отмечают многие авторы [3, 9–11, 17–20]. Лечение по продолжительности и набору лекарственных препаратов сходно с терапией туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

При этом следует подчеркнуть, что реальные данные о частоте обнаружения НТМБ у человека (как и у животных и в окружающей среде) практически отсутствуют. Нет также статистических данных о заболеваемости и эффективности лечения микобактериоза.

В настоящее время известно более 200 видов НТМБ, относящихся к условно-патогенным возбудителям и сапрофитам [2, 3, 9, 21].

Резервуаром НТМБ являются природные источники (почва, природные водоемы), а с их воздействием на человека связан повышенный риск развития микобактериозов. НТМБ также были обнаружены в системах водоснабжения, кранах, насадках для душа, плавательных бассейнах и гидромассажных ваннах [21, 22].

НТМБ вызывают патологию у самых разных жи-

вотных: рыб, птиц, млекопитающих [23–26].

Частота обнаружения НТМБ и их видовой спектр различаются в разных регионах мира. Так, W. Hoefsloot и соавт. (2013) приводят данные по идентификации видов НТМБ у 20182 пациентов в 62 лабораториях в 30 странах на шести континентах. Был выделен 91 вид НТМБ.

В большинстве стран среди медленнорастущих микобактерий чаще всего определяли *M. avium*, а быстро растущих – *M. abscessus* [3, 9, 10, 21]. Но, например, в Китае и Австралии среди медленнорастущих микобактерий чаще обнаруживали *M. intracellulare*, в ряде регионов Европы среди медленнорастущих – *M. kansasii*, *M. xenopi*, а быстро растущих – *M. peregrinum* [1, 2, 4, 7, 12, 27].

По данным S. Sharma, V. Upadhyay (2020) распространенность изолятов НТМБ была максимальной в Сингапуре – 511, на Гавайях – 396, в Калифорнии – 191 на 100 000 населения. В других регионах мира частота выделения НТМБ колебалась в пределах 0,7–65 на 100 000 населения. В Канаде чаще встречались *MAC*, *M. xenopi*; в США – *M. abscessus*, *M. fortuitum* (в штате Орегон – *M. chelonae*, *M. gordonae*; в Калифорния – *MAC*, *M. kansasii*, *M. abscessus*; на Гавайях – *M. xenopi*, *M. fortuitum*). В Южной Америке в Бразилии чаще обнаруживали *MAC*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*. Спектр НТМБ в Европе был представлен: в Ирландии – *MAC*, *M. kansasii*, *M. xenopi*; Шотландии – *M. malmoense*, *M. marinum*; Соединенном Королевстве и Дании – *M. szulgai*, *M. gordonae*. В Океании в Австралии чаще выделяли *MAC*, *M. kansasii*, *M. abscessus*; в Новой Зеландии – *M. fortuitum*, *M. simiae*. В Африке: в Кении – *MAC*, *M. abscessus*; Нигерии – *M. malmoense*, *M. marinum*; Уганде – *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*; Буркина-Фасо – *M. simiae*, *M. gordonae*. В Азии: в Японии – *MAC*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*; в Южной Корее – *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. chelonae*, *M. gordonae*.

ЦЕЛЮ настоящего исследования является изучение видового спектра НТМБ и частоты их выделения от пациентов с подозрением на туберкулез в противотуберкулезных учреждениях города Москвы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2006–2011 годах было изучено 1933 штамма НТМБ, за последние 10 лет (2014–2023 гг.) – 6380

Таблица 1

Частота обнаружения разных видов нетуберкулезных микобактерий (Москва, 2006–2011 гг.)

Группа НТМБ	Виды микобактерий	Частота обнаружения разных видов НТМБ	
		абс.	%
Медленно-растущие	<i>MAC</i>	613	31,7
	<i>M. kansasii</i>	294	15,2
	<i>M. xenopi</i>	272	14,1
	<i>M. gordonae</i>	70	3,6
	<i>M. marinum</i>	12	0,7
	<i>M. scrofulaceum</i>	11	0,6
	<i>M. simiae</i>	17	0,9
	<i>M. terrae complex</i>	7	0,4
	<i>M. szulgai</i>	5	0,3
	<i>M. gastri</i>	4	0,2
Всего		1305	67,5
Быстрора-стущие	<i>M. fortuitum</i>	481	24,9
	<i>M. chelonae/abscessus complex</i>	109	5,6
	<i>M. flavescens</i>	23	1,4
	<i>M. smegmatis</i>	11	0,6
	<i>M. phlei</i>	4	0,2
Всего		628	32,5
Итого		1933	100,0

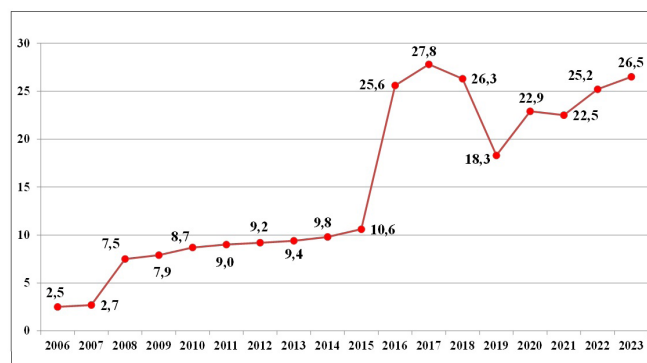


Рис. 1. Частота обнаружения нетуберкулезных микобактерий (в Москве) за период 2006–2023 гг. (% от всех выделенных культур микобактерий)

tis, *M. senegalense* [15] (табл. 2).

Ретроспективное исследование, основанное на материалах обследования пациентов, выписанных из противотуберкулезных стационаров (МНПЦ борьбы с туберкулезом) с 2018 по 2023 годы позволило выявить 188 пациентов с установленным диагнозом микобактериоз органов дыхания (в т.ч. сочетании с ВИЧ инфекцией у 60), микобактериоз мочеполовой системы был установлен у одного больного. Наиболее частыми возбудителями микобактериоза в г. Москве и Московской области были *MAC*, *M. kansasii*, реже *M. xenopi*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*. Результаты мониторинга свидетельствуют о росте патологии, вызванной НТМБ в г. Москве и области.

ОБСУЖДЕНИЕ

НТМБ составляют значительную часть микобактерий, обнаруживаемых в клинических образцах, полученных от пациентов с подозрением на туберкулез, обследованных в

культур НТМБ, выделенных из биологического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, бронхиальный смыв, промывные воды бронхов, аспират трахео-бронхиальный, отделяемое раны, мазок из уха, содержимое абсцесса, отделяемое дренажа, биоптат, кал), полученного от пациентов, находившихся на лечении или проходивших обследование в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) и филиалах или консультативно-диагностическом центре, а также в ТКБ №3 имени Г.А.Захарьина (ГБУЗ ТКБ № 3 ДЗМ) и ТБ № 11 имени А.Е. Рабухина. Поскольку исследование по идентификации и определению ЛЧ НТМБ, осуществляют только в МНПЦБТ, все противотуберкулезные и ряд учреждений пульмонологического и другого профиля города Москвы направляли больных, диагностический материал или выделенные культуры НТМБ для исследования в Центр. В ряде случаев культуры одного вида НТМБ были получены от пациента неоднократно, все они были включены в настоящее исследование.

Изоляты микобактерий были получены, как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – Миддлбрука 7Н9 в автоматизированной системе BASTEC MGIT 960. Дифференциация *M. tuberculosis complex* от нетуберкулезных микобактерий проведена с помощью иммунохроматографического ID-теста (StandartDiagnostics, Южная Корея), идентификация вида изолятов НТМБ – микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими (тест-система GenoType CM/AS – HainLifescience, Германия и тест-система МИКО-БИОЧИП, Институт молекулярной биологии РАН) методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В городе Москве (в МНПЦБТ) начали проводить исследования по выделению и идентификации НТМБ с 2006 г. [2,15] (табл. 1, рис. 1).

В 2006–2011 гг. в городе Москве всего было выделено 1933 НТМБ: в 2006 году – 2,5 %, а в 2011 – 9,0 % от количества всех выделенных микобактерий. Основными видами медленнорастущих НТМБ в 2006–2011 гг. были: *MAC* – 31,7 %, *M. kansasii* – 15,2 %, *M. xenopi* – 14,1 %, *M. gordonae* – 3,6 %; быстрора-стущих: *M. fortuitum* – 24,9 %, *M. chelonae/abscessus complex* – 5,6.

В дальнейшем в г. Москве работа по выделению и идентификации НТМБ продолжалась, совершенствовалась научно-техническая база, методический подход, всего за последние 10 лет (2014–2023 гг.) было выделено 6380 культур НТМБ (21,6 % от всех микобактерий). Из них медленнорастущих – 4969 (77,9 %), быстрора-стущих – 1411 (22,1 %).

В среднем за 10 лет среди медленнорастущих НТМБ чаще всего обнаруживали *M. avium* – 2129 (33,4 %) культур, *M. kansasii* – 734 (11,5 %), *M. xenopi* – 254 (4,0 %), *M. gordonae* – 240 (3,8 %) культур. Среди быстрора-стущих НТМБ чаще всего обнаруживали *M. abscessus* – 392 (6,1 %), *M. chelonae* – 316 (5,0 %), *M. peregrinum* – 364 (5,7 %), *M. fortuitum* – 312 (4,9 %), и культур.

Кроме того, в разные годы были выделены единичные культуры таких медленнорастущих микобактерий, как *M. celatum*, *M. iterjectum*, *M. lentiflavum*, *M. malmoense*, *M. scrofulaceum*, *M. simae*, *M. szulgai* и быстрора-стущих – *M. mageritensis*, *M. neoaurum*, *M. smegma-*

противотуберкулезных учреждениях города Москвы. В видовом спектре микобактерий среди медленно растущих преобладают *M. avium* (33,4 %) и *M. kansasii* (11,5 %), среди быстро растущих – *M. abscessus* (6,1 %), *M. peregrinum* (5,7 %). Аналогичная ситуация имеет место во многих странах Европы, Азии и в США [30–37].

В настоящее время общепризнано, что разные виды НТМБ различаются по своей способности вызывать заболевания у людей и что распространение конкретного вида может различаться в разных частях мира и оказывать серьезное влияние на частоту и проявления микобактериоза [4].

