

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 16 / 2025



Epidemiology
Hygiene
Infectious diseases

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Эпидемиология, (1) гигиена, инфекционные болезни



- Инфекционные заболевания
- Эпидемиология
- Паразитология
- Профилактика
внутрибольничных инфекций
- ИСМП



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Календарь мероприятий для профессионального развития и обмена опытом



второе полугодие 2025

09
СЕНТЯБРЬ

11 СЕНТЯБРЯ

Онлайн

Школа семейного здоровья

16-17 СЕНТЯБРЯ

Онлайн-семинар

Микробиота человека и антибиотикорезистентность

10
ОКТАБРЬ

9 ОКТАБРЯ

Школа семейного здоровья

Онлайн

8-10 ОКТАБРЯ

Научно-практическая конференция

**Эпидемиологический надзор
за ВИЧ-инфекцией**

ГТК «Суздаль»

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

15-16 ОКТАБРЯ

Конгресс с международным участием

Эпидемиология – 2025

Гостиница Измайлово Альфа

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

17 ОКТАБРЯ

VI Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

**Современная иммунопрофилактика:
вызовы, возможности, перспективы**

Гостиница Измайлово Альфа

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

27-28 ОКТАБРЯ

V Ежегодная конференция по инфекционным
болезням

Покровские чтения

Гостиница Рэдиссон Славянская

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

29-30 ОКТАБРЯ

Онлайн-семинар

Респираторные инфекции: эпидемиология, диагностика и лечение

11
НОЯБРЬ

12 НОЯБРЯ

Международная конференция РАН

**Генетические технологии:
достижения и перспективы**

онлайн

13 НОЯБРЯ

Онлайн

**Школа семейного
здоровья**

25-26 НОЯБРЯ

Онлайн-семинар

**Инфекции, влияющие на репродуктивное
здоровье человека: эпидемиология,
диагностика и лечение**

27-28 НОЯБРЯ

XIII Конгресс с международным участием

**Контроль и профилактика инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2025)**

Гостиница Измайлово Альфа

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

12
ДЕКАБРЬ

5 ДЕКАБРЯ

Медицинская клиника ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

**Школа пациентов с вирусным
гепатитом**

10 ДЕКАБРЯ

Онлайн-семинар

**Актуальные проблемы
микобактериальных
инфекций**

18 ДЕКАБРЯ

Онлайн

**Школа семейного
здоровья**

реклама



Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., академик РАН

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (К2).
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат
редакции журнала «Медицинский
алфавит». Любое воспроизведение
материалов и иллюстраций
допускается с письменного
разрешения издателя и указанием
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ №7711514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
Индексы («Роспечать»): 015670,
015671, 015672, 014355, 015673,
015674, 015675, 014400, 014160,
014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.
Подписано в печать 20.07.2025
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 7 COVID-19 и медицинские работники:
заболеваемость, летальность
и отдаленные последствия
*А. К. Устарханова, Л. А. Стрижаков,
И. В. Бухтияров, Н. А. Костенко, В. Г. Акимкин*
- 12 Оценка риска развития средней и тяжелой
степени тяжести пневмонии при COVID-19
методами машинного обучения
*О. В. Сенько, А. В. Кузнецова, И. А. Демина,
Е. М. Воронин, А. А. Плоскирева,
Ю. Р. Посыпкина, В. Г. Акимкин*
- 21 Динамика антибиотикорезистентности
доминантной грамотрицательной флоры
мочевыводящих путей у взрослого
населения Центрального федерального
округа и г. Москвы
*В. М. Куликов, Т. В. Тронза, Г. А. Коваль,
Т. С. Скачкова, В. Г. Акимкин*
- 26 Хронический гнойный средний
отит: этиологическая структура
и антибиотикорезистентность
возбудителей
*М. А. Юнусова, М. А. Дуцаева,
Т. С. Скачкова, В. Г. Акимкин*
- 31 Клинико-эпидемиологические
особенности паротитной инфекции
в 2023–2024 гг. в Республике Дагестан
*Т. Л. Замотаева, Е. А. Черкашин,
М. А. Ниналов, Ж. Б. Понезева, В. Г. Акимкин*
- 34 Клинико-эпидемиологическая
характеристика листериоза в г. Москве
*В. В. Хорева, Н. Ю. Пищеничная, Г. В. Гопаца,
Е. А. Ляпейкова, Ю. А. Коннова*
- 39 Атипичные клинические проявления
летального случая генерализованной
формы менингококковой инфекции,
обусловленной *Neisseria meningitidis*
серогруппы W, входящей в клональный
комплекс cc11
К. О. Миронов, Н. С. Чурилова, И. С. Королева
- 43 Клинический случай энтеровирусного
энцефалита у ребенка
Ю. В. Мальцева, Л. Ю. Королева
- 46 Изменение генетического разнообразия
ВИЧ-1 среди мужчин, практикующих
секс с мужчинами, проживающих
в России в период 2004–2025 гг.
*И. А. Лаповок, А. А. Кириченко,
А. В. Шлыкова, Д. Е. Киреев, А. А. Попова,
А. В. Покровская, Р. С. Амиров,
В. Г. Акимкин*
- 54 Эпидемиология инфекций, связанных
с оказанием медицинской помощи,
у пациентов отделений диализа (обзор
литературы)
*А. В. Любимова, Е. Н. Колосовская,
О. В. Дмитриева, В. С. Высоцкий,
М. А. Молчановская*
- 60 Выявление активизации эпидемического
процесса внутрибольничных гнойно-
септических инфекций по результатам
сравнения текущего уровня
заболеваемости с ординаром
*Л. Г. Кудрявцева, М. Ю. Девятков,
В. И. Сергеевич*
- 64 Аспекты иммунного ответа при
инфекции, вызванной вирусом
Западного Нила
*А. А. Истин, О. Н. Красноуцкая,
А. С. Безлепкин, В. И. Шевцова,
Г. Г. Саломахин*
- 68 Показатели суммарного эффекта
регуляции
В. Г. Пузырев

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Рос-
сии для опубликования основных научных результатов
диссертаций на соискание ученых степеней кандидата
и доктора наук (II квартал) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицин-
ские науки),
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24. Неврология (медицинские науки),
3.1.27. Ревматология (медицинские науки),
3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1. Гигиена (медицинские науки),
3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки),
3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские
науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная
медицина, лечебная физкультура, курортология
и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в меж-
дународном научном сообществе и расширением
его индексирования в наукометрических базах данных
Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим
оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Акимкин В. Г., Фельд-
блюм И. В., Алимов А. В., Сергеев А. Г. Современные
подходы к прогнозированию эпидемиологической си-
туации по заболеваемости энтеровирусным менинги-
том. *Медицинский алфавит*. 2020; (18): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-7-12>.

Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatyana Siniitska

Alfred Publishing
+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office
Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov
RAS academician, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

Promotion and Distribution
Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 20 July 2025.
© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 7 **COVID-19 and healthcare workers: morbidity, mortality, and long-term consequences**
A. K. Ustarkhanova, L. A. Strizhakov, I. V. Bukhtiyarov, N. A. Kostenko, V. G. Akimkin
- 12 **Assessing the risk of developing moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients using machine learning methods**
O. V. Senko, A. V. Kuznetsova, I. A. Demina, E. M. Voronin, A. A. Ploskireva, I. R. Posynkina, V. G. Akimkin
- 21 **Dynamics of antibiotic resistance of the dominant gram-negative flora of the urinary tract in the adult population of the Central Federal District and Moscow**
V. M. Kulikov, T. V. Tronza, G. A. Koval, T. S. Skachkova, V. G. Akimkin
- 26 **Chronic suppurative otitis media: etiological structure and antibiotic resistance of pathogens**
M. A. Yunusova, M. A. Dutsaeva, T. S. Skachkova, V. G. Akimkin
- 31 **Clinical and epidemiological features of mumps infection in 2023–2024 in the Republic of Dagestan**
T. L. Zamotaeva, E. A. Cherkashin, M. A. Ninalalov, Zh. B. Ponezheva, V. G. Akimkin
- 34 **Clinical and epidemiological features of listeriosis in Moscow**
V. V. Khoreva, N. Yu. Pshenichnaya, G. V. Gopatsa, E. A. Lyapeykova, Yu. A. Konnova
- 39 **Atypical clinical manifestations of a fatal case of generalized meningococcal infection caused by Neisseria meningitidis serogroup W, part of the clonal complex cc11**
K. O. Mironov, N. S. Churilova, I. S. Koroleva
- 43 **A clinical case of enterovirus encephalitis in a child**
Yu. V. Mal'ceva, L. Y. Koroleva
- 46 **Changes in HIV-1 genetic diversity among men who have sex with men living in Russia in the period 2004–2025**
I. A. Lapovok, A. A. Kirichenko, A. V. Shlykova, D. E. Kireev, A. A. Popova, A. V. Pokrovskaya, R. S. Amirov, V. G. Akimkin
- 54 **Epidemiology of healthcare associated infections in dialysis patients (literature review)**
A. V. Liubimova, E. N. Kolosovskaya, O. V. Dmitrieva, V. S. Vysotskii, M. A. Molchanovskaya
- 60 **Identification of the activation of the epidemic process of nosocomial purulent-septic infections based on the results of comparing the current incidence rate with the ordinary**
L. G. Kudryavtseva, M. Yu. Devyatkov, V. I. Sergevnnin
- 64 **Aspects of the immune response in West Nile virus infection**
A. A. Istin, O. N. Krasnorutskaya, A. S. Bezlepkin, V. I. Shevtsova, G. G. Salomakhin
- 68 **Indicators of the total effect of regulation**
V. G. Puzyrev

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation,
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Akimkin V. G., Feldblum I. V., Alimov A. V., Sergeev A. G. Up-to-date approaches to forecast of epidemiological situation with incidence of enteroviral meningitis. *Medical alphabet*. 2020; (18): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-7-12>.