Частота заболевания микобактериозом является относительно высокой – в ряде стран даже превышает заболеваемость туберкулезом [3, 10, 28, 29]. Так, в период с 2007 по 2012 год число изолятов НТМБ увеличилось в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии с 5,6/100 000 до 7,6/100 000 населения, а заболеваемость микобактериозом легких с 4,0/100 000 до 6,1/100 000 населения [30]. В Шотландии частота НТМБ-инфекций выросла с 3,4/100 000 до 6,5/100 000 в период с 2011 по 2019 год [31]. Подобные же данные получены в исследованиях, выполненных в Германии [32], Китае [33], Бельгии [34], Южной Корее [35].

В США отмечен существенный рост легочной патологии, вызываемой НТМБ. Так, Национальные институты здравоохранения США сообщили об увеличении с 20 до 47 случаев на 100 000 населения легочных микобактериозов среди лиц в возрасте 65 лет и старше на всей территории Соединенных Штатов, при этом в 2014 году в стране зарегистрировано 181 037 случаев микобактериоза. Наибольшее количество новых случаев легочной патологии, вызываемой этими микобактериями, наблюдалось в штатах Флорида, Техас и Калифорния [26, 36, 37].

В последние десятилетия XX столетия в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области ежегодно регистрировали от 11 до 15 случаев микобактериоза (всего за период с 1981 по 2000 гг. в этом регионе выявлено 214 больных). На долю *MAC* приходилось 65,4 % заболеваний, на втором месте по этиологической значимости был «новый» для этого региона возбудитель – *M. malmoense* – 24,5 %, остальные были вызваны *M. xenopi*, *M. kansasii* и *M. scrofulaceum* (это были единичные случаи микобактериоза в регионе) [1].

Следует особо подчеркнуть, что среди больных мукковисцидозом распространенность микобактериоза достигает 20 % [40, 41].

Таблица 2

Нетуберкулезные микобактерии в клинических образцах (Москва, 2014–2023 годы)

Вид Микобактерий	ГОДЫ																					
	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023		Всего за 10 лет	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Медленно растущие НТМБ																						
<i>avium</i>	224	34,8	145	26,5	256	29,6	264	35,4	273	37,1	203	39,4	131	30,0	183	38,4	83	11,4	367	52,4	2129	33,4
<i>celatum</i>	-	-	1	0,2	-	-	1	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,1	3	0,1
<i>gordoniae</i>	22	3,4	21	3,8	29	3,4	30	4,0	30	4,1	22	4,3	24	5,5	14	2,9	37	5,1	11	1,6	240	3,8
<i>interjectum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,1	2	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,1
<i>intracellulare</i>	26	4,0	9	1,6	34	3,9	35	4,7	66	9,0	27	5,2	14	3,2	17	3,6	14	1,9	38	5,4	280	4,4
<i>kansasii</i>	60	9,3	52	9,5	111	12,8	71	9,5	80	10,9	55	10,7	37	8,5	76	16,0	103	14,1	89	12,7	734	11,5
<i>lentiflavum</i>	6	0,9	3	0,5	7	0,8	10	1,3	6	0,8	4	0,8	4	0,9	-	-	3	0,4	9	1,3	52	0,8
<i>malmoense</i>	-	-	-	-	5	0,6	2	0,3	4	0,5	1	0,2	-	-	1	0,2	1	0,1	-	-	14	0,2
<i>scrofulaceum</i>	2	0,3	2	0,4	9	1,0	36	4,8	8	1,1	1	0,2	-	-	-	-	-	-	4	0,6	62	1,0
<i>simiae</i>	-	-	4	0,7	-	-	5	0,7	2	0,3	1	0,2	-	-	-	-	2	0,3	1	0,1	15	0,2
<i>szulgai</i>	2	0,3	2	0,4	1	0,1	4	0,5	-	-	-	-	-	-	1	0,2	3	0,4	-	-	13	0,2
<i>xenopi</i>	20	3,1	50	9,1	44	50,9	35	4,7	28	3,8	27	5,2	19	4,4	17	3,6	3	0,4	11	1,6	254	4,0
<i>MAC</i>	170	26,4	120	21,9	179	20,7	69	9,2	109	14,8	65	12,6	89	20,4	43	9,0	310	42,6	16	22,8	1170	18,3
Всего	532	82,7	409	74,9	675	78,0	562	75,3	607	82,6	408	79,2	318	72,9	352	73,9	559	78,0	547	78,0	4969	77,9
Быстро растущие НТМБ																						
<i>abscessus</i>	17	2,6	33	6,0	25	2,9	52	7,0	48	6,5	33	6,4	32	7,3	45	9,6	41	5,6	66	9,4	392	6,1
<i>chelonae</i>	26	4,0	38	6,9	45	5,2	39	5,2	15	2,0	26	5,0	29	6,7	25	5,3	50	6,9	23	3,3	316	5,0
<i>fortuitum</i>	28	4,4	19	3,5	53	6,1	33	4,4	16	2,2	20	3,9	17	3,9	23	4,8	45	6,2	58	8,3	312	4,9
<i>mucogenicum</i>	1	0,2	4	0,7	1	0,1	6	0,8	2	0,3	3	0,6	1	0,2	-	-	-	-	-	-	18	0,3
<i>neoaerum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,3	2	0,0
<i>peregrinum</i>	39	6,1	40	7,3	65	7,5	54	7,2	47	6,4	25	4,9	39	8,9	31	6,5	22	3,0	2	0,3	364	5,7
<i>smegmatis</i>	-	-	3	0,5	1	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	0,1
<i>senegalense</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,4	3	0,0
Всего	111	17,3	137	25,1	190	22,0	184	24,7	128	17,4	107	20,8	118	27,1	124	26,1	158	22,0	154	22,0	1411	22,1
Всего культур НТМБ, % от МБ	643	9,8	546	10,6	865	25,6	746	27,8	735	26,3	515	18,3	436	22,9	476	22,5	717	25,2	701	26,5	6380	100
Всего пациентов	492		322		429		629		657		411		308		360		546		524		4678	

Частота обнаружения НТМБ и вызываемых ими заболеваний возросла во всем мире, по-видимому, из-за ряда причин:

1. Реальное увеличение распространения НТМБ в природе и инфицирования людей и животных в связи с экологическими, социальными и медицинскими (в первую очередь – нарушения иммунитета, ВИЧ и др.) причинами.

2. Развитие технологий обнаружения и идентификации НТМБ.

3. Повышение интереса к этой проблеме в связи с многочисленными сообщениями о вызванной ими патологии в разных странах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НТМБ широко распространены в природе. Частота их обнаружения в мире увеличивается, однако их выделение и идентификация в России проводят почти исключительно в противотуберкулезных учреждениях. НТМБ являются оппортунистами, вызывающими заболевание у лиц с наследственным или приобретенным иммунодефицитом различного генеза, заболеваниями легких, приводящих к их структурным изменениям, при травмах, сопровождающихся заражением из окружающей среды. Улучшение диагностики заболевания связывают с повышенной осведомленности медицинского персонала и применением молекулярно-генетических методов, компьютерной томографии (и др.). Показатели заболеваемости микобактериозом растут в тех странах, где работают соответствующие лаборатории.

В городе Москве НТМБ составили значительную долю микобактерий в клинических образцах, выделенных от пациентов противотуберкулезных учреждений: в 2014 году – 9,8 %, в 2016 году – 25,6 %, в 2017 году – 27,8 %, в 2023 году – 26,5 %, в среднем за 10 лет – 21,6 %; среди медленнорастущих микобактерий чаще всего выделяли *MAC* – 33,4 %, *M. kansasii* – 11,5 %, быстро растущих – *abscessus* – 6,1%; *M. peregrinum* – 5,7 %; *M. chelonae* – 5,0 %; *M. fortuitum* – 4,9 %. Эти данные свидетельствуют о том, что нетуберкулезные микобактерии и вызываемая ими патология (микобактериоз) сегодня становятся существенной проблемой здравоохранения. Поскольку виды НТМБ заметно различаются по профилям патогенности и восприимчивости к лекарственным препаратам, а традиционная биохимическая идентификация на уровне видов с использованием молекулярных методов отсутствует в ряде лабораторий, настоящее исследование может дать важные рекомендации, которые помогут врачам выбирать эффективные методы лечения в условиях ограниченных ресурсов.

15. Макарова М.В., Гунтупова Л.Д. Нетуберкулезные микобактерии. *Биопрепараты*. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20: 2: 97-102.



REFERENCES

1. Otten T.F., Vasiliev A.V. Mycobacteriosis. St. Petersburg: Medical Press, 2005. (in Russian)
2. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Non-tuberculous mycobacteria. M.: MNPTsBT, 2008.
3. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B., Catanzaro A., Daley C., Gordin F. et al.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 15; 175(4): 367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
4. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C., Angeby K., Bauriaud R., Bemer P. et al. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013; 42(6): 1604-13. doi: 10.1183/09031936.00149212.
5. Haworth C., Banks J., Capstick T., Fisher A., Gorsuch T., Laurensen I. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017; 72(Suppl 2):ii1-ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
6. Spaulding A., Lai Y., Zelazny A., Olivier K., Kadri S., Prevots D., Adjemian J. Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacterial Species Identified among Clinical Isolates in the United States, 2009-2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(11): 1655-1661. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-860OC.
7. Prevots D., Marshall J., Wagner D., Morimoto K. Global Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Review. *Clin Chest Med*. 2023; 44(4): 675-721. doi: 10.1016/j.ccm.2023.08.012.
8. Bethencourt Mirabal A., Nguyen A., Ferrer G. Lung Nontuberculous Mycobacterial Infections. 2024 Feb 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31869064.
9. Lange C., Bothamley G., Günther G., Guglielmetti L., Kontsevaya I., Kuksa L. et al.; Tuberculosis Network European Trials group (Tbnet). A Year in Review on Tuberculosis and Non-tuberculous Mycobacteria Disease: A 2025 Update for Clinicians and Scientists. *Pathog Immun*. 2025; 2; 10(2): 1-45. doi: 10.20411/pai.v10i2.791.
10. Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E. Non-tuberculous mycobacteria, mycobacterioses. M.: MNPTsBT. 2014.
11. Shmelev E.I., Zaitseva A.S., Makaryants N.N., and others. Experience of working with patients with non-tuberculous mycobacteriosis. *Pul'monologiya*. 2022; 32(1): 95-102.
12. Kumar K., Ponnuswamy A., Capstick T., Chen C., McCabe D., Hurst R. et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Clin Med (Lond)*. 2024; 24(1): 100017. doi: 10.1016/j.clinme.2024.100017.
13. Gopalaswamy R., Shanmugam S., Mondal R., Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci*. 2020; 17; 27(1): 74. doi: 10.1186/s12929-020-00667-6.
14. Wetzstein N., Geil A., Kann G., Lehn A., Schüttfort G., Kessel J. et al. Disseminated disease due to non-tuberculous mycobacteria in HIV positive patients: A retrospective case control study. *PLoS One*. 2021; 13(7): e0254607. doi: 10.1371/journal.pone.0254607.
15. Makarova M.V., Guntupova L.D. Non-tuberculous mycobacteria. *Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2020; 20; 2: 97-102.
16. Forbes B., Hall G., Miller M., Novak S., Rowlinson M., Salfinger M. et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31; 31(2): e00038-17. doi: 10.1128/CMR.00038-17.
17. Philley J., Griffith D. Medical Management of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Thorac Surg Clin*. 2019; 29(1): 65-76. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.001.
18. Daley C., Iaccarino J., Lange C., Cambau E., Wallace R., Andrejak C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020; 7; 56(1): 2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.








ЛИТЕРАТУРА (П.П. 3 - 9, 12 - 14, 16 - 41 СМ. REFERENCES)

1. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб.: Мед. пресса. 2005.
2. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ, 2008.
10. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. М.: МНПЦБТ. 2014.
11. Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарянц Н.Н., и др. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами. *Пul'monologiya*. 2022; 32(1): 95-102.

19. Lipman M., Cleverley J., Fardon T., Musaddaq B., Peckham D., van der Laan R. et al. Current and future management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) in the UK. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7(1): e000591. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000591.
20. Abate G., Stapleton J., Roupheal N., Creech B., Stout J., El Sahly H. et al. Variability in the Management of Adults With Pulmonary Non-tuberculous Mycobacterial Disease. *Clin Infect Dis.* 2021; 8; 72(7): 1127-1137. doi: 10.1093/cid/ciaa252.
21. Sharma S., Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res.* 2020; 152(3): 185-226. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_902_20.
22. Honda J., Viridi R., Chan E. Global Environmental Nontuberculous Mycobacteria and Their Contemporaneous Man-Made and Natural Niches. *Front Microbiol.* 2018; 30; 9: 2029. doi: 10.3389/fmicb.2018.02029.
23. Bercovier H., Vincent V. Mycobacterial infections in domestic and wild animals due to *Mycobacterium marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. porcinum*, *M. farcinogenes*, *M. smegmatis*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. simiae* and *M. genavense*. *Rev Sci Tech.* 2001; 20(1): 265-90. doi: 10.20506/rst.20.1.1269.
24. Falkinham J. Ecology of Nontuberculous Mycobacteria. *Microorganisms.* 2021; 30; 9(11): 2262. doi: 10.3390/microorganisms9112262.
25. Biet F., Boschirolu M. Non-tuberculous mycobacterial infections of veterinary relevance. *Res Vet Sci.* 2014; 97: S69-77. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.08.007.
26. Grigg C., Jackson K., Barter D., Czaja C., Johnston H., Lynfield R. et al. Epidemiology of Pulmonary and Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infections at 4 US Emerging Infections Program Sites: A 6-Month Pilot. *Clin Infect Dis.* 2023; 22; 77(4): 629-637. doi: 10.1093/cid/ciad214.
27. Pavlik I., Ulmann V., Falkinham J. Nontuberculous Mycobacteria: Ecology and Impact on Animal and Human Health. *Microorganisms.* 2022; 27; 10(8): 1516. doi: 10.3390/microorganisms10081516.
28. McShane P., Glassroth J. Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria: Current State and New Insights. *Chest.* 2015; 148(6): 1517-1527. doi: 10.1378/chest.15-0458.
29. Adjemian J., Daniel-Wayman S., Ricotta E., Prevots D. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39(3): 325-335. doi: 10.1055/s-0038-1651491.
30. Shah N., Davidson J., Anderson L., Lalor M., Kim J., Thomas H. et al. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012. *BMC Infect Dis.* 2016; 6; 16:195. doi: 10.1186/s12879-016-1521-3.
31. Jarchow-MacDonald A., Smith M., Seagar A., Russell C., Claxton P., Laurenson I., Moncayo-Nieto O. Changing Incidence and Characteristics of Nontuberculous Mycobacterial Infections in Scotland and Comparison With Mycobacterium tuberculosis Complex Incidence (2011 to 2019). *Open Forum Infect Dis.* 2022; 12; 10(1): ofac665. doi: 10.1093/ofid/ofac665.
32. Diel R., Jacob J., Lampenius N., Loebinger M., Nienhaus A., Rabe K., Ringshausen F. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J.* 2017; 26; 49(4): 1602109. doi: 10.1183/13993003.02109-2016.
33. Tan Y., Su B., Shu W., Cai X., Kuang S., Kuang H. et al. Epidemiology of pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria in Southern China, 2013-2016. *BMC Pulm Med.* 2018; 9; 18(1): 168. doi: 10.1186/s12890-018-0728-z.
34. Vande Weygaerde Y., Cardinaels N., Bomans P., Chin T., Boelens J., André E. et al. Clinical relevance of pulmonary non-tuberculous mycobacterial isolates in three reference centres in Belgium: a multicentre retrospective analysis. *BMC Infect Dis.* 2019; 17; 19(1): 1061. doi: 10.1186/s12879-019-4683-y.
35. Jeon D. Infection Source and Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019; 82(2): 94-101. doi: 10.4046/trd.2018.0026.
36. Chin K., Sarmiento M., Alvarez-Cabrera N., Norazmi M., Acosta A. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(5): 799-826. doi: 10.1007/s10096-019-03771-0.
37. Winthrop K., Marras T., Adjemian J., Zhang H., Wang P., Zhang Q. Incidence and Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008-2015. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17(2): 178-185. doi: 10.1513/AnnalsATS.201804-236OC.
38. Rivero-Lezcano O., González-Cortés C., Mirsaedi M. The unexplained increase of nontuberculous mycobacteriosis. *Int J Mycobacteriol.* 2019; 8(1): 1-6. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_18_19.
39. Loebinger M., Quint J., van der Laan R., Obradovic M., Chawla R., Kishore A., van Ingen J. Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2023; 164(5): 1115-1124. doi: 10.1016/j.chest.2023.06.014.
40. Floto R., Olivier K., Saiman L., Daley C., Herrmann J., Nick J. et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax.* 2016; 71: i1-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360.
41. Martiniano S., Nick J., Daley C. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2022; 43(4): 697-716. doi: 10.1016/j.ccm.2022.06.010.

ЭКОМУЦИЛ ЭКОЛАБ

-  Способствует мягкому и комфортному освобождению кишечника
-  Содействует регулярному стулу
-  Поддерживает в норме микрофлору кишечника
-  Помогает организму избавляться от токсинов и канцерогенов
-  Не вызывает побочных эффектов и привыкания



Покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ВИРУСОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/igzcgq>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Ермолаева Д.Е., Зуева М.М., Урбан Ю.Н., Мизаева И.Э., Тураева Н.В.,
Цвиркун О.В., Гаврич С.М., Разгулова Е.Е.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВИРУСА КОРИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2024-2025 ГГ.

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

Мониторинг циркуляции диких штаммов вируса кори является важным компонентом эпидемиологического надзора. Нами были получены данные о генетическом разнообразии вирусов, циркулировавших на территории РФ в 2024-2025 гг. Было исследовано 1128 клинических образцов за период 2024-2025 гг. Лабораторные исследования проводились на базе Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора). Молекулярно-генетический мониторинг диких штаммов вируса кори в РФ в 2024-2025 гг. позволил выявить смену доминирующего генотипа. В 2024 г. доминировал генотип D8 (71,9 % случаев), в 2025 г. доля генотипа B3, составлявшая в 2024 г. 28,1 %, возросла до 97,4 %.

Ключевые слова: корь; РВ-ПЦР; секвенирование по Сэнгеру; генотипирование

Для цитирования: Ермолаева Д.Е., Зуева М.М., Урбан Ю.Н., Мизаева И.Э., Тураева Н.В., Цвиркун О.В., Гаврич С.М., Разгулова Е.Е. Молекулярно-генетический мониторинг вируса кори на территории Российской Федерации в 2024-2025 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 364-367
DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-364-367>
EDN: IGZCGQ

Для корреспонденции: Ермолаева Дарья Евгеньевна, младший научный сотрудник геномного центра, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия, e-mail: dariatsatsura@yandex.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.11.2025
Принята к печати 07.12.2025

Ermolaeva D.E., Zueva M.M., Urban Yu.N., Mizaeva I.E., Turaeva N.V., Tsvirkun O.V., Gavrich S.M., Razgulova E.E.

MOLECULAR AND GENETIC MONITORING OF THE MEASLES VIRUS IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2024-2025

G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia

Monitoring of the circulation of wild-type measles virus strains is an important component of epidemiological surveillance. We obtained data on the genetic diversity of measles virus strains circulating in the Russian Federation during 2024–2025. A total of 1,128 clinical samples collected over this period were analyzed. Laboratory studies were conducted at the National Scientific and Methodological Center for Measles and Rubella Surveillance (G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor). Molecular and genetic monitoring of wild-type measles virus strains in the Russian Federation in 2024–2025 revealed a shift in the dominant genotype. In 2024, genotype D8 predominated (71.9% of cases), whereas in 2025 the proportion of genotype B3 increased from 28.1 % to 97.4 %.