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., академик РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ДПО «Центральная государственная медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, академик РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия серии «Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»

Главный редактор серии «Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»

Акимкин Василий Геннадьевич (Москва), академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Брико Николай Иванович (Москва), академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Бурцева Елена Ивановна (Москва), д.м.н., руководитель отдела экологии вирусов и лабораторий этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Иванковского ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Ежлова Елена Борисовна (Москва), к.м.н., заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор)

Козлов Роман Сергеевич (Смоленск), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колосовская Елена Николаевна (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Королева Ирина Станиславовна (Москва), д.м.н., заведующая лабораторией менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Кузин Александр Александрович (Санкт-Петербург), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель кафедры общей и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Малеев Виктор Васильевич (Москва), академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Михайлов Михаил Иванович (Москва), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Орлова Оксана Анатольевна (Москва), д.м.н., начальник отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Покровский Вадим Валентинович (Москва), академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий специализированной научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии и профилактики СПИД ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Припутневич Татьяна Валерьевна (Москва), член-корреспондент РАН, д.м.н., доцент, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Руженцова Татьяна Александровна (Москва), д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Московский медицинский университет „Реавиз“»

Семененко Татьяна Анатольевна (Москва), д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России

Смирнова Светлана Сергеевна (Екатеринбург), к.м.н., научный редактор серии «Эпидемиология, гигиена инфекционные болезни» журнала «Медицинский алфавит», в.н.с., руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора

Тутельян Алексей Викторович (Москва), член-корреспондент РАН, д.м.н., заведующий лабораторией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Углева Светлана Викторовна (Москва), д.м.н., доцент, руководитель научно-аналитического отдела ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Федорова Людмила Самуиловна (Москва), д.м.н., профессор, руководитель лаборатории преодоления микробной резистентности ФБУН «НИИ системной биологии и медицины» Роспотребнадзора

Фельдблюм Ирина Викторовна (г. Пермь), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Шулакова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., в.н.с. лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, RAS academician
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Hygiene, Infectious diseases*), DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DMSci (habil.), professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RAS corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RAS acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Filatova E.G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Epidemiology, Hygiene, Infectious diseases' series

Editor-in-Chief **Akimkin Vasily G.** (Moscow, Russia), RAS acad, DM Sci (habil.), professor, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Briko Nikolay I. (Moscow, Russia), RAS acad., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)

Burueva Elena I. (Moscow, Russia), DM Sci (habil.), head of Dept of Virus Ecology and the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology of the D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya

Yezhlova Elena B. (Moscow, Russia), PhD Med, deputy head of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor)

Kozlov Roman S. (Smolensk, Russia), RAS corr. member, DM Sci (habil.), professor, rector of Smolensk State Medical University

Kolosovskaya Elena N. (Saint Petersburg, Russia), DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov

Koroleva Irina S. (Moscow, Russia), DM Sci (habil.), head of Laboratory of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Kuzin Alexander A. (Saint Petersburg, Russia), RAS corr. member, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of General and Military Epidemiology at S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense

Maleev Victor V. (Moscow, Russia), RAS acad., DM Sci (habil.), professor, advisor to the director of Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Mikhailov Mikhail I. (Moscow, Russia), RAS corr. member, DM Sci (habil.), professor, chief researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Orlova Oksana A. (Moscow, Russia), DM Sci (habil.), head of Epidemiology Dept, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov

Pokrovsky Vadim V. (Moscow, Russia), RAS acad., DM Sci (habil.), professor, head of the Specialized Research laboratory of Epidemiology and AIDS Prevention, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Prputnevich Tatiana V. (Moscow, Russia), RAS corresponding member, DM Sci (habil.), associate professor, director of Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

Ruzhentsova Tatiana A. (Moscow, Russia), DM Sci (habil.), head of Dept of Internal Medicine, Moscow Medical University "Reaviz"

Semenenko Tatyana A. (Moscow), DM Sci (habil.), professor, head of Epidemiology Dept, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology

Smirnova Svetlana S. (Ekaterinburg, Russia), PhD Med, *scientific editor of 'Epidemiology, hygiene, infectious diseases' series of the journal 'Medical Alphabet'*, leading researcher, head of Ural-Siberian Scientific and Methodological Center for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care, Federal Research Institute of Infection Diseases 'Virom' of Rospotrebnadzor

Tufelyan Alexey V. (Moscow, Russia), RAS corr. member, DM Sci (habil.), head of Laboratory for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Ugleva Svetlana V. (Moscow, Russia), DM Sci (habil.), associate professor, head of Scientific and Analytical Dept, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Fedorova Lyudmila S. (Moscow, Russia), DM Sci (habil.), professor, head of Laboratory for Overcoming Microbial Resistance, Research Institute of Systems Biology and Medicine of Rospotrebnadzor

Feldblum Irina V. (Perm, Russia), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Shulakova Nadezhda I. (Moscow, Russia), DM Sci (habil.), leading researcher at Laboratory of Infections Associated with the Provision of Medical Care, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

COVID-19 и медицинские работники: заболеваемость, летальность и отдаленные последствия

А. К. Устарханова^{1,2}, А. А. Стрижаков^{2,3}, И. В. Бухтияров^{2,3}, Н. А. Костенко⁴, В. Г. Акимкин¹

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н. Ф. Измерова» Минобрнауки России, Москва, Россия

⁴ Центральная дирекция здравоохранения – филиал ОАО «Российские железные дороги», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Медицинские работники оказались в числе наиболее уязвимых категорий в условиях пандемии COVID-19. Высокая заболеваемость, значительная летальность и частые отдаленные последствия заболевания, включая постковидный синдром, респираторные и психоэмоциональные нарушения, делают необходимым всестороннее изучение профессиональных рисков и медицинских последствий для этой группы. Объективная оценка масштабов и факторов воздействия пандемии на здоровье медработников важна для формирования устойчивой системы профилактики, охраны труда и стратегического планирования в сфере здравоохранения, особенно в условиях повторяющихся эпидемических угроз.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе крупнейшей ведомственной медицинской сети ОАО «Российские железные дороги» (75 регионов РФ, около 60000 сотрудников). Проанализированы 16344 случая заболевания COVID-19 среди медицинского персонала в 2020–2022 гг. Оценены уровни заболеваемости и летальности в различных профессиональных, половых и возрастных группах. Проведен анализ 7805 экспертиз связи заболевания с профессиональной деятельностью, включая 2583 посмертные экспертизы. Использованы стандартные эпидемиологические методы расчета коэффициентов, межгруппового сравнения, статистической обработки и анализа достоверности различий между категориями персонала в разные периоды пандемии.

Результаты. Средняя заболеваемость COVID-19 среди медицинских работников составила $93,2 \pm 1,5$ случая на 1000 сотрудников, что достоверно превышает уровень среди всего персонала холдинга ОАО «РЖД» ($65,3 \pm 0,9$ на 1000), в 1,43 раза ($p < 0,0001$), а также выше среднего уровня по Российской Федерации ($73,4 \pm 1,1$ на 1000), в 1,27 раза ($p < 0,0001$). Наибольший риск инфицирования выявлен у врачей – $381,4 \pm 15,2$ случая на 1000 работников, что в 1,96 раза превышает показатель среди немедицинского персонала ($194,1 \pm 8,5$ на 1000; $p < 0,0001$). Заболеваемость среди среднего медперсонала составила $298,2 \pm 12,7$, младшего – $221,3 \pm 9,8$; в обоих случаях также отмечены достоверные превышения по сравнению с немедицинским персоналом (в 1,54 раза, $p < 0,0001$ и в 1,14 раза, $p < 0,01$ соответственно). Коэффициент летальности среди медицинских работников составил $0,70 \pm 0,13\%$, что в 2,8 раза выше ($p < 0,0001$), чем среди остального персонала холдинга ($0,25\%$). В рамках 7805 экспертиз причинно-следственная связь заболевания COVID-19 с профессиональной деятельностью была установлена в 63,8% посмертно и в 67,8% случаев – при жизни. Подавляющее большинство заболевших составили женщины (89%), средний возраст – $53,1 \pm 2,3$ года, при этом 59% случаев приходилось на работников в возрастной группе 40–60 лет.

Выводы. COVID-19 оказал выраженное профессиональное воздействие на медицинских работников. Полученные данные подчеркивают необходимость внедрения комплексных мер защиты, включая обеспечение средствами индивидуальной защиты, вакцинацию, регулярный медицинский мониторинг, постковидную реабилитацию, поддержку психоэмоционального состояния и правовое признание COVID-19 как профессионального заболевания при наличии подтвержденных факторов риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, профессиональные заболевания, медицинские работники, SARS-CoV-2, заболеваемость, летальность, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, эпидемиология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 and healthcare workers: morbidity, mortality, and long-term consequences

A. K. Ustarkhanova^{1,2}, L. A. Strizhakov^{2,3}, I. V. Bukhtiyarov^{2,3}, N. A. Kostenko⁴, V. G. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

⁴ Central Healthcare Directorate – Branch of JSC “Russian Railways”, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Healthcare workers were among the most vulnerable groups during the COVID-19 pandemic. High morbidity, considerable mortality, and frequent long-term consequences of the disease – including post-COVID syndrome, respiratory and psychoemotional disorders – necessitate a comprehensive assessment of occupational risks and medical outcomes in this population. An objective evaluation of the scale and factors influencing the health of healthcare workers during the pandemic is essential for the development of a sustainable system of prevention, occupational safety, and strategic planning in the healthcare sector, especially under recurring epidemic threats.

Materials and Methods. The study was conducted within the largest departmental healthcare network in Russia – JSC «Russian Railways» (covering 75 regions, approximately 60,000 employees). A total of 16,344 confirmed cases of COVID-19 among medical personnel were analyzed for the period 2020–2022. Morbidity and mortality rates were assessed across professional, gender, and age groups. Additionally, 7,805 expert assessments of occupational causation were evaluated, including 2,583 postmortem examinations. Standard epidemiological methods were used: incidence rate calculations, intergroup comparisons, statistical analysis, and significance testing across different periods of the pandemic.

Results. The average COVID-19 morbidity among healthcare workers was 93.2 ± 1.5 per 1,000 employees, significantly higher than in all other personnel at Russian Railways (65.3 ± 0.9 per 1,000; 1.43 times higher, $p < 0.0001$), and higher than the national average (73.4 ± 1.1 per 1,000; 1.27 times higher,

$p < 0.0001$). The highest risk of infection was among physicians – 381.4 ± 15.2 per 1,000, which was 1.96 times higher than that of non-medical personnel (194.1 ± 8.5 per 1,000; $p < 0.0001$). Among nursing staff, the morbidity rate was 298.2 ± 12.7 , and among junior personnel – 221.3 ± 9.8 , both significantly higher than among non-medical staff (1.54 times, $p < 0.0001$ and 1.14 times, $p < 0.01$, respectively). The case fatality rate among healthcare workers was $0.70\% \pm 0.13\%$, which was 2.8 times higher than among the rest of the organization's staff (0.25%; $p < 0.0001$). In the 7,805 expert assessments conducted, a direct occupational link to COVID-19 was confirmed in 63.8% of postmortem and 67.8% of non-postmortem cases. The vast majority of those infected were women (89%), with an average age of 53.1 ± 2.3 years. The age group 40–60 years accounted for 59% of all cases.

Conclusions. COVID-19 had a significant occupational impact on healthcare workers. The results underscore the urgent need for comprehensive protective measures, including the provision of personal protective equipment, vaccination, regular health monitoring, post-COVID rehabilitation, psychological support, and formal legal recognition of COVID-19 as an occupational disease when risk factors are confirmed.