Key words: measles; RT-PCR; Sanger sequencing; genotyping

For citation: Ermolaeva D.E., Zueva M.M., Urban Yu.N., Mizaeva I.E., Turaeva N.V., Tsvirkun O.V., Gavrich S.M., Razgulova E.E. Molecular and Genetic Monitoring of the Measles Virus in the Russian Federation in 2024–2025. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 364-367 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-364-367>
EDN: IGZCGQ

For correspondence: Daria E. Ermolaeva, junior researcher at the genomic center, Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky" Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia, e-mail: dariatsatsura@yandex.ru

Information about authors:

Ermolaeva D.E.,	https://orcid.org/0009-0008-8920-3133 ;
Zueva M.M.,	https://orcid.org/0000-0003-0339-7069 ;
Urban Y.N.,	https://orcid.org/0000-0003-0189-3608 ;
Mizaeva I.E.,	https://orcid.org/0000-0002-3338-9679 ;
Turaeva N.V.,	https://orcid.org/0000-0001-7657-4631 ;

Tsvirkun O.V., <https://orcid.org/0000-0002-3810-4804>;
Gavrich S.M., <https://orcid.org/0009-0001-9587-9753>;
Razgulova E.E., <https://orcid.org/0009-0008-5009-0872>.

Funding. *There was no funding for this work.*

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Received 06.11.2025

Accepted 07.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Корь продолжает оставаться одной из наиболее серьезных глобальных проблем общественного здравоохранения из-за высокой контагиозности, а также способности вызывать тяжелые осложнения и летальные исходы [1]. Благодаря широкому внедрению вакцинации глобальная смертность, связанная с корью, снизилась с 535 000 случаев в 2000 г. до 140 000 случаев в 2010 г. [2]. Молекулярно-генетический мониторинг циркуляции диких штаммов вируса занимает важное место в структуре глобального эпидемиологического надзора за инфекциями, подлежащими элиминации [3]. Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей фрагментов гена нуклеопротеина (N-гена) дает возможность отнести вирус к определенному генотипу и проследить его филогенетические связи [3]. Результаты генотипирования позволяют доказать прерывание циркуляции эндемичного штамма вируса кори, таким образом подтвердив элиминацию [4–8]. Всемирной организацией здравоохранения признано 24 генотипа вируса кори, для которых определены референс-штаммы [9]. При этом количество генотипов кори, регистрируемых Глобальной сетью лабораторий по кори и краснухе, сократилось [1]. Начиная с 2021 года, глобальное распространение получили только два генотипа - В3 и D8, которые сейчас являются доминирующими [1,3]. Такое снижение генетического разнообразия усложняет интерпретацию данных о завозах, поскольку определение принадлежности к широко распространенным генотипам уже не позволяет однозначно установить происхождение вируса [3]. В связи с этим особое значение приобретает углубленный молекулярный анализ на субгенотипическом уровне, включающий исследование внутригрупповых вариаций и определение генетических линий [3].

В Российской Федерации многолетняя реализация программы «Элиминация кори и краснухи; достижение sporadической заболеваемости эпидемическим паротитом в РФ (2021–2025 гг.)» позволила добиться существенного снижения заболеваемости корью и прерывания циркуляции эндемичных штаммов. Однако сохраняется риск завоза инфекции из стран, где корь продолжает активно распространяться. В этих условиях молекулярно-генетическое типирование всех выявленных случаев кори является необходимым компонентом эпидемиологического надзора за данной инфекцией [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – выявить особенности циркуляции диких штаммов вируса кори на территории Российской Федерации в 2024–2025 гг. с помощью молекулярно-генетического мониторинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исследуемого материала были использованы клинические образцы, полученные от больных с лабораторно подтвержденным диагнозом «корь» из различных субъектов Российской Федерации. Биологический материал включал назофарингеальные соскобы и образцы мочи, поступившие в Национальный научно-методический центр по надзору за корью и краснухой (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора) от Региональных референс-центров лабораторной сети Российской Федерации. Всего за период исследования (2024–2025 гг.) было проанализировано 1128 клинических образцов, из которых 445 образцов получены в 2024 г. и 683 образца – в 2025 г.

Все лабораторные исследования проводились в условиях, соответствующих требованиям биологической безопасности уровня BSL-2, с соблюдением стандартных операционных процедур и контроля качества.

Выделение РНК и амплификация геномных участков. Вирусную РНК экстрагировали из клинических образцов с использованием коммерческого набора «МАГНО-сорб» (AmpliSens, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для детекции вирусной РНК кори применяли метод обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в реальном времени (Real-time ОТ-ПЦР). Реакцию проводили одноэтапно с использованием набора для научных исследований БиоМастер ОТ-ПЦР-Стандарт (Россия) и двух наборов праймеров – MeV214 и MeV216 [7].

Секвенирование и биоинформационный анализ. Для генотипирования вируса проводили определение нуклеотидной последовательности участка длиной 450 нт гена нуклеопротеина (N-гена), соответствующего стандартному генотипирующему региону [10, 11]. Амплифицированные фрагменты подвергались секвенированию методом Сэнгера на платформе Applied Biosystems Sanger Sequencing 3500 Series Genetic Analyzers (Thermo Fisher Scientific, США). Полученные хроматограммы проверялись вручную на наличие ошибок чтения и собраны в консенсусные последовательности с использованием программного обеспечения SeqScape (Applied Biosystems) и MEGA X.

Выравнивание последовательностей проводилось относительно референсных штаммов, определенных ВОЗ для каждого генотипа вируса кори. Филогенетический анализ выполнялся методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood). Для аннотирования и верификации полученных последовательностей использовались базы данных BLAST (NCBI) и MeaNS (Measles Nucleotide Surveillance Database).

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ GraphPad Prism 10.0 и IBM SPSS

Statistics 29.0. Для анализа частоты распределения генотипов и динамики их циркуляции применялись описательная статистика и непараметрические методы. Различия между долями оценивались с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йейтса при необходимости. Для оценки статистической значимости различий частот выявления генетических линий в разные годы применялся точный критерий Фишера. Нормальность распределения проверялась по критерию Шапиро–Уилка. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

Этические аспекты.

Исследование проводилось в рамках реализации программы «Элиминация кори и краснухи; достижение спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в РФ (2021–2025 гг.)» и не требовало получения индивидуального информированного согласия пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью оценки молекулярно-генетического разнообразия вируса кори в Российской Федерации в 2024–2025 гг. проведен анализ нуклеотидных последовательностей участка 450 нт гена нуклеопротеина (N-гена), полученных из 1128 клинических образцов. Были получены данные о генетическом разнообразии вирусов, циркулировавших на территории РФ. В 2024 г. установлена циркуляция двух генотипов – D8 и B3, при этом генотип D8 и его геноварианты являлись доминирующими, обусловив 71,9 % от всех генотипированных случаев (рис. 1).

Преобладающими являлись вирусы генотипа D8, представленные генетическими линиями D8 MVs/Rudaki.TJK/49.21, D8 MVs/Almaty.KAZ/10.23 и D8 MVs/Patan.IND/16.19. На протяжении всего года наблюдалась их непрерывная циркуляция. Генотип B3, представленный линией MVs/Quetta.PAK/44.20, регистрировался преимущественно во втором полугодии 2024 г.

В течение 2025 г. прослеживается смена доминирующего генотипа: доля вирусов, принадлежащих генотипу B3 возросла, достигнув 97,4 % всех генотипированных случаев, в то время как доля D8 сократилась до 2,6 % (рис. 2).

Вирусы линии B3 MVs/Quetta.PAK/44.20 формировали единственную устойчиво циркулирующую популяцию, что свидетельствует о вытеснении ранее преоб-

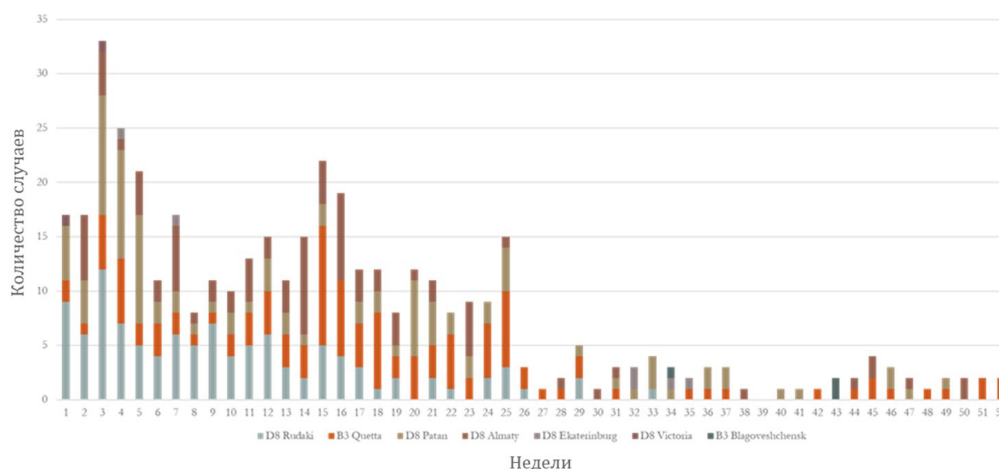


Рис. 1. Понедельное распределение генетических линий и вариантов вируса кори, Россия, 2024 г.

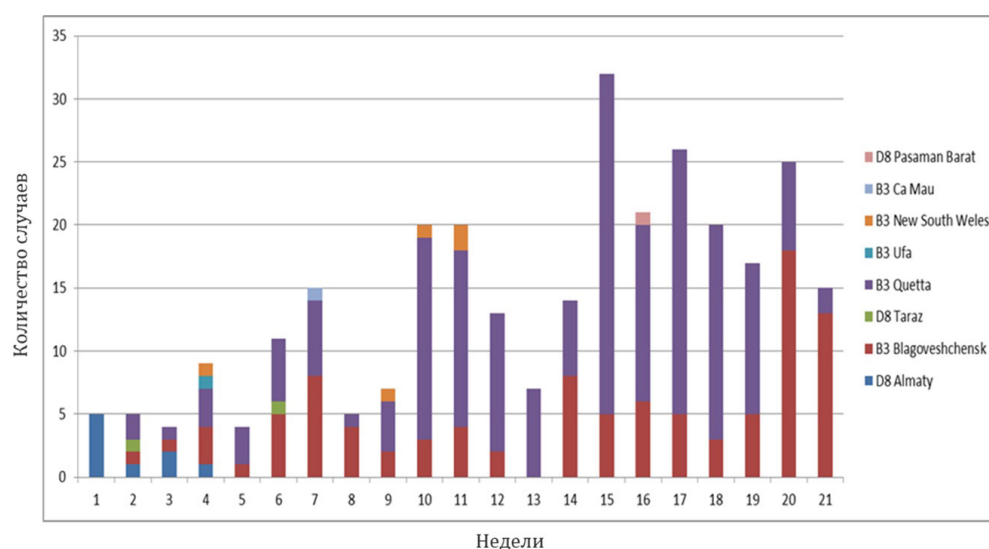


Рис. 2. Понедельное распределение генетических линий и вариантов вируса кори, Россия, 6 месяцев, 2025 г.

ладавшего генотипа D8.

Обсуждение. Проведенный молекулярно-генетический мониторинг выявил изменения в структуре вирусной популяции вируса кори на территории Российской Федерации в 2024–2025 гг. В 2024 году доминировали вирусы генотипа D8. Данный генотип был определяющим в странах Европейского региона ВОЗ, включая Россию [6]. Внутри генотипа D8 отмечалось перераспределение циркулирующих линий: если в 2023 г. преобладала линия D8 MVs/Rudaki.TJK/49.21 (72,6 %), то в 2024 г. наблюдалось более равномерное распределение между тремя основными линиями:

- D8 MVs/Rudaki.TJK/49.21 – 32,1 %,
- D8 MVs/Patan.IND/16.19 – 29,2 %,
- D8 MVs/Almaty.KAZ/10.23 – 25,6 %.

Параллельно происходило увеличение доли генотипа B3, преимущественно генетической линии MVs/Quetta.PAK/44.20 (34,5 %).

В 2025 г. наблюдается процесс смены доминирующего генотипа: генотип B3 стал преобладающим (97,4 %), вытеснив D8 (2,6 %).

Преимущественно в структуре вирусной популяции в 2025 г. преобладали вирусы генотипа В3, относящиеся к генетической линии MVs/Quetta.РАК/44.20. Вирусы этой линии были впервые идентифицированы в Пакистане в ноябре 2020 г. [12, 13]. В течение 2021 г. случаи заболевания, ассоциированные с данной линией, регистрировались преимущественно в странах регионов Ближнего Востока и Южной Азии, в частности на территории Пакистана и Ирана [3, 12]. В 2024 году вспышки кори, вызванные этой генетической линией, были зафиксированы в нескольких странах Европейского региона ВОЗ, включая Великобританию, Германию и Румынию [12].

Одновременно с этим циркулировал субвариант данной линии – MVs/ Blagoveshchensk/44.20. Впервые он был выделен в Амурской области на 51 неделе 2023 г. [12, 13]. В 2024 г. единичные случаи зарегистрированы в Чехии, Франции, Испании, Австрии и Республике Корея [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного молекулярно-генетического мониторинга диких штаммов вируса кори в Российской Федерации в 2024–2025 гг. свидетельствуют об изменениях в структуре вирусной популяции, в частности о выраженной тенденции к увеличению доли генотипа В3: если в 2023–2024 гг. преобладал генотип D8, то уже к середине 2025 г. почти полностью доминировал генотип В3 (97,4 %). Такая динамика может указывать на процесс смены доминирующего генотипа.

Таким образом, учитывая изменчивость генетических линий, целесообразно продолжить мониторинг генетического разнообразия циркулирующих диких штаммов для своевременного выявления эпидемиологически значимых изменений.



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-2, 4-6, 9-11, 13 СМ. REFERENCES)

- Рубальская Т.С., Ерохов Д.В., Жердева П.Е., Мамаева Т.А., Тихонова Н.Т. Глобальное генетическое разнообразие вируса кори (Paramyxoviridae: Morbillivirus: Morbillivirus hominis): исторические аспекты и современное состояние. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(5): 361–371. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-187> EDN: <https://elibrary.ru/bfzbei>
- Костина Ю.А., Лапшгаева А.В., Чумаков М.Э., Козлова И.Н., Кузнецова В.А., Пузакова Д.В. Обзор эпидемиологической ситуации по коревой инфекции в Республике Мордовия и прогноз на ближайшие годы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30(3): 183–190 DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-183-190> EDN: AISSRG
- Мамаева Т.А., Жердева П.Е., Рубальская Т.С., Мизаева И.Э., Ер-

молаева Д.Е., Тураева Н.В., Баркинхоева Л.А. Оценка деятельности лабораторной сети по кори и краснухе в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 2: 67–74. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-2-67-74> EDN: LFJLZZ

- Заболеемость корью, краснухой и эпидемическим паротитом в России за 2024 год. Информационный бюллетень № 42. (2024) Available at: <https://gabrigh.ru/assets/files/ib2024-12.pdf>



REFERENCES

- Minta A.A., Ferrari M., Antoni S., Lambert B., Sayi T.S., Hsu C.H., et al. Progress Toward Measles Elimination - Worldwide, 2000–2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024; 73(45): 1036–1042. doi: [10.15585/mmwr.mm7345a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7345a4). PMID: 39541251; PMCID: PMC11576049.
- Verguet S., Johri M., Morris S.K., Gauvreau C.L., Jha P., Jit M. Controlling measles using supplemental immunization activities: a mathematical model to inform optimal policy. *Vaccine*. 2015; 33(10): 1291–1296. doi: [10.1016/j.vaccine.2014.11.050](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.11.050). PMID: 25541214; PMCID: PMC4336184.
- Rubalskaia T.S., Erokhov D.V., Zherdeva P.E., Mamaeva T.A., Tikhonova N.T. Global genetic diversity of measles virus (Paramyxoviridae: Morbillivirus: Morbillivirus hominis): historical aspects and current state. *Voprosy Virusologii*. 2023; 68(5): 361–371. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-187> EDN: <https://elibrary.ru/bfzbei> (in Russian)
- Rota P.A., Evans R., Ben Mamou M.C., Rey-Benito G., Sangal L., Dosseh A., et al. The Global Measles and Rubella Laboratory Network Supports High-Quality Surveillance. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12(8): 946. doi: [10.3390/vaccines12080946](https://doi.org/10.3390/vaccines12080946). PMID: 39204069; PMCID: PMC11359298
- Roy F., Mendoza L., Hiebert J., McNall R.J., Bankamp B., Connolly S., et al. Rapid Identification of Measles Virus Vaccine Genotype by Real-Time PCR. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(3): 735–743. doi: [10.1128/JCM.01879-16](https://doi.org/10.1128/JCM.01879-16). PMID: 27852670; PMCID: PMC5328441.
- Measles virus nomenclature update: 2012 Weekly Epidemiological Record. 2012; 87(09): 73–80. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WER8709>
- Kostina Yu.A., Lapshtaeva A.V., Chumakov M.E., Kozlova I.N., Kuznetsova V.A., Puzakova D.V. Overview of the epidemiological situation of measles infection in the republic of mordovia and forecast for the coming years. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 3: 183–190 DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-183-190> EDN: AISSRG
- Mamaeva T.A., Zherdeva P.E., Rubal'skaya T.S., Mizaeva I.E., Ermolaeva D.E., Turaeva N.V., Barkinkhoeva L.A. Evaluation of the performance of the measles and rubella laboratory network in the Russian Federation. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 2: 67–74. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-2-67-74> EDN: LFJLZZ
- Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome. Third edition, June 2018. TechNet-21. Available at: <https://www.technet-21.org/en/manual-introduction>.
- Nakayama T., Mori T., Yamaguchi S., Sonoda S., Asamura S., Yamashita R., et al. Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. *Virus Res*. 1995; 35(1):1–16. doi: [10.1016/0168-1702\(94\)00074-m](https://doi.org/10.1016/0168-1702(94)00074-m). PMID: 7754670.
- Matsuzono Y., Narita M., Ishiguro N., Togashi T. Detection of measles virus from clinical samples using the polymerase chain reaction. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994; 148(3):289–93. doi: [10.1001/archpedi.1994.02170030059014](https://doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170030059014). PMID: 8130864.
- Incidence of measles, rubella and epidemic parotitis in Russia for 2024. Information bulletin. 2025; 42. Available at: <https://gabrigh.ru/assets/files/ib2024-12.pdf> (in Russian)
- Bankamp B., Kim G., Hart D., Beck A., Ben Mamou M., Penedos A., et al. Global Update on Measles Molecular Epidemiology. *Vaccines (Basel)*. 2024;1 2(7):810. doi: [10.3390/vaccines12070810](https://doi.org/10.3390/vaccines12070810). PMID: 39066448; PMCID: PMC11281501.

**ЖЕНЬШЕНЬ +
ТАУРИН
ЭКОЛАБ**

- Общетонизирующий эффект
- Стимулирование половой функции
- Позитивное влияние на центральную нервную систему



покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Голицына Л.Н., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Пономарёва Н.В.,
Зайцева Н.Н., Новикова Н.А.



<https://elibrary.ru/hnwnji>

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ В 2021–2025 ГГ.

ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, 603950,
Нижний Новгород, Россия

Заболевания, связанные с энтеровирусами, различаются по клиническим проявлениям и тяжести течения от бессимптомной инфекции или легких лихорадочных состояний до серьезных мультисистемных заболеваний, сопровождающихся поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.

Целью данного исследования явилось изучение этиологической структуры различных клинических форм энтеровирусной инфекции в период постпандемии COVID-19.

Материалы и методы. Определение (серо)типа энтеровирусов проводили методом секвенирования фрагмента области VP1 генома.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования проведен анализ типовой структуры энтеровирусов, выявленных в 2021–2025 гг. у 3542 пациентов с различными клиническими формами энтеровирусной инфекции: энтеровирусный менингит, экзантемные формы, герпангина, респираторная форма, кишечная форма, бессимптомная форма, энтеровирусная инфекция неуточненная. В результате идентифицированы энтеровирусы 51 типа. В структуре этиологических агентов энтеровирусного менингита, представленной вирусами 30 типов, преобладали вирусы вида *Enterovirus betacoxsackie* (EVB): ECHO30, ECHO6, ECHO9, Коксаки A9 и ECHO18; у больных экзантемными формами и герпангиной чаще выявлялись вирусы вида *Enterovirus alphacoxsackie* (EVA): Коксаки A6, Коксаки A16, Коксаки A10. У пациентов с кишечными расстройствами преобладали и обнаруживались приблизительно в равных долях EVA и EVB. У больных респираторными заболеваниями в единичных случаях были выявлены недавно открытые вирусы новых типов: EVC105 и EVC117. Наиболее разнообразный спектр энтеровирусов, представленный 34 типами, был выявлен у здоровых.