KEYWORDS: COVID-19, occupational diseases, healthcare workers, SARS-CoV-2, morbidity, mortality, coronavirus infection, post-COVID syndrome, epidemiology.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, стала одним из самых серьезных вызовов для человечества в XXI веке. По данным Роспотребнадзора и оперативного штаба по борьбе с коронавирусом, за первые два года пандемии в мире было зарегистрировано более 500 миллионов случаев заражения, а общее число летальных исходов превысило 6 миллионов [1]. Вирус быстро распространился по всем регионам, что привело к введению строгих ограничительных мер, экономическим кризисам и значительным изменениям в социальной жизни. 11 марта 2020 года ВОЗ признала вспышку пандемией, однако уже к этому моменту Россия, как и другие страны, активно внедряла меры противодействия, включая карантинные мероприятия и разработку вакцин [2].

Несмотря на широкомасштабные меры профилактики, включая использование средств индивидуальной защиты и вакцинацию, эпидемиологическая ситуация остается нестабильной: по данным последних отчетов ВОЗ, сохраняется циркуляция SARS-CoV-2 с периодическими подъемами заболеваемости в различных регионах мира. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) продолжают отслеживать распространение новых мутаций SARS-CoV-2, включая штамм Омикрон и его подварианты, которые являются основной причиной новых вспышек инфекции [3].

В России, согласно актуальным данным эпидемиологического мониторинга, продолжается выявление новых случаев COVID-19 с преобладанием рекомбинантных подвариантов. По данным российского молекулярно-генетического мониторинга, в базе данных VGARus зафиксировано более 130 тысяч последовательностей вируса, при этом около 86% из них относятся к вариантам, вызывающим обеспокоенность (VOCs и VOIs), что подтверждает актуальность мутационных процессов на территории РФ [4].

Медицинский персонал представляет собой ключевую группу риска в контексте инфицирования SARS-CoV-2 [5–6]. Согласно глобальным эпидемиологическим данным на 8 мая 2020 года, среди 152888 зарегистрированных случаев COVID-19 у медицинских работников (3,9% от общей заболеваемости) была выявлена значительная доля профессионального заражения [6]. Данная ситуация создает двойную эпидемиологическую угрозу: во-первых, инфицированные сотрудники становятся потенциальными источниками передачи вируса в коллективах и семьях;

во-вторых, их временная нетрудоспособность усугубляет кадровый дефицит, что особенно критично в периоды максимальной заболеваемости [7].

Находясь на передовой борьбы с пандемией, медицинские работники не только сталкивались с повышенным риском заражения, но и испытывали значительную нагрузку на физическое и психическое здоровье. Согласно исследованию, проведенному учеными из Massachusetts General Hospital и King's College London, вероятность инфицирования COVID-19 среди медицинских работников была в 11,6 раза выше по сравнению с общей популяцией, что объясняется их регулярным и тесным контактом с инфицированными пациентами, высокой вирусной нагрузкой и длительной экспозицией [8].

Заболеваемость COVID-19 среди медицинских работников остается выше, чем среди общей популяции, что подтверждается данными международных исследований. В Великобритании было установлено, что медработники имеют повышенный риск госпитализации и тяжелого течения COVID-19 по сравнению с другими профессиями, что связано с постоянной экспозицией к вирусу и нехваткой средств защиты на ранних этапах пандемии [9]. Кроме того, у значительного числа медицинских работников после перенесенного заболевания развиваются долгосрочные осложнения, в частности нарушения дыхательной функции, хронический кашель и одышка, что подтверждает необходимость их длительного медицинского наблюдения [9]. Подобная тенденция отмечается и в России. В Центре профессиональной патологии Сеченовского Университета проанализированы сложные экспертные случаи тяжелой коронавирусной инфекции COVID-19 у работников медицинских организаций, направленных на экспертизу центрами профессиональной патологии из разных регионов России: 67,5% случаев завершились летальным исходом, 32,5% – развились тяжелые осложнения [10].

Отдаленные последствия COVID-19 представляют собой серьезную проблему для медицинских работников, так как могут ограничивать их профессиональную деятельность и снижать качество жизни. Исследования показывают, что у 40–60% переболевших медработников сохраняются симптомы постковидного синдрома, включая респираторные расстройства, хроническую усталость и уменьшение объема легких, что может значительно осложнять их рабочий процесс. Помимо физических осложнений, у 30–50% медицинских работников, перенесших COVID-19, развиваются психоэмоциональные нарушения, включая тревожные

и депрессивные расстройства, что требует дополнительной психологической поддержки [9].

Смертность среди медицинских работников, перенесших COVID-19, остается важным аспектом исследования. Анализ данных показал, что младший медицинский персонал имел более высокий риск летального исхода по сравнению с другими профессиональными группами [11]. Основными причинами смертности среди медицинских работников стали тяжелые респираторные нарушения, сердечно-сосудистые осложнения и мультиорганные поражения, характерные для тяжелого течения COVID-19.

Помимо физиологических последствий COVID-19, особую актуальность представляют вопросы психического здоровья медицинских работников. Хронический стресс, синдром эмоционального выгорания и депрессия становятся важными факторами, влияющими на трудоспособность и общее состояние здоровья медицинского персонала [12]. Длительная работа в условиях пандемии, высокая психологическая нагрузка и постоянное пребывание в стрессовой среде повышают риск тревожных расстройств и когнитивных нарушений, что требует дополнительных мер профилактики и реабилитации.

Таким образом, исследование заболеваемости и отдаленных последствий COVID-19 среди медицинских работников является актуальным и востребованным направлением. Глубокий анализ динамики заболеваемости, частоты инвалидизации и летальности позволит разработать эффективные стратегии профилактики, реабилитации и улучшения условий труда данной категории специалистов.

Российский эпидемиологический опыт подчеркивает, что необходимо системное планирование и быстрая мобилизация ресурсов здравоохранения для защиты медработников от инфекционных угроз. Понимание факторов риска и влияние COVID-19 на медицинский персонал играет важную роль в повышении устойчивости системы здравоохранения и формировании мер по защите работников в случае новых эпидемиологических вызовов [13].

Материалы и методы

Исследование было проведено на основе данных, собранных из крупнейшей ведомственной сети здравоохранения России – «РЖД-Медицина». Эта сеть охватывает 75 регионов РФ и включает 248 структурных подразделений, в том числе 104 стационара и 144 амбулаторно-поликлинических учреждения. Общая численность персонала составляет около 60 тысяч человек. Уникальность этой сети заключается не только в масштабе, но и в ее ведомственной специфике (оказание медицинской помощи работникам железнодорожного транспорта с учетом профессиональных рисков), а также в возможности наблюдения за медицинскими работниками, подвергавшимися различным уровням профессионального риска во время пандемии COVID-19. В рамках исследования была проведена масштабная ПЦР-диагностика, охватившая более 10000 медицинских работников сети, что обеспечило репрезентативность полученных данных.

В исследовании использовались данные о заболеваемости COVID-19 среди работников сети за период с 2020 по 2022 годы, включая показатели заболеваемости, летальности и сведения о профессиональной структуре заболевших.

Для анализа заболеваемости применялись стандартные эпидемиологические подходы: расчет коэффициентов заболеваемости на 1000 работников, сравнение показателей в профессиональных группах, распределение по регионам и годам. Для анализа профессиональной обусловленности заболевания использовались данные экспертиз связи COVID-19 с профессиональной деятельностью, проводимых центрами профессиональной патологии Российской Федерации.

Результаты и обсуждение

За три года пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) среди медицинских работников сети «РЖД-Медицина» было зарегистрировано 16344 случая заболевания. Средний уровень заболеваемости среди медицинских работников за этот период составил $93,2 \pm 1,5$ случая на 1000 сотрудников, что в 1,43 раза ($p < 0,0001$) превышает аналогичный показатель среди всего персонала холдинга ОАО «РЖД», где заболеваемость составила $65,3 \pm 0,9$ случаев на 1000 человек. Это свидетельствует о более высоком риске заражения COVID-19 среди медицинских работников по сравнению с другими сотрудниками холдинга.

Для сравнения, средний уровень заболеваемости COVID-19 среди населения Российской Федерации за три года (2020–2022 гг.) составил $73,4 \pm 1,1$ случая на 1000 человек. Таким образом, уровень заболеваемости среди медицинских работников «РЖД-Медицина» (93,2 случая на 1000 сотрудников) превышал общероссийский показатель в 1,27 раза ($p < 0,0001$). Эти данные подтверждают, что медицинский персонал находился в зоне повышенного риска инфицирования COVID-19 не только в сравнении с коллегами по холдингу, но и с населением страны в целом, что связано с профессиональной деятельностью и постоянным контактом с источниками инфекции (рис. 1).

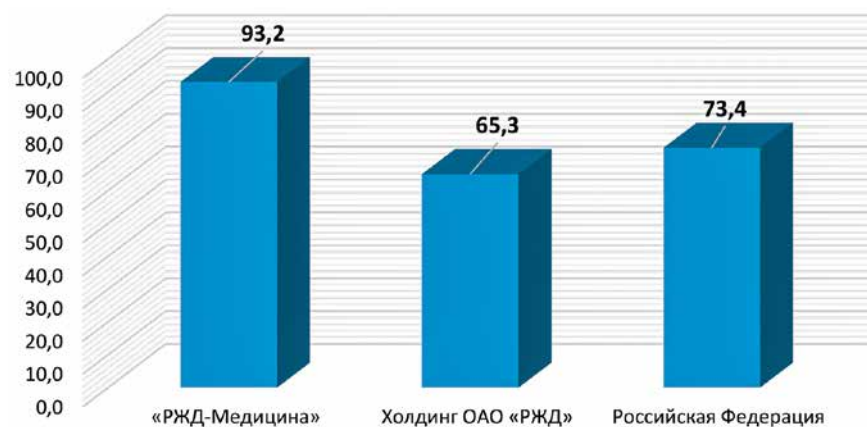


Рисунок 1. Показатели заболеваемости COVID-19 медицинских работников, всего персонала холдинга «РЖД» и общероссийские данные в среднем за 2020–2022 гг. (на 1000 человек)

Распределение заболеваемости по профессиональным группам показало, что наиболее высокий уровень зарегистрирован среди врачей ($381,4 \pm 15,2$ случая на 1000 работников). Средний медицинский персонал продемонстрировал показатель $298,2 \pm 12,7$ случаев на 1000 работников, младший персонал – $221,3 \pm 9,8$ случай на 1000 работников. Наименьший уровень заболеваемости наблюдался у немедицинского персонала ($194,1 \pm 8,5$ случая на 1000 работников). Таким образом, наибольшему риску профессионального заражения подвергались именно врачи (в 1,96 раза выше, чем у немедицинского персонала; $p < 0,0001$),



Рисунок 2. Показатели заболеваемости COVID-19 в отдельных профессиональных группах персонала медицинских учреждений (на 1000 человек)

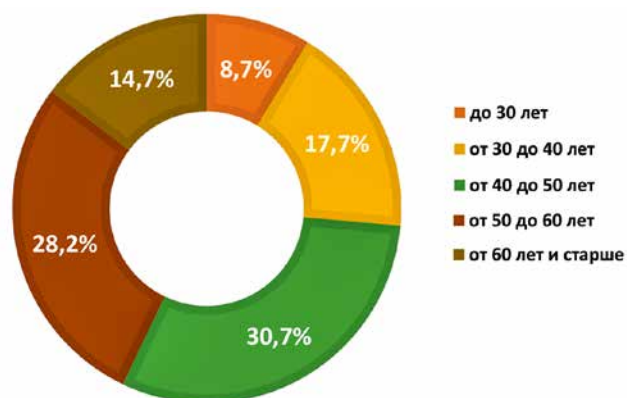


Рисунок 3. Возрастная структура работников медицинских учреждений, заболевших COVID-19 (%)

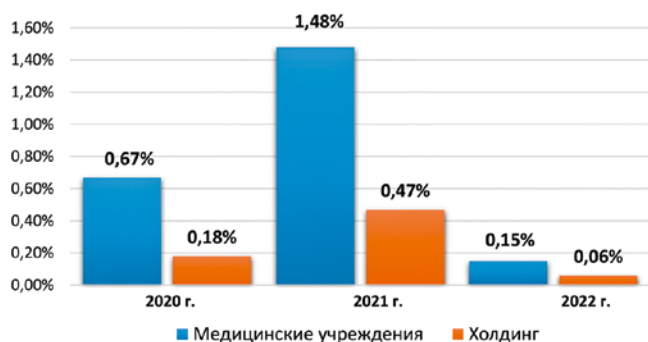


Рисунок 4. Коэффициенты летальности COVID-19 среди медицинских работников и в целом по холдингу в 2020–2022 гг. (в %)

а также средний и младший медицинский персонал: в 1,54 раза ($p < 0,0001$) и 1,14 раза ($p < 0,01$) соответственно выше по сравнению с немедицинским персоналом (рис. 2).

Гендерное распределение заболевших продемонстрировало преобладание женщин (89%, или 14,5 тыс. случаев), что связано с гендерной структурой медицинского персонала. Доля заболевших мужчин составила 11% (1,8 тыс. случаев). Средний возраст заболевших составил $53,1 \pm 2,3$ года. Наибольшее количество случаев зарегистрировано в возрастной группе 40–60 лет (59%), что соответствует возрастной структуре наиболее активных работников системы здравоохранения. Распределение заболевших по возрасту представлено на рисунке 3.

Летальность от COVID-19 среди медицинских работников за три года пандемии составила $0,70\% \pm 0,13\%$ (114 случаев), что в 2,8 раза ($p < 0,0001$) выше, чем у всего персонала холдинга (0,25%). Большинство летальных исходов зарегистрировано в 2020 и 2021 годах (рис. 4). Такое соотношение свидетельствует о большей уязвимости медицинских работников перед воздействием инфекционного фактора и более тяжелых последствиях заболевания по сравнению с работниками из других профессиональных групп. На рисунке 4 представлена динамика показателей летальности в течение 2020–2022 гг. в медицинской сети и по холдингу в целом.

В 2020 году в России доминировал исходный штамм SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1, >90% случаев), однако к середине 2021 года его полностью вытеснил вариант Дельта (B.1.617.2), достигший 95% распространенности к августу 2021 года (GISAID, 2021). Этот период характеризовался максимальной вирулентностью вируса из-за ключевых мутаций (L452R, P681R). К началу 2022 года доминирующим стал Омикрон (B.1.1.529), составлявший 98% случаев к марту 2022 года (Rospotrebnadzor, 2022).

На рисунке 4 видно, что характер изменения показателей летальности во времени у медицинских работников и персонала холдинга был аналогичным. Рост коэффициента летальности в 2021 г. в 2–2,5 раза в обеих группах по сравнению с 2020 г. совпал с периодом циркуляции геноварианта Дельта, который отличался высокой контагиозностью и высокой вирулентностью, приводя к более тяжелому течению заболевания и большему числу летальных исходов. В 2022 г. наблюдалось 8–10-кратное снижение летальности, что, вероятно, связано с широкой вакцинацией, накопленным коллективным иммунитетом и более низкой патогенностью варианта Омикрон SARS-CoV-2. Однако во все три года пандемии сохранялось статистически значимое превышение уровня летальности среди медицинских работников по сравнению с персоналом холдинга: в 2,8 раза ($p < 0,0001$), что подтверждает устойчивость профессиональных рисков независимо от циркулирующего штамма.

В период с 2020 по 2023 гг. в Российской Федерации центрами профессиональной патологии проведено 7805 экспертиз связи заболевания COVID-19 с профессией у медицинских работников: 2583 посмертно (причинно-следственная связь установлена в 63,8% случаев) и 5222 при жизни (причинно-следственная связь установлена в 67,8% случаев).

Выводы

1. Анализ заболеваемости COVID-19 среди медицинских работников «РЖД-Медицина» в 2020–2022 гг. показал, что их уровень инфицирования ($93,2 \pm 1,5$ на 1000) был в 1,43 раза выше ($p < 0,0001$), чем среди всего персонала ОАО «РЖД» ($65,3 \pm 0,9$ на 1000), и в 1,27 раза выше ($p < 0,0001$), чем в среднем по России ($73,4 \pm 1,1$ на 1000), что свидетельствует о выраженном влиянии биологических факторов профессиональной среды, с которыми сталкиваются медицинские работники в процессе выполнения своих обязанностей.
2. Профессиональная структура заболевших продемонстрировала наиболее высокий уровень заболеваемости среди врачей ($381,4 \pm 15,2$ случая на 1000 работников), что связано с их постоянным участием в диагностике и лечении инфицированных пациентов. Заболеваемость среднего медицинского персонала составила $298,2 \pm 12,7$, а младшего персонала – $221,3 \pm 9,8$. Наименьший уровень заболеваемости зарегистрирован у немедицинского персонала ($194,1 \pm 8,5$), что подтверждает прямую связь профессиональной активности с риском инфицирования.
3. Наиболее пострадавшей оказалась возрастная группа 40–60 лет (59%), которая включает наиболее активно работающих сотрудников. Средний возраст заболевших – $53,1 \pm 2,3$ года. Женщины составили подавляющее большинство заболевших (89%), что связано со структурой сотрудников здравоохранения.
4. В 2020 году ситуация по заболеваемости COVID-19 была крайне сложной, поскольку вакцинация еще не проводилась, а интенсивность эпидемического процесса оставалась высокой. Несмотря на то, что в 2021 году общая заболеваемость среди медицинских работников снизилась на 39% по сравнению с 2020 годом, именно этот период стал наиболее тяжелым с точки зрения летальности: коэффициент летальности среди медработников вырос в 2–2,5 раза по сравнению с предыдущим годом и составил $0,70\% \pm 0,13\%$ в среднем за три года. Это совпадает с циркуляцией высокопатогенного варианта «Дельта». В 2022 году заболеваемость вновь увеличилась на 33% из-за распространения мутаций варианта «Омикрон», обладающего способностью частично обходить иммунную защиту, однако уровень летальности значительно снизился – на 8–10 раз по сравнению с 2021 годом, что связано с масштабной вакцинацией и накоплением коллективного иммунитета. Несмотря на снижение показателя, летальность среди медицинских работников все равно оставалась в 2,8 раза выше, чем среди остального персонала холдинга ($0,25\%$; $p < 0,0001$), что подтверждает устойчивость профессиональных рисков на протяжении всей пандемии.
5. Летальность среди медицинских работников составила $0,70\% \pm 0,13\%$ и была в 2,8 ($p < 0,0001$) раза выше, чем среди остального персонала холдинга «РЖД-Медицина» ($0,25\%$).
6. Важным аспектом исследования стала оценка профессиональной обусловленности COVID-19. Из проведенных 7805 экспертиз связь заболевания с профессиональной

деятельностью была подтверждена в 63,8% случаев при посмертных экспертизах и в 67,8% случаев при экспертизах, проведенных при жизни. Эти результаты подтверждают значительную роль профессиональных факторов в инфицировании медицинских работников возбудителем коронавирусной инфекции.

7. Проведенное исследование выявило высокую степень профессиональной уязвимости медицинских работников к COVID-19, что подтверждается данными по сети «РЖД-Медицина» и согласуется с международными наблюдениями. Результаты подчеркивают необходимость усиления профилактических мер, таких как улучшение обеспечения средствами индивидуальной защиты, совершенствование специфической профилактики, проведение регулярного мониторинга здоровья работников и разработка долгосрочных реабилитационных мероприятий. Для более точной оценки профессиональных рисков и улучшения подходов к защите персонала требуется продолжение подобных исследований с учетом новых эпидемиологических вызовов, возникающих в системе здравоохранения.

Список литературы / References

1. Официальные данные Роспотребнадзора. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. <https://www.rospotrebnadzor.ru> Дата обращения: 01.06.2025. Official data of Rosпотребнадзор. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. (In Russ.). <https://www.rospotrebnadzor.ru> Date of access: 01.06.2025.
2. Стопкоронавирус. Официальный информационный портал. <https://stopkoronavirus.rf> Дата обращения: 01.06.2025. Stopcoronavirus. Official information portal. (In Russ.). <https://xn-90aivcdt6dxbcxn-p1ai> Date of access: 01.06.2025.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> Date of access: 02.06.2025.
4. 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: 10.15690/vramn2121. Akimkin V. G., Semenov T. A., Ugleva S. V. et al. COVID-19 in Russia: Epidemiology and Molecular Genetic Monitoring. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022; 77 (4): 254–260. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn2121.
5. Брико Н. И., Каграманян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. № 19 (2). С. 4–12. Briko N. I., Kagramanyan I. N., Nikiforov V. V. et al. The COVID-19 pandemic. Measures to combat its spread in the Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 4–12. (In Russ.).
6. Яськова О. А. Первые результаты лабораторного обследования на антитела к SARS-CoV-2 медицинского персонала ГБУЗ «Междуреченская городская больница». Медиаль. 2020. № 2 (26). С. 14–17. Yaskova O. A. First results of laboratory testing for SARS-CoV-2 antibodies among medical personnel of Mezhdurechensk City Hospital. Medial. 2020; 2(26): 14–17. (In Russ.).
7. Кузьменко С. А., Ликстанов М. И., Ошлыкова А. М. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости и течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников (на основе анализа данных пациентов, пролеченных в репрофилированном инфекционном госпитале). Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19, № 4. С. 21–24. Kuzmenko S. A., Likstanov M. I., Oshlykova A. M. et al. Epidemiological features of morbidity and clinical course of COVID-19 among healthcare workers (based on analysis of patients treated in a repurposed infectious disease hospital). Medicine in Kuzbass. 2020; 19 (4): 21–24. (In Russ.).
8. Chan A. T., Nguyen L. H., Spector T. D. Study reveals the risk of COVID-19 infection among health care workers. Massachusetts General Hospital News. 2020. <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/study-reveals-risk-of-covid-19-infection-among-health-care-workers> Date of access: 04.06.2025.
9. Dempsey B., Madan I., Stevelink S. A. M., Lamb D. Long COVID among healthcare workers: a narrative review of definitions, prevalence, symptoms, risk factors and impacts. Occupational Medicine. 2024. Article ID: PMC 11436955. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC 11436955/> Date of access: 04.06.2025.
10. Стрижаков Л. А., Марченков Р. Е., Шоломова В. И. и др. COVID-19 у медицинских работников: социально-демографические и клинические особенности при экспертизе связи заболевания с профессией. Профилактическая медицина. 2024; 27 (2): 30–36. DOI: 10.17116/profmed20242702130. Strizhakov L. A., Marchenkov R. E., Sholomova V. I. et al. COVID-19 in medical workers: socio-demographic and clinical features in the assessment of the relationship between the disease and the profession. Preventive Medicine. 2024; 27 (2): 30–36. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20242702130.