Заключение. Установлено, что в период постпандемии COVID-19 произошло быстрое восстановление типового разнообразия циркулирующих энтеровирусов. При проведении мониторинга циркуляции энтеровирусов штаммы, обладающие повышенной вирулентностью, могут быть выявлены при обследовании пациентов без специфичной для ЭВИ манифестации.

Ключевые слова: энтеровирусные инфекции; этиологическая структура; энтеровирусы

Для цитирования: Голицына Л.Н., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Пономарёва Н.В., Зайцева Н.Н., Новикова Н.А. Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в европейской части России в 2021–2025 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 368–373

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-368-373>

EDN: HNWNJI

Для корреспонденции: Голицына Людмила Николаевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций, руководитель референс-центра по мониторингу за энтеровирусными инфекциями, e-mail: lyudmila_galitzina@mail.ru

Финансирование. Финансирование данной работы проводилось из средств Государственного бюджета, выделенных на отраслевую научно-исследовательскую программу Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.11.2025

Принята к печати 07.12.2025

Golitsyna L.N., Selivanova S.G., Zverev V.V., Ponomareva N.V., Zaytseva N.N., Novikova N.A.

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF ENTEROVIRUS INFECTIONS IN THE EUROPEAN PART OF RUSSIA IN 2021–2025

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

Enterovirus-associated diseases vary in clinical manifestations and severity, ranging from asymptomatic infections or mild febrile illnesses to severe multisystem diseases involving the cardiovascular and central nervous systems.

The aim of this study was to investigate the etiological structure of various clinical forms of enterovirus infection in the post-COVID-19 pandemic period.

Materials and Methods. Enterovirus serotype determination was performed by sequencing a fragment of the VP1 genome region.

Results and Discussion. This study analyzed the typical structure of enteroviruses identified in 2021–2025 in 3,542 patients with various clinical forms of enterovirus infection: enterovirus meningitis, exanthematous forms, herpangina, respiratory form, intestinal form, asymptomatic form, and enterovirus infection unspecified. As a result, 51 types of enteroviruses were identified. Among the etiologic agents of enteroviral meningitis, represented by 30 types, the predominant ones were *Enterovirus betacoxsackie* (EVB): ECHO30, ECHO6, ECHO9, Coxsackie A9, and ECHO18. *Enterovirus alphacoxsackie* (EVA): Coxsackie A6, Coxsackie A16, and Coxsackie A10, were detected more frequently in patients with exanthematous forms and herpangina. In patients with intestinal disorders, EVA and EVB predominated and were detected in approximately equal proportions. In patients with respiratory diseases, recently discovered new types of viruses, EVC105 and EVC117, were detected in isolated cases. The most diverse spectrum of enteroviruses, represented by 34 types, was detected in healthy individuals.

Conclusion. It has been established that, in the post-COVID-19 pandemic, there was a rapid restoration of the typical diversity of

circulating enteroviruses. By monitoring enterovirus circulation, strains with increased virulence can be identified in patients without EVI-specific manifestations.

Key words: enterovirus infections; etiological structure; enteroviruses

For citation: Golitsyna L.N., Selivanova S.G., Zverev V.V., Ponomareva N.V., Zaytseva N.N., Novikova N.A. Etiological structure of enterovirus infections in the European part of Russia in 2021–2025. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 368–373 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-368-373>

EDN: HNWNJI

For correspondence: Lyudmila N. Golitsyna, Cand. Sci. Biol., leading researcher of the laboratory of molecular epidemiology of viral infections, head of the reference center for monitoring enterovirus infections, e-mail: lyudmila_galitzina@mail.ru

Information about authors:

Golitsyna L.N., <https://orcid.org/0000-0002-8064-4476>;

Selivanova S.G., <https://orcid.org/0000-0002-6610-1774>;

Zverev V.V., <https://orcid.org/0000-0002-3853-9293>;

Ponomareva N.N., <https://orcid.org/0000-0001-8950-6259>;

Zaytseva N.N., <https://orcid.org/0000-0001-5370-4026>;

Novikova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>.

Funding. The financing of this work was carried out from the funds of the State budget allocated to the industry research program of Rospotrebnadzor.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 06.11.2025

Accepted 07.12.2025

ВЕДЕНИЕ

Энтеровирусные инфекции человека (ЭВИ) включают ряд инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами 4-х видов, которые, согласно современной биномиальной номенклатуре, именуются как *Enterovirus alphacoxsackie*, *Enterovirus betacoxsackie*, *Enterovirus coxsackiepol* и *Enterovirus deconjuncti* (EVA-D, включают более ста представителей; ранее именовались как виды *Enterovirus A-D*, соответственно), входят в состав рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* [1].

Энтеровирусы распространены повсеместно. Ежегодно по всему миру регистрируются вспышки, вызванные неполиомиелитными энтеровирусами, однако отмечено, что спектр циркулирующих энтеровирусов имеет региональные особенности [2]. Наиболее высокая заболеваемость энтеровирусной инфекцией регистрируется у детей младших возрастных групп.

В Российской Федерации в многолетней динамике отмечались периодические подъемы, а начиная с 2021 г. – ежегодный рост заболеваемости ЭВИ [3]. В структуре клинических форм ЭВИ преобладают заболевания без поражения центральной нервной системы. В последние 10 лет отмечается тенденция к снижению заболеваемости энтеровирусным менингитом (ЭВМ).

Заболевания, связанные с энтеровирусами, различаются по клиническим проявлениям и тяжести течения от бессимптомной инфекции или легких лихорадочных состояний до серьезных мультисистемных заболеваний, сопровождающихся поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Энтеровирусная инфекция – наиболее частая причина серозного менингита. Энтеровирусы одного и того же типа могут вызывать заболевания, сопровождающиеся различными клиническими проявлениями; в то же время одна и та же клиническая форма ЭВИ может быть связана с вирусами разных типов и видов.

ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение этиологической структуры различных клинических форм энтеровирусной инфекции в период

постпандемии новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе был проведен анализ типовой структуры выборки, включавшей 3542 штамма энтеровирусов, идентифицированных у здоровых и больных различными формами ЭВИ в результате молекулярно-генетического мониторинга циркуляции на территории Европейской части России и Северного Кавказа, проведенного в 2021–2025 гг. Биоматериал (ликвор, фекалии, респираторные образцы) содержащий энтеровирусы, поступал из ФБУЗ Центров гигиены и эпидемиологии в 61 субъекте Российской Федерации.

Определение (серо)типа энтеровирусов проводили методом секвенирования фрагмента области VP1 генома, коррелирующей с серотипом [4].

Анализ данных производился при помощи программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований, проведенных в 2021–2025 гг. в рамках молекулярно-генетического мониторинга циркуляции энтеровирусов на территории Европейской части России и Северного Кавказа, у населения были идентифицированы неполиомиелитные энтеровирусы 51 типа (табл.). В 2021 г. были выявлены энтеровирусы 25 типов, в 2022 г. – 32 типов, в 2023 г. – 35 типов, в 2024 г. – 37 типов, за 9 месяцев 2025 г. – 32 типа. Наименьшая активность циркуляции энтеровирусов наблюдалась в 2021 г. В этот год были зарегистрированы самые низкие за исследуемый период показатели заболеваемости ЭВИ [3] и отмечено наименьшее типовое разнообразие энтеровирусов, что вероятно было обусловлено влиянием ограничительных мероприятий, введенных в 2020 г. в начале пандемии COVID-19 и частично сохранившихся в 2021 г. Однако, уже в 2022–2023 гг. произошло восстановление активности циркуляции энтеровирусов, о чём свидетельствуют выросшие показатели заболеваемости ЭВИ, достигшие значений, сравнимых с регистрировавшимися до пандемии [5]. Число типов циркулирующих

энтеровирусов также стало аналогично значениям, отмеченным в 2017-2019 гг. [6, 7].