11. Pearce N., Rhodes S., Stocking K., Pembrey L., van Veldhoven K., Brickley E.B., Robertson S., Davoren D., Nafilyan V., Windsor-Shellard B., Fletcher T., van Tongeren M. Occupational differences in COVID-19 incidence, severity, and mortality in the United Kingdom: Available data and framework for analyses. *Wellcome Open Research*. 2021; 6: 102 (version 2 published 15 Dec 2023). DOI: 10.12688/wellcomeopenres.16845.2. <https://wellcomeopenresearch.org/articles/6-102/v2> Date of access: 15.06.2025
12. Saraghi I.D., Tonapa S.I., Saraghi I.S., Advani S., Abdurahim S.A., Lin C.-J., Fisher M.L. Global prevalence of mental health problems among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*. 2021; 121: 104002. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104002. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9701545/> Date of access: 15.06.2025
13. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С. COVID-19 у сотрудников медицинских организаций: характеристика клинических проявлений в острый период и в период реконвалесценции Журнал эпидемиологии и инфекционных болезней. 2021; 11 (4): 25–30. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.4.25-30>
- Platonova T.A., Golubkova A.A., Smirnova S.S. COVID-19 in healthcare workers: clinical characteristics during acute phase and convalescence. *Journal of Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021; 11 (4): 25–30. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.4.25-30>

Статья поступила / Received 09.07.2025
Получена после рецензирования / Revised 14.07.2025
Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Устарханова Амира Кюраевна, аспирант 1 года обучения¹, аналитик².
E-mail: ustarhanova95@gmail.com ORCID: 0009-0002-1882-5038
Стрижаков Леонид Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе³, профессор кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины, руководитель центра профессиональной патологии². E-mail: strijzhakov@irioh.ru. ORCID: 0000-0002-2291-6453
Бухтияров Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор³, заведующий кафедрой медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины². E-mail: info@irioh.ru. ORCID: 0000-0002-8317-2718
Костенко Наталья Алексеевна, начальник управления медицинской деятельностью⁴. E-mail: kostenkona@dmo.org.rzd.ru
Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор¹. E-mail: vgakimkin@yandex.ru, SPIN-код: 4038-7455. ORCID: 0000-0003-4228-9044

About authors

Ustarhanova Amira K., 1st year postgraduate student¹, analyst².
E-mail: ustarhanova95@gmail.com ORCID: 0009-0002-1882-5038
Strizhakov Leonid A., DM Sci (habil.), professor, deputy director for Research and Treatment³, professor at Dept of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, head of Center for Occupational Pathology². E-mail: strijzhakov@irioh.ru. ORCID: 0000-0002-2291-6453.
Bukhtiyarov Igor V., DM Sci (habil.), professor, RAS academician, director³, head of Dept of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine². E-mail: info@irioh.ru. ORCID: 0000-0002-8317-2718
Kostenko Natalia A., head of Medical Activities Dept⁴. E-mail: kostenkona@dmo.org.rzd.ru
Akimkin Vasily G., DM Sci (habil.), professor, RAS academician, director¹. E-mail: vgakimkin@yandex.ru, SPIN-code: 4038-7455. ORCID: 0000-0003-4228-9044

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
³ ФГБУН «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова» Минобрнауки России, Москва, Россия
⁴ Центральная дирекция здравоохранения – филиал ОАО «Российские железные дороги», Москва, Россия

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
³ Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia
⁴ Central Healthcare Directorate – Branch of JSC “Russian Railways”, Moscow, Russia

Автор для переписки: Устарханова Амира Кюраевна.
E-mail: ustarhanova95@gmail.com

Corresponding author: Ustarhanova Amira K. E-mail: ustarhanova95@gmail.com

Для цитирования: Устарханова А.К., Стрижаков Л.А., Бухтияров И.В., Костенко Н.А., Акимкин В.Г. COVID-19 и медицинские работники: заболеваемость, летальность и отдаленные последствия. Медицинский алфавит. 2025; (16): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-7-12>

For citation: Ustarhanova A.K., Strizhakov L.A., Bukhtiyarov I.V., Kostenko N.A., Akimkin V.G. COVID-19 and healthcare workers: morbidity, mortality, and long-term consequences. *Medical alphabet*. 2025; (16): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-7-12>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-16-12-20

Оценка риска развития средней и тяжелой степени тяжести пневмонии при COVID-19 методами машинного обучения

О.В. Сенько^{1,4}, А.В. Кузнецова³, И.А. Демина^{1,2}, Е.М. Воронин¹, А.А. Плоскирева¹,
Ю.Р. Посынкина¹, В.Г. Акимкин¹

- ¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия
- ² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия
- ³ ФГБУН «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва, Россия
- ⁴ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена разработке компьютерного метода оценки степени тяжести течения пневмонии, являющейся осложнением при COVID-19, по набором клинико-лабораторных показателей методами машинного обучения (МО). Работа состояла в исследовании возможности предсказания с использованием МО градации степени тяжести течения пневмонии, основанной на результатах компьютерной томографии (КТ). Сравнивались группы из 31 пациента со средней или тяжелой степенью пневмонии (КТ2 – КТ4) и 113 пациентов без пневмонии или с легкой степенью тяжести пневмонии (КТ0 – КТ1). База данных включала 105 клинико-лабораторных показателей. Для сравнения групп применили стандартные непараметрические критерии χ^2 и критерий Манна-Уитни (U-тест) с коррекцией на множественное тестирование по Холма–Бонферрони. Наряду с традиционными статистическими методами использовался также оригинальный метод интеллектуального анализа данных, позволяющий статистически обоснованно выделять

информативные интервалы значений показателей. Для прогнозирования градаций степени тяжести течения пневмонии использовался набор методов МО, включавший наряду с широко известными методами также и оригинальную разработку. В исследованиях использовался программный комплекс Data Master Azforus. Исследование подтвердило возможность прогнозирования результатов оценок степени тяжести течения на основе КТ по клиничко-лабораторным показателям с использованием методов машинного обучения. При этом эффективность прогноза по ROC AUC составила около 0,9. Внедрение модели в практику будет способствовать улучшению точности и оперативности диагностики тяжелого течения пневмонии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, пневмония, тяжесть течения, компьютерная томография, машинное обучение, интеллектуальный анализ данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessing the risk of developing moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients using machine learning methods

O. V. Senko^{1,4}, A. V. Kuznetsova³, I. A. Demina^{1,2}, E. M. Voronin¹, A. A. Ploskireva¹,
I. R. Posynkina¹, V. G. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin (Botkin hospital), Moscow, Russia

³ Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

SUMMARY

The work is devoted to the development of a computer method for assessing the severity of pneumonia, which is a complication of COVID-19, based on sets of clinical and laboratory indicators using machine learning (ML) methods. The work consisted of investigating the possibility of predicting using ML the computed tomography (CT) grade of severity of pneumonia. Groups of 31 patients with moderate or severe pneumonia (CT2–CT4) and 113 patients without pneumonia or with mild pneumonia (CT0–CT1) were compared. The database included 105 clinical and laboratory parameters. To compare groups, standard nonparametric χ^2 tests and the Mann-Whitney test (U-test) with Bonferroni-Holm correction for multiple testing were used. Along with traditional statistical methods, an original method of data mining was also used, allowing statistically sound identification of informative intervals of indicator values. To predict severity gradations, a set of ML methods was used, which included, along with widely known methods, also an original development. The research used the Data Master Azforus software package. The study confirmed the possibility of predicting the results of CT based severity grades by clinical and laboratory indicators using machine learning methods. The forecast efficiency according to ROC AUC was about 0.9. The introduction of the model into practice will help improve the accuracy and efficiency of diagnosing severe pneumonia.

KEYWORDS: COVID-19, pneumonia, severity, computed tomography, machine learning, data mining.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Одним из наиболее тяжелых осложнений при заболевании COVID-19, вызываемого вирусом SARS-CoV-2, является пневмония различной тяжести течения, которая может привести к неблагоприятным исходам. Анализ факторов тяжелого течения пневмонии, а также показателей, характеризующих тяжесть течения, необходим как для правильного выбора способа лечения, так и для понимания механизмов развития тяжелых форм заболевания.

Согласно обзору [1] факторами тяжелого течения заболевания являются пожилой возраст, мужской пол, наличие коморбидности (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезни органов дыхания, почек, аутоиммунные заболевания и иммунодефицитные состояния). Также прогноз тяжелого течения пневмонии связан с лимфопенией, повышенными уровнями в сыворотке амилоидного белка, С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6.

В рамках существующих Временных клинических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 16 от 18.08.2022) наличие и тяжесть течения пневмонии подтверждается таким объективным диагностическим исследованием, как компьютерная томография (КТ), играющим решающую роль в оценке тяжести течения и степени

поражения легких. Среди различных шкал оценки тяжести течения можно выделить получившую широкое распространение в России «эмпирическую» визуальную шкалу КТ 0–4: КТ-0 – отсутствие признаков пневмонии; КТ-1 – легкая степень тяжести пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25%; КТ-2 – умеренная пневмония, поражено 25–50% легких; КТ-3 – среднетяжелая пневмония, поражено 50–75% легких; КТ-4 – тяжелая степень тяжести пневмонии, поражено >75% легких. Особого внимания требуют пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми пневмониями, при которых поражения легких составляет от 25 до 100% (КТ2 – КТ4). Сравнение различных шкал показывает их значительную взаимосвязь [2, 4, 5].

Важность компьютерной томографии подтверждается исследованиями связи различных шкал оценки тяжести течения по КТ как с выживаемостью [2, 3, 6, 7], так и с клиническими оценками течения заболевания [3, 4, 5, 6]. В клинической практике оценка тяжести течения с использованием КТ обычно дополняется анализом клиничко-лабораторных показателей. В связи с этим представляет интерес исследование связи совокупности клиничко-лабораторных показателей с градацией тяжести

течения на основе КТ. В работе [8] была выявлена связь оценок тяжести течения по шкале КТ 0–4 с выживаемостью, а также с возрастом, ИМТ и рядом сопутствующих заболеваний. Была отмечена связь оценок тяжести течения по КТ с уровнем С-реактивного белка, D-димера, ферритина, лимфопений [9].