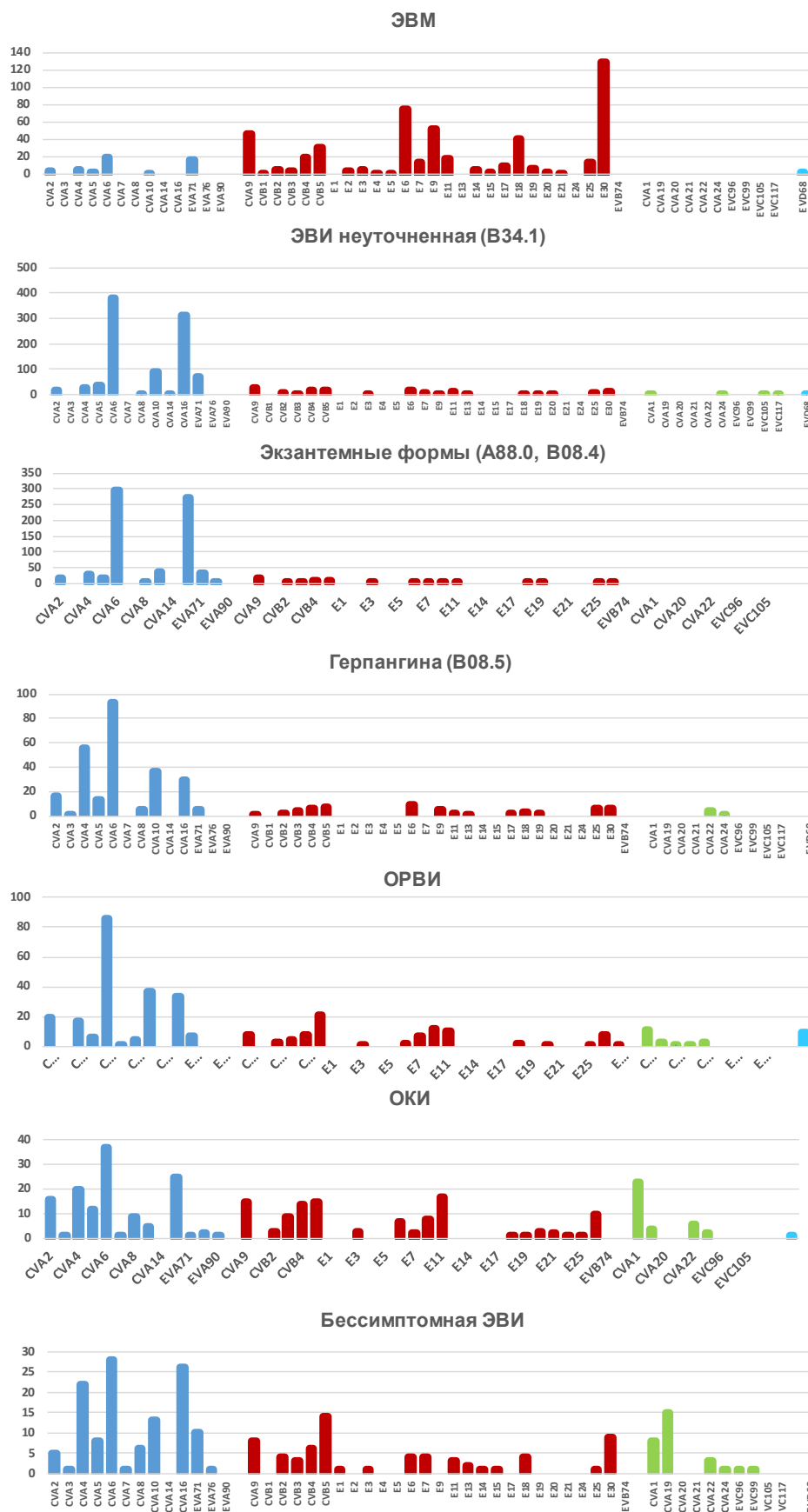
На основании данных, представленных в сопроводительной документации биоматериала, поступившего на исследование, проведен анализ типовой структуры энтеровирусов, выявленных у пациентов с различными клиническими формами ЭВИ: ЭВМ (n = 537), экзантемные формы (обозначены в МКБ 10 пересмотра как A88.0 и B08.4¹ [МКБ]; n = 769), герпангина (B08.5; n = 317), респираторная форма (n = 327), кишечная форма (n = 278), бессимптомная форма (n = 216); в значительном числе случаев (n=1098) в графе «диагноз» был указан код B34.1 – энтеровирусная инфекция неуточненная.

У больных ЭВМ были идентифицированы энтеровирусы 30 типов 3-х видов: EVA, EVB и EVD (рис.). Преобладали энтеровирусы вида EVB, соотношение долей вирусов EVA/EVB/EVD составило 8,94 %/90,69 %/0,37 %, соответственно. Среди возбудителей ЭВМ доминировали вирусы ЕСНО30, ЕСНО6, ЕСНО9, Коксаки А9 и ЕСНО18, их доля составила 24,02 %, 13,00 %, 9,68 %, 8,56 % и 7,45 %, соответственно. Вирусы данных типов преобладали в РФ и до пандемии COVID-19 [6].

Следует отметить, что доминирование EVB в этиологической структуре ЭВМ является закономерным. Вирусы этого вида наиболее часто выявляются у больных ЭВМ и в других странах [8]. Среди EVA у больных ЭВМ чаще других обнаруживают EVA71, который в настоящее время считается самым нейровирулентным непOLIомиелитным энтеровирусом и входит в перечень приоритетных патогенов, обладающих эпидемическим потенциалом [9, 10]. В данном исследовании доля EVA71, идентифицированного у больных ЭВМ, составила 3,17 %.

У пациентов с экзантемными формами ЭВИ были выявлены вирусы 23 типов 2-х видов: EVA и EVB. Доля EVA составила 91,55 %. Наиболее часто обнаруживались вирусы Коксаки А6 и Коксаки А16, на их долю пришлось более 70 % случаев заболеваний: 38,62 % и 35,24 %, соответственно.

¹ Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)https://cr.minzdrav.gov.ru/directory/diseases



Таблица

Неполиомиелитные энтеровирусы, идентифицированные у населения Европейской части России и Северного Кавказа в 2021-2025 гг.

вид вируса	тип вируса	годы										всего	
		2021		2022		2023		2024		2025			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Enterovirus al- phacoxsackie	CVA2	19	7,17	15	2,53	42	4,90	12	1,05	5	0,72	93	2,63
	CVA3	1	0,38	1	0,17	1	0,12	0		0		3	0,08
	CVA4	17	6,42	33	5,57	72	8,40	40	3,51	16	2,32	178	5,03
	CVA5	2	0,75	31	5,24	38	4,43	14	1,23	7	1,01	92	2,60
	CVA6	132	49,81	138	23,31	248	28,94	243	21,35	180	26,09	941	26,57
	CVA7	0		1	0,17	2	0,23	0		0		3	0,08
	CVA8	0		6	1,01	2	0,23	21	1,85	2	0,29	31	0,88
	CVA10	18	6,79	39	6,59	36	4,20	116	10,19	10	1,45	219	6,18
	CVA14	0		0		0		1	0,09	0		1	0,03
	CVA16	2	0,75	99	16,72	9	1,05	272	23,90	314	45,51	696	19,65
	EVA71	4	1,51	16	2,70	20	2,33	82	7,21	21	3,04	143	4,04
EVA76	1	0,38	2	0,34	0		0		1	0,14	4	0,11	
EVA90	0		0		1	0,12	0		0		1	0,03	
	всего EVA	196	73,962	381	64,358	471	54,96	801	70,39	556	80,58	2405	67,90
Enterovirus be- tacoxsackie	CVA9	5	1,89	46	7,77	34	3,97	23	2,02	16	2,32	124	3,50
	CVB1	0		0		0		0		1	0,14	1	0,03
	CVB2	1	0,38	3	0,51	6	0,70	10	0,88	8	1,16	28	0,79
	CVB3	14	5,28	0		1	0,12	8	0,70	6	0,87	29	0,82
	CVB4	6	2,26	7	1,18	19	2,22	45	3,95	4	0,58	81	2,29
	CVB5	8	3,02	0		86	10,04	18	1,58	2	0,29	114	3,22
	E1	0		0		0		0		1	0,14	1	0,03
	E2	0		0		1	0,12	3	0,26	0		4	0,11
	E3	0		1	0,17	3	0,35	7	0,62	6	0,87	17	0,48
	E4	0		1	0,17	0		0		0		1	0,03
	E5	1	0,38	0		0		0		0		1	0,03
	E6	0		60	10,14	55	6,42	4	0,35	2	0,29	121	3,42
	E7	0		9	1,52	22	2,57	2	0,18	2	0,29	35	0,99
	E9	0		6	1,01	11	1,28	51	4,48	15	2,17	83	2,34
	E11	4	1,51	30	5,07	14	1,63	17	1,49	3	0,43	68	1,92
	E13	0		0		1	0,12	1	0,09	2	0,29	4	0,11
	E14	1	0,38	1	0,17	1	0,12	2	0,18	1	0,14	6	0,17
	E15	0		2	0,34	0		1	0,09	0		3	0,08
	E17	0		0		0		4	0,35	8	1,16	12	0,34
	E18	0		4	0,68	10	1,17	3	0,26	41	5,94	58	1,64
	E19	0		0		0		10	0,88	3	0,43	13	0,37
	E20	0		0		6	0,70	3	0,26	1	0,14	10	0,28
	E21	1	0,38	0		0		2	0,18	0		3	0,08
	E24	0		0		0		1	0,09	0		1	0,03
	E25	1	0,38	2	0,34	6	0,70	21	1,85	1	0,14	31	0,88
	E30	2	0,75	1	0,17	90	10,50	83	7,29	3	0,43	179	5,05
	EVB74	0		0		0		1	0,09	0		1	0,03
	всего EVB	44	16,604	173	29,223	366	42,71	320	28,12	126	18,26	1029	29,051
Enterovirus coxsackiepol	CVA1	20	7,55	7	1,18	7	0,82	11	0,97	0		45	1,27
	CVA19	2	0,75	13	2,20	4	0,47	2	0,18	1	0,14	22	0,62
	CVA20	0		0		1	0,12	0		0		1	0,03
	CVA21	0		0		1	0,12	0		0		1	0,03
	CVA22	2	0,75	4	0,68	2	0,23	2	0,18	6	0,87	16	0,45
	CVA24	1	0,38	3	0,51	0		1	0,09	0		5	0,14
	EVC96	0		1	0,17	0		0		0		1	0,03
	EVC99	0		0		1	0,12	0		0		1	0,03
	EVC105	0		0		0		1	0,09	0		1	0,03
EVC117	0		1	0,17	0		0		0		1	0,03	
	всего EVC	25	9,434	29	4,90	16	1,87	17	1,49	7	1,01	94	2,65
Enterovirus deconjuncti	EVD68	0		9	1,52	4	0,47	0		1	0,14	14	0,40
Всего		265	100	592	100	857	100	1138	100	690	100	3542	100

У больных герпангиной были обнаружены энтеровирусы 25 типов видов EVA, EVB и EVC (80,76 %/17,67 %/1,58 %, соответственно). Также как и у больных экзантемными формами в структуре идентифицированных вирусов преобладали EVA, однако состав доминирующих типов отличался: Коксаки А6, Коксаки А4 и Коксаки А10 (29,34 %, 17,67 % и 11,67 %, соответственно).

У пациентов с респираторными заболеваниями были идентифицированы энтеровирусы 30 типов 4-х видов; соотношение долей EVA/EVB/EVC/EVD составило 64,22 %/27,22%/5,81 %/2,75 %, соответственно. Чаще других энтеровирусов выявлялся вирус Коксаки А6 (26,30 %).

У больных с кишечными расстройствами так же, как и у больных с респираторной формой, были выявлены энтеровирусы 30 типов 4-х видов, в число которых вошли возбудители ЭВМ, экзантемных форм и герпангины. Вирусы видов EVA и EVB преобладали, обнаруживаясь приблизительно с равной частотой; соотношение долей EVA/EVB/EVC/EVD составило 46,76 %/40,29 %/12,59 %/0,36 %.