В настоящее время в медицинских исследованиях наряду со статистическими критериями и методами регрессионного анализа все большее распространение получают методы машинного обучения (МО), позволяющие эффективно строить мультифакторные нелинейные модели компьютерной диагностики или прогнозирования. Преимущество подобного подхода состоит в существовании арсенала современных методов МО, обеспечивающих высокую точность автоматической диагностики, а также способов корректной оценки эффективности получаемых алгоритмов. Использование коллективных решений по ансамблям алгоритмов позволяет повысить точность диагностики.

Методы МО ранее использовались для оценивания тяжести течения и прогнозирования исхода пневмонии.

В работе [10] была показана возможность точного прогноза степени тяжести состояния пациента с внебольничной пневмонией (ВП), который позволяет улучшить уход за пациентами и управление больницей. Индекс тяжести течения состояния пациента пневмонии (Pneumonia Severity Index, PSI) был разработан в 1997 году в качестве инструмента для руководства клинической практикой путем стратификации форм тяжести состояния пациентов с ВП. В то время как PSI оценивался по сравнению с другими инструментами клинической стратификации, он не оценивался по нескольким классическим классификаторам машинного обучения по различным показателям при большом объеме выборки. В этой статье сравнили эффективность прогнозирования девяти классических классификаторов машинного обучения с PSI по данным 34 720 пациентов для взрослых (возраст 18+), собранных из 749 больниц в период с 2009 по 2018 год в Соединенных Штатах. Классификаторы машинного обучения, такие как Random Forest, обеспечили статистически значимое улучшение ($p < 0,001$) ($\approx 33\%$ в PR AUC и $\approx 6\%$ в ROC AUC) по сравнению с PSI и потребовали всего 7 входных значений (по сравнению с 20 параметрами, используемыми в PSI).

Целью работы является исследование возможности создания компьютерного метода диагностики тяжести течения состояния пациента пневмонии при COVID-19 по набору клиничко-лабораторных показателей, наиболее соответствующего объективным градациям тяжести течения на основе КТ.

Для достижения указанной цели на первом этапе с использованием стандартных статистических методов и оригинального метода интеллектуального анализа данных производится поиск статистически значимых связей между объективными градациями степени тяжести течения на основе КТ и клиничко-лабораторных показателями. Метод интеллектуального анализа данных используется для статистически обоснованного поиска интервалов значений показателей, а также областей значений парных сочетаний показателей, соответствующих средней и тяжелой формами

пневмонии. Целью первого этапа является поиск информативных наборов показателей, которые далее используются в методах мультифакторной автоматической диагностики, основанной на машинном обучении. Другой целью первого этапа является достижение большей ясности в понимании биологических эффектов изучаемых патологических процессов на основании данных, полученных с использованием алгоритмов, основанных на машинном обучении.

Целью второго этапа является оценка точности предсказания градаций тяжести течения на основе КТ по различным наборам клиничко-лабораторных показателей с использованием ряда методов машинного обучения.

Материалы и методы

Материалы

Было проведено ретроспективное исследование. Группа пациентов состояла из 144 взрослых, госпитализированных в 2021 г. в Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина. У всех госпитализированных был положительный результат на SARS-CoV-2, полученный методом ПЦР, и у большей части госпитализированных пневмония была подтверждена компьютерной томографией грудной клетки. Госпитализированные пациенты были разделены на две группы: группа 1 включает 31 пациента со средней и тяжелой степенью тяжести течения COVID-19-ассоциированной пневмонии, подтвержденными на КТ, группа 2 включает 113 пациентов без пневмонии или с легкой степенью тяжести течения пневмонии при COVID-19.

Клиничко-лабораторная база данных содержала 105 показателей. В первичной базе данных вместе с показателями Суточного Мониторинга Артериального Давления (СМАД) было 144 показателя. В том числе анамнез, симптомы, сопутствующие заболевания, антропометрия, физикальные данные, общий анализ крови, биохимия, коагулограмма, гормоны, динамика Ig G.

Методы анализа данных

Наряду с традиционными статистическими методами, включая критерий Манна-Уитни и метод Холма – Бонферрони [11], в работе использовались альтернативные методы интеллектуального анализа данных (ИАД) и методы машинного обучения (МО).

Методы ИАД. Из методов ИАД был использован метод оптимально достоверных разбиений (ОДР) [12], который представляет собой оригинальную технологию анализа данных, основанную на построении оптимальных разбиений пространства признаков. При этом разбиение считается оптимальным, если оно позволяет наилучшим образом разделить сравниваемые непересекающиеся группы. Поиск оптимальных разбиений производится внутри множеств (семейств) разбиений с числом элементов, не превышающем некоторое фиксированное число. В настоящем исследовании рассматривались два семейства: 1) семейство разбиений интервалов значений отдельного признака на два интервала с помощью одной граничной точки; 2) семейство разбиений двумерной области совместных значений пар признаков на четыре подобласти с помощью границ, параллельных координатным осям. Примеры одномерного и двумерного ОДР представлены на рисунках 1 и 2.

Каждое найденное оптимальное достоверное разбиение фактически описывает различия между группами и по соответствующим показателям или сочетаниям показателей.

Необходимым критерием эффективности анализа является оценка статистической значимости выявленных различий. Для оценки значимости в методе ОДР используется известный непараметрический перестановочный тест, не требующий априорных предположений о характере распределений и не использующий асимптотических оценок.

Метод ОДР ранее использовался при решении многих медицинских задач, включая исследования в эпидемиологии, и может рассматриваться как вспомогательный инструмент для достижения интерпретируемости и прозрачности методов машинного обучения.

Методы машинного обучения. В работе были использованы традиционные статистические методы автоматической классификации, включая линейный дискриминант Фишера, и основанные на машинном обучении методы автоматической классификации, включая логистическую регрессию [14], метод опорных векторов [15,16], вариант градиентного бустинга XGBoost [16,17,18]. Также использовался оригинальный метод автоматической классификации статистически взвешенные синдромы (СВС) [19,20].

Метод СВС является ансамблевым методом автоматического отнесения объектов к одной из групп. Преимуществом метода СВС является простота и естественный способ работы с данными, содержащими пропущенные значения. Метод демонстрирует высокую эффективность при работе с медицинскими данными относительно небольшого объема. При этом он нередко превосходит по точности альтернативные подходы. Однако, недостатком метода является проведение большого объема вычислений при поиске решающего правила.

Оценка статистической значимости найденных закономерностей производилась с использованием метода кроссвалидации (LeaveOneOut). Для оценки значимости использовались показатели чувствительности, специфичности

и общей точности, а также ROC анализ [21]. Использовались реализации ОДР и перечисленных методов в программном комплексе Data Master Azforus.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования сравниваемые группы анализировали с помощью стандартных статистических методов: χ^2 и Манна–Уиттн. Показатели объединены в наборы по периоду заболевания: острый период и период реконвалесценции.

Вследствие большого числа показателей, сравнимого с числом объектов в обучающей выборке, проведена проверка на множественное тестирование Холма–Бонферрони. Метод Холма (поправка Холма–Бонферрони) равномерно более мощный, чем поправка Бонферрони, и, в определенной степени, решает проблему падения мощности при росте числа гипотез. Значимыми с учетом поправки Холма–Бонферрони стали различия по 12 показателям, представленные в таблице 1. В столбцах «Среднее в группе 1» и «Среднее в группе 2» даны средние значения показателей в группах 1 и 2. Для бинарных показателей, обозначающих наличие или отсутствие симптома, в указанных столбцах даны доли пациентов с наличием этого симптома соответственно в группах 1 и 2. Наиболее значимыми стали различия, касающиеся дыхательной недостаточности «1-я степень дыхательной недостаточности» и «Отсутствие дыхательной недостаточности». Даже после коррекции по Холма–Бонферрони значимость у них сохраняется на уровне $p < 0,000001$. Значимость показателей «Изменение веса», «Астенизация», «Нарушение сна», «Выпадение волос» после коррекции оценивалась на уровне $p < 0,001$. Остальные показатели оказались значимыми на уровне $p < 0,02$.

Оценка информативности клинико-лабораторных показателей с помощью метода ОДР

Метод ОДР использовался для изучения закономерностей связи номера группы (1 или 2) с клинико-лабораторными показателями.

Таблица 1
Сравнение исследуемых групп пациентов с применением традиционных статистических методов с проверкой Бонферрони–Холма

№	Показатель	Среднее или частота в группе 1	Среднее или частота в группе 2	χ^2 р	U-тест р	U-тест с коррекцией Холма–Бонферрони (р)
Острый период						
1	1-я степень дыхательной недостаточности	0,613	0,1239	<0,000001	<0,000001	<0,000001
2	Отсутствие дыхательной недостаточности	0,129	0,8407	<0,000001	<0,000001	<0,000001
3	Длительность пиретической лихорадки (дни)	2,355	0,354	0,000188	0,00002	0,001442
4	Индекс сатурация	98,19	98,65	0,000122	0,00002	0,001408
5	2 степень дыхательной недостаточности	0,2258	0,0177	0,000862	0,000024	0,001748
6	Пиретическая лихорадка до 41С	0,3871	0,0885	0,000844	0,000046	0,003284
7	Частота дыхательных движений (ЧДД)	16,39	15,85	0,000400	0,000173	0,012378
Период реконвалесценции						
1	Снижение веса	0,677	0,2035	0,000006	<0,000001	0,000031
2	Отсутствие снижения веса	0,29	0,7788	0,000004	<0,000001	0,000022
3	Длительность астенизации, дни	91,58	28,34	0,00009	<0,000001	0,000004
4	Нарушения сна	0,7097	0,2566	0,000026	0,000003	0,000234
5	Выпадение волос	0,5161	0,1416	0,000163	0,00001	0,000691

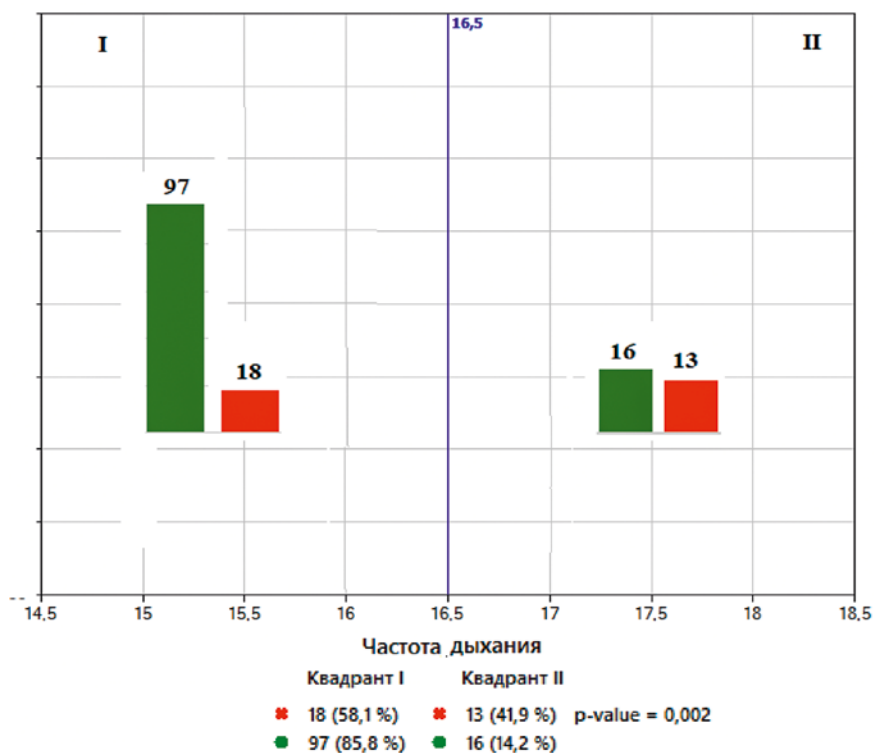


Рисунок 1. Различия между случаями из группы 1 (красный цвет) и группы 2 (зеленый цвет) по показателю «ЧДД», выявленные методом ОДР

Эффективность метода ОДР иллюстрируется результатами для показателя «ЧДД», представленным на рисунке 1. На одномерной диаграмме случаи из группы 1 со средним и тяжелым течением пневмонии обозначены красным цветом, а случаи из группы 2 с легким течением пневмонии или без пневмонии – зеленым (рис. 1).

Как видно на рисунке 1, слева от границы «16,5», оптимально выставленной алгоритмом ОДР для показателя «ЧДД», отображаются 97 случаев (85,8%) из группы 2 (легкая степень тяжести течения пневмонии) и 18 случаев (58,1%) из группы 1 (средняя и тяжелая степень тяжести течения пневмонии). При этом справа от границы отображаются 13 случаев из группы 1 (41,9%), и только 16 случаев из группы 2 (14,2%). Значимость такого разделения оценена с помощью перестановочного теста на уровне $p < 0.002$.

Таблица 2
Значимые показатели для распознавания групп 1 и 2 при одномерном разбиении методом ОДР

№	Показатель	Граница	Ниже границы или отсутствие симптомов		Выше границы или наличие симптомов		p-значение ПТ**
			Группа 1, абс. и (%)	Группа 2, абс. и (%)	Группа 1, абс. и (%)	Группа 2, абс. и (%)	
Острое состояние							
1	Отсутствие дыхательной недостаточности	-	27 (87,1)	18 (15,9)	4 (12,9)	95 (84,1)	<0,0005
2	1-я степень дыхательной недостаточность	-	12 (38,7)	99 (87,6)	19 (61,3)	14 (12,4)	<0,0005
3	Длительность пиретической лихорадки (дни)	3,5	20 (64,5)	109 (96,5)	11 (35,5)	4 (3,5)	<0,0005
4	Индекс сатурация	98,5	24 (77,4)	39 (34,5)	7 (22,6)	74 (65,5)	0,0005
5	2 степень дыхательной недостаточность	-	24 (77,4)	111 (98,2)	7 (22,6)	2 (1,8)	0,0005
6	Пиретическая лихорадка до 41С	-	19 (61,3)	103 (91,2)	12 (38,7)	10 (8,8)	0,0005
7	Головная боль		6 (19,4)	58 (51,3)	25 (80,6)	55 (48,7)	0,001
8	ИМТ	34	20 (64,5)	105 (92,9)	11 (35,5)	8 (7,1)	0,0015
9	Частота дыхательных движений (ЧДД)	16,5	18 (58,1)	97 (85,8)	13 (41,9)	16 (14,2)	0,0015
10	Длительность фебрильной лихорадка (дни)	6,5	22 (71)	106 (93,8)	9 (29)	7 (6,2)	0,0055
11	Масса тела (кг)	116	27 (87,1)	113 (100)	4 (12,9)	0 (0)	0,0055
12	Повышенная потливость	0,5	27 (87,1)	112 (99,1)	4 (12,9)	1 (0,9)	0,006
13	Сухость слизистых	0,5	22 (71)	101 (89,4)	9 (29)	12 (10,6)	0,017
14	Длительность субфебрильной лихорадки (дни)	17,5	26 (83,9)	111 (98,2)	5 (16,1)	2 (1,8)	0,0195
15	Лихорадки нет		30 (96,8)	90 (79,6)	1 (3,2)	23 (20,4)	0,023
16	Артралгия		12 (38,7)	71 (62,8)	19 (61,3)	42 (37,2)	0,017
Период реконвалесценции							
17	Длительность астенизации (дни)	25,5	6 (19,4)	85 (75,2)	25 (80,6)	28 (24,8)	<0,0005
18	Отсутствие снижения веса		22 (71)	25 (22,1)	9 (29)	88 (77,9)	<0,0005
19	Снижение веса		10 (32,3)	90 (79,6)	21 (67,7)	23 (20,4)	<0,0005
20	Нарушения сна		9 (29)	84 (74,3)	22 (71)	29 (25,7)	<0,0005
21	Выпадение волос		15 (48,4)	97 (85,8)	16 (51,6)	16 (14,2)	<0,0005
22	Астенизация		2 (6,5)	54 (47,8)	29 (93,5)	59 (52,2)	0,0005
23	Повышение веса		23 (74,2)	106 (93,8)	8 (25,8)	7 (6,2)	0,0045
24	Тромбоцит (РСТ)	0,16	5 (17,9)	2 (1,9)	23 (82)	104 (98)	0,0135
25	МНО (коагулограмма)	1,3	28 (90,3)	113 (100)	3 (9,7)	0 (0)	0,0305
26	Миалгия	0,5	10 (32,3)	60 (53,1)	21 (67,7)	53 (46,9)	0,0435

Выявленная взаимосвязь может быть интерпретирована как худший прогноз для пациентов с ЧДД выше 16,5 вдохов в минуту. Этот результат может приниматься во внимание для оценки перспектив терапии.

Определенные методом ОДР границы для каждого значимого показателя для пациентов из групп 1 и 2 позволяют оценивать количественное (или – долевое) распределение пациентов в исследуемых группах справа или слева от границы оптимального разбиения и прогнозировать степени тяжести течения заболевания для каждого конкретного пациента.

Для показателей, имеющих граничные значения, в *таблице 2* приведены числовые значения оптимальных границ показателей, полученных методом ОДР при одномерном разбиении. В *таблице* представлено распределение пациентов из полных групп 1 и 2 по подгруппам (ниже или выше границы для пациентов из групп 1 и 2) в зависимости от того, какое значение имеет исследуемый показатель конкретного пациента по отношению к границе оптимального достоверного разбиения (ниже или выше границы разбиения).

Для бинарных показателей (отсутствие или наличие соответствующего симптома) указаны абсолютные количества пациентов и их доли (%) из групп 1 и 2. В скобках даны процентные доли подгрупп выше или ниже границы в полных группах 1 и 2.

В *таблице 2* представлены значимые показатели как для периода острого состояния (16 показателей), так и для периода реконвалесценции (10 показателей).

В графическом виде информативность сочетаний показателей представлена на рисунке двумерного разбиения методом ОДР – по осям двумерной диаграммы отложены два значимых показателя. Результаты для двумерной модели, описывающей связь степени тяжести течения пневмонии с сочетанием длительности пиретической лихорадки и индекса сатурации крови SO_2 представлены на *рисунке 2*.

Из *рисунка 2* видно, что при длительности пиретической лихорадки выше 3 дней и уровне сатурации ниже 98,5 % (квадрант III) абсолютно преобладают случаи с тяжелым

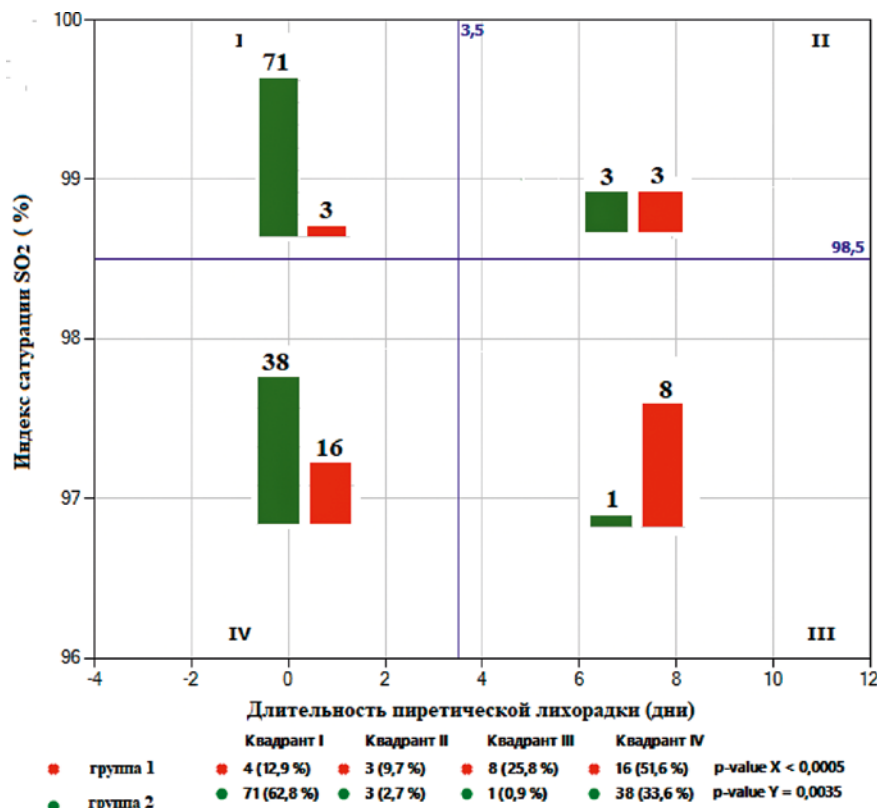


Рисунок 2. Различия между случаями из группы 1 и группы 2 по сочетанию длительности пиретической лихорадки (ось X) и сатурации крови O_2 (ось Y)

течением пневмонии: из 9 случаев, удовлетворяющих указанным условиям, тяжелому течению пневмонии соответствуют 8. Наоборот, в квадранте I (уровень сатурации выше 98,5 и длительности пиретической лихорадки менее 4 дней), расположены 71 случай без пневмонии или с легким течением пневмонии и только 3 случая с тяжелым течением пневмонии. Значимость различий была оценена на уровне $p < 0,0005$ для длительности пиретической лихорадки и $p < 0,0035$ для сатурации крови O_2 . Следует отметить, что практически все показатели, приведенные в *таблице 2*, отмечались в научной периодике или клинической практике как информативные для оценки степени тяжести течения пневмония в острый период или в период реконвалесценции.