Следует отметить, что по соотношению доминирующих видов и типов спектр энтеровирусов, выявленных у больных с диагнозом В34.1 – ЭВИ неуточненная, которые составили самую представительную выборку обследованных, в значительной степени совпал со спектром энтеровирусов, обнаруженных у больных экзантемными формами ЭВИ. У данного контингента так же, как и у больных экзантемной формой, значительно чаще других выявлялись EVA (85,25 %) и доминировали вирусы Коксаки А6 (34,70 %) и Коксаки А16 (28,12 %). Не исключено, что данный диагноз был поставлен больным ЭВИ, у которых помимо экзантемы наблюдались симптомы респираторных или кишечных заболеваний.

Пейзаж вирусов, обнаруженных у пациентов с бессимптомной формой ЭВИ, был наиболее разнообразным: были выявлены энтеровирусы 34 типов 3-х видов. У этой группы обследованных выявлялись вирусы всех типов, обнаруженных у больных той или иной манифестной формой ЭВИ, за исключением вируса ЕСНО1, который в данном исследовании был идентифицирован только у здорового.

На протяжении всего периода исследования в этиологической структуре ЭВИ в целом преобладали вирусы вида *Enterovirus alphacoxsackie*, их доля варьировала от 54,96 % в 2023 г. до 80,58 % в 2025 г. Доминирование вирусов данного вида в структуре популяции циркулирующих вирусов обусловило преобладание экзантемных заболеваний в структуре клинических форм ЭВИ. Доля вирусов вида *Enterovirus betacoxsackie* достигла наибольшего значения (42,71 %) в 2023 г., когда был зарегистрирован наибольший показатель заболеваемости ЭВМ за период постпандемии новой коронавирусной инфекции.

Типовой состав энтеровирусов, выявленных у населения, менялся год от года. Практически ежегодно в значительном числе случаев ЭВИ идентифицировались вирусы Коксаки А6, Коксаки А16, Коксаки А10, ЕСНО30, Коксаки А4, EVA71, Коксаки А9, ЕСНО6, Коксаки В5, Коксаки А2, Коксаки А5, ЕСНО9, Коксаки В4. Энтеровирусы данных типов превалировали сре-

ди возбудителей ЭВИ и до пандемии COVID-19. Некоторые энтеровирусы, относящиеся к редким типам (Коксаки А14, EVA90, Коксаки В1, ЕСНО1, ЕСНО24, EVB74, Коксаки А20, Коксаки А21) так же, как и в прежнее время, были выявлены в единичных случаях.

Следует отметить, что в 2022 г. впервые в России в мазке из зева и носа у ребенка 5 лет из г. Великий Новгород, больного «ЭВИ неуточненной» был выявлен EVC117. В 2024 г. впервые на территории Европейской части России также в образце из респираторного тракта у ребенка 8 лет из того же города, больного «ЭВИ неуточненной», был обнаружен EVC105. В России EVC105 впервые был выявлен в 2023 г. в Новосибирске в рамках обследования на респираторные вирусы больных ОРВИ (1 случай) [11]. В последние 15 лет опубликованы результаты значительного числа исследований, в ходе которых на энтеровирусы обследуются больные респираторными инфекциями. Установлено, что в типовой структуре энтеровирусов, выявляемых у этой группы больных, значительную долю занимают вирусы вида *Enterovirus coxsackiepol* [12, 13]. Идентифицируются EVC как «старых», так и недавно открытых типов; при этом энтеровирусы некоторых типов обнаруживаются исключительно в респираторных образцах, что характерно и для EVC105 и EVC117. В ряде случаев у пациентов, инфицированных EVC новых типов, наблюдались симптомы поражения центральной нервной системы различной тяжести, включая острый вялый паралич [14, 15]. Таким образом, обследование больных с респираторными заболеваниями на энтеровирусы имеет важное значение в плане мониторинга циркуляции штаммов, обладающих повышенной нейровирулентностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований показано, что после отмены ограничений, введенных в период пандемии новой коронавирусной инфекции, произошло быстрое восстановление типового разнообразия циркулирующих энтеровирусов. Спектр типов вирусов, определяемый у больных разными клиническими формами ЭВИ, имеет отличия, при этом штаммы, обладающие повышенной вирулентностью, могут быть выявлены при обследовании пациентов без специфичной для ЭВИ манифестации. В связи с этим при проведении мониторинга циркуляции энтеровирусов с целью выявления новых биологических угроз рационально проводить обследование пациентов с различными заболеваниями.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-2, 9-16 см. REFERENCES)

3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году».
4. Голицына Л.Н. Способ дифференциальной амплификации фрагмента области VP1 генома энтеровирусов видов *Enterovirus A* и *Enterovirus B* Патент на изобретение RU 2743352 C1, 17.02.2021.
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году».
6. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Фомина С.Г., Пономарева Н.В., Кашников А.Ю., Созонов Д.В. р. Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017-2018 гг. Здо-

- ровые населения и среда обитания - ЗНиСО. 2019; 8 (317): 30-38. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38>.
7. Голицына Л.Н., Сапега Е.Ю., Итани Т.М., Зверев В.В., Селиванова С.Г., Пономарева Н.В. и др. Молекулярный мониторинг циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов в Российской Федерации в 2023 г. В книге: «Заболеваемость, этиологическая структура энтеровирусной (неполио) инфекции». Электронный ресурс: информационный бюллетень. Нижний Новгород, 2024. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_68542713_42880380.pdf.
 8. Пономарёва Н.В., Новикова Н.А., Нейротропные энтеровирусы (*Picornaviridae: Enterovirus*): доминирующие типы, основы нейровирулентности. Вопросы вирусологии. 2023; 68; 479-487. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-205>.



REFERENCES

1. Picornaviridae Home Page. Available at: <http://picornaviridae.com/index.html> (accessed 4 November 2025)
2. Vlok M., Majer A. Global Prevalence of Non-Polio Enteroviruses Pre- and Post COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*. 2025;13(8):1801. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13081801>
3. State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2024". (in Russian)
4. Golitsyna L.N. Method for differential amplification of the VP1 region of the genome of enteroviruses of the Enterovirus A and Enterovirus B species. Patent RF 2743352 C1; 2021. (in Russian)
5. State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023". (in Russian)
6. Golitsyna L.N., Selivanova S.G., Zverev V.V., Ponomareva N.V., Zaytseva N.N., Novikova N.A. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017-2018. *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya (Population Health and Environment)*. 2019; 8 (317): 30-38. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38> (in Russian)
7. Golitsyna L.N., Sapega E.Y., Itani T.M., Zverev V.V., Selivanova S.G., Ponomareva N.V. et al. Molecular monitoring of the circulation of non-polio enteroviruses in the Russian Federation in 2023. In: *Zabolevaemost, etiologicheskaya struktura enterovirusnoj (nepolio) infektsii» Informatsionnyy byulleten №11. (Morbidity and etiological structure of enterovirus (non-polio) infection. Newsletter No. 11)*. Nizhny Novgorod, 2024. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_68542713_42880380.pdf (accessed 4 November 2025) (in Russian)
8. Ponomareva N.V., Novikova N.A. Neurotropic enteroviruses (*Picornaviridae: Enterovirus*): predominant types, basis of neurovirulence. *Voprosy virusologii (Questions of virology)*. 2023; 26; 68(6): 479-487. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38> (in Russian)
9. Liu Y., Maisimu M., Ge Z, Xiao S, Wang H. The Pathogenesis and Virulence of the Major Enterovirus Pathogens Associated with Severe Clinical Manifestations: A Comprehensive Review. *Cells*. 2025; 17; 14(20): 1617. <https://doi.org/10.3390/cells14201617>
10. Pathogens prioritization: a scientific framework for epidemic and pandemic research preparedness (2024). Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/pathogens-prioritization-a-scientific-framework-for-epidemic-and-pandemic-research-preparedness> (accessed 4 November 2025)
11. Nokhova A.R., Saroyan T.A., Solomatina M.V., Gutova T.A., Derko A.A., Dubovitskiy N.A., Murashkina T.A., Sharshov K.A., Shestopalov A.M., Kurskaya O.G. Genetic Diversity and Epidemiology of Enteroviruses and Rhinoviruses in Children Hospitalized with Acute Respiratory Infections in Novosibirsk, Russia (2023–2024). *Viruses*. 2024; 16(12): 1924. <https://doi.org/10.3390/v16121924>
12. Royston L., Tapparel C. Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses*. 2016; 8:16. <https://doi.org/10.3390/v8010016>
13. Piralla A., Daleno C., Girello A., Esposito S., Baldanti F. Circulation of two Enterovirus C105 (EV-C105) lineages in Europe and Africa. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(Pt 6): 1374-1379. <https://doi.org/10.1099/vir.0.000088>
14. Daleno C., Piralla A., Scala A., Baldanti F., Usonis V., Principi N., Esposito S. Complete genome sequence of a novel human enterovirus C (HEV-C117) identified in a child with community-acquired pneumonia. *J. Virol.* 2012; 86(19):10888-9. <https://doi.org/10.1128/JVI.01721-12>
15. Fernandez-Garcia M.D., Camacho J., Diez-Fuertes F., Ruiz de Pedro E., García-Ibañez N., Navascués A., Berengua C., Antequera-Rodriguez P., Ruiz-García M., Pastor-Fajardo M.T., Cabrerizo M. Detections of rare enterovirus C105 linked to an emerging novel clade, Spain, 2019 to 2024. *Euro Surveill.* 2025; 30(6):2500073. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.6.2500073>
16. Fall A., Zhuang T.X., Dodge A., Abdullah O., Norton J.M., Villafuerte D., Pekosz A., Klein E., Mostafa H.H. Viruses. Molecular Characterization of Emerging and Uncommon Enteroviruses C104, C105, and C109 in Respiratory Samples from Maryland, USA, 2018–2024. 2025; 29; 17(9):1183. <https://doi.org/10.3390/v17091183>

РЕКЛАМА

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

ЦИСНОРМ



Эффективен
для поддержки
здоровья
мочевыводящей
системы



покупайте
на маркетплейсах

АО "ЭКОЛАБ" 142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