Многофакторные модели для оценивания степени тяжести течения по клиническим показателям, основанные на технологиях машинного обучения

Методы машинного обучения использовались для компьютерной оценки степени тяжести течения пневмонии по 4 наборам клинико-лабораторных показателей:

- 16 показателей из *таблицы 2*, соответствующих острой стадии заболевания (набор 1);
- 10 показатели из *таблицы 2*, соответствующих периоду реконвалесценции (набор 2);
- набор из 26 показателей, являющийся объединение наборов 1 и 2 (набор 3);
- набор из 7 показателей в остром периоде и 5 показателей в период реконвалесценции из *таблицы 1*, различия по которым сохранили значимость после проведения коррекции по Холму – Бонферрони (набор 4).

Решалась задача построения алгоритма, с максимальной точностью относящего каждый из случаев в упомянутые ранее группы 1 и 2, формируемые согласно оценкам степени тяжести течения по КТ.

Таблица 3
Результаты ROC анализа при диагностике степени тяжести течения пневмонии по 4 наборам показателей (в скобках указано число показателей)

Методы машинного обучения	Набор 1 (16)	Набор 2 (10)	Набор 3 (26)	Набор 4 (12)
Статистически взвешенные синдромы	0,91	0,82	0,9	0,87
Логистическая регрессия	0,89	0,8	0,89	0,86
Линейный дискриминантный анализ	0,86	0,74	0,84	0,81
Метод опорных векторов	0,9	0,75	0,9	0,79
Градиентный бустинг	0,83	0,74	0,85	0,78
Метод ближайших соседей	0,83	0,63	0,88	0,68
Решающий лес	0,89	0,79	0,88	0,84

Таблица 4
Эффективность компьютерной диагностики степени тяжести течения пневмонии по набору показателей в острой стадии заболевания

Метод машинного обучения	Общая точность классификации	Группа 1	Группа 2
Статистически взвешенные синдромы	85%	87%	85%
Логистическая регрессия	88%	77%	91%
Метод опорных векторов	85%	55%	94%
Ансамбль из трех методов	88%	71%	94%

Таблица 5
Эффективность компьютерной диагностики тяжести течения пневмонии по объединенному набору показателей 3 (весь период наблюдений)

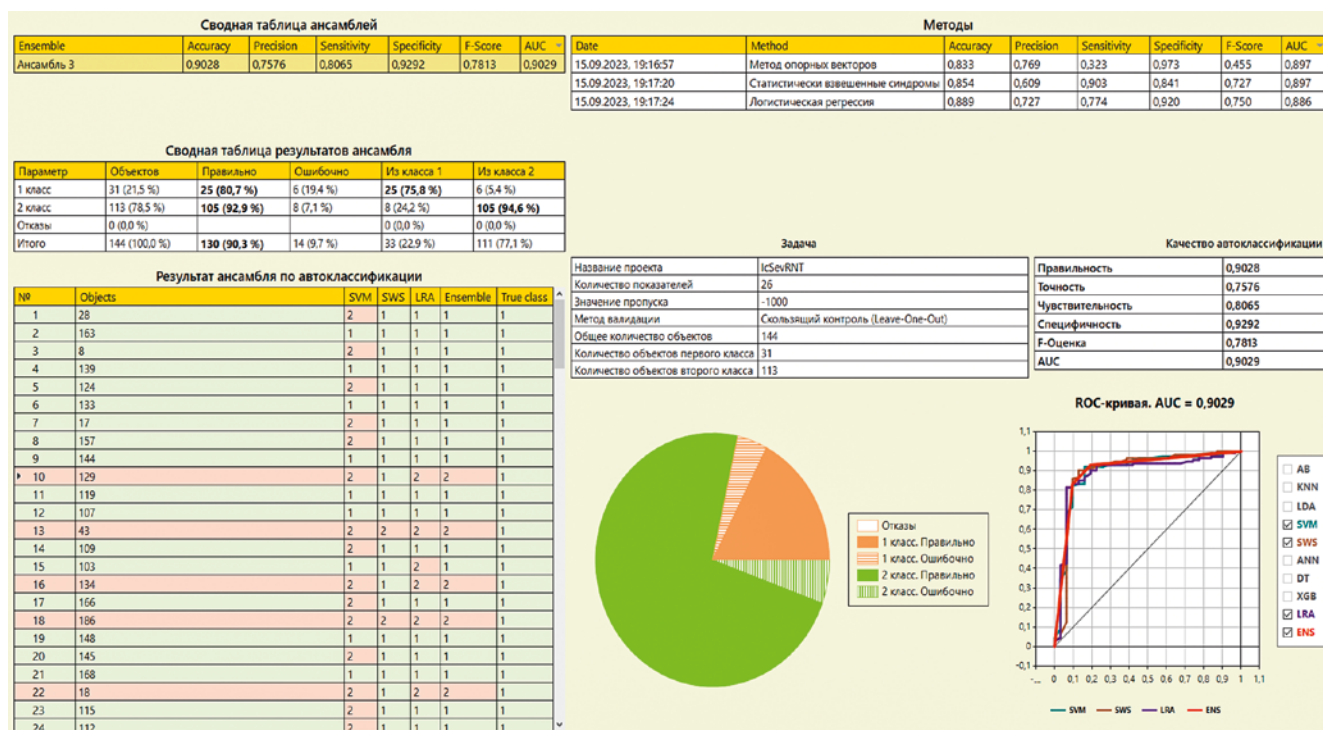
Метод машинного обучения	Общая точность классификации	Группа 1	Группа 2
Статистически взвешенные синдромы	85%	84%	90%
Логистическая регрессия	89%	77%	92%
Метод опорных векторов	85%	32%	97%
Ансамбль из трех методов	90%	76%	95%

В таблице 3 приведены значения ROC AUC для 7 методов машинного обучения, полученные с помощью метода скользящего контроля (LeaveOneOut).

Из таблицы 3 видно, что для всех четырех наборов показателей максимальную эффективность диагностики по значениям показателя ROC AUC демонстрирует метод статистически взвешенных синдромов (СВС). Также высокую эффективность демонстрируют логистическая регрессия и метод опорных векторов.

Также из приведенных в таблице 3 результатов следует, что эффективность диагностики степени тяжести течения пневмонии по показателям в остром периоде (набор 1, 16 показателей) заметно превышает эффективность диагностики по показателям в период реконвалесценции (набор 2, 10 показателей). Более того, показатели в период реконвалесценции не позволяют повысить точность диагностики при использовании их вместе с показателями в остром периоде. Более подробно результаты оценки точности диагностики по набору показателей острой стадии заболевания представлены в таблице 4.

В таблице 4 даны процентные доли правильно классифицированных



случаев из групп 1 и 2 для трех наиболее эффективных методов МО согласно таблице 3. Видно, что наиболее высокая доля правильно классифицированных случаев из группы 2 достигается при использовании метода СВС, поскольку в данном исследовании нас больше интересует группа с тяжелым течением пневмонии. Группа 1 лучше распознается с помощью метода опорных векторов и ансамбля.

На *рисунке 3* представлено «окно», генерируемое используемым нами программным комплексом, в котором приведены результаты автоматической диагностики с использованием набора 3 и ансамбля из трех наиболее эффективных методов: метод опорных векторов, статистически взвешенные синдромы и логистическая регрессия. Ансамбль относит рассматриваемый случай в ту группу, в которую его отнесло большинство алгоритмов. Для ансамбля достигается существенно более высокая чувствительность: 0,93 против значения специфичности – 0,8.

Более подробно результаты оценки точности диагностики по объединенному набору показателей 3 представлены в *таблице 5*.

В *таблице 5* даны процентные доли правильно классифицированных случаев из групп 1 и 2 для трех наиболее эффективных методов согласно таблице 3, а также ансамбля из трех этих методов. Наиболее высокая доля правильно классифицированных случаев из группы 1 достигается для метода СВС (84%). Наиболее высокая точность классификации для случаев из группы 2 достигается для метода опорных векторов и ансамбля из 3-х методов (97 и 95%, соответственно). Однако в группе 1 для ансамбля достигается существенно более высокая чувствительность: 76% для ансамбля по сравнению с 32% для метода опорных векторов.

Отметим также, что для набора показателей, известных в период реконвалесценции наибольшая эффективность диагностики, достигнутая с использованием метода СВС, характеризовалась долей правильно классифицированных случаев из группы 2, равной 80% и долей правильно классифицированных случаев из группы 1, равной 74%, что существенно хуже эффективности по показателям из острого периода.

Для набора из 7 показателей, сохранивших высокую значимость после поправки по Холму – Бонферрони, наибольшая эффективность диагностики с использованием СВС характеризовалась долей правильно распознанных случаев равной 80% и долей правильно классифицированных случаев из группы 1, равной 81%, что ниже результата, достигнутого для набора 1, но несколько лучше результата, достигнутого для показателей из набора 2.

Выводы

1. Проведено сравнение группы из 31 пациента со средней и тяжелой степенью пневмонии (группа 1, соответствует КТ2–4) и группы из 113 пациентов без пневмонии или с легкой степенью пневмонии (группа 2, соответствует КТ0–1) по набору из 105 клинико-лабораторных показателей. Использование стандартных статистических критериев χ^2 и Манна – Уитни, а также поправок на множественное тестирование

по Холму – Бонферрони позволило выделить 7 значимых клинико-лабораторных показателей, наблюдаемых в острый период и 5 значимых клинико-лабораторных показателей, наблюдаемых в период реконвалесценции. Наилучшая точность была достигнута с использованием метода СВС (ROC AUC = 0,87).

2. Метод ОДР позволил выявить значимые различия по 26 показателям, включая 16 показателей, соответствующих острому периоду, и 10 показателей, соответствующих периоду реконвалесценции. Использование этих 26 значимых показателей (*табл. 2*) позволяет повысить качество распознавания: общее значение – 90%, чувствительность – 76%, специфичность – 95%, ROC AUC=0.9.
3. Наиболее высокая эффективность распознавания принадлежности к группам 1 и 2 выявлена для 16 показателей, соответствующих острому периоду. Эффективность была оценена с использованием метода кросс-валидации (LeaveOneOut) на уровне 0,91 по показателю ROC AUC и на уровне 87% и 85% соответственно по чувствительности и специфичности.
4. Эффективность распознавания принадлежности группам 1 и 2 по набору, соответствующему периоду реконвалесценции, оказалась несколько ниже: ROC AUC=0,82.
3. Для более точного прогнозирования степени тяжести течения пневмонии при COVID-19 можно рекомендовать использовать наборы показателей 1, 3 и 4.
5. Все показатели, приведенные в таблицах 1 и 2, ранее отмечались как клинически значимые для оценки степени тяжести течения пневмонии.

Заключение

Исследование статистически значимо подтвердило существование тесной связи между степенью тяжести течения пневмонии при COVID-19 и рядом клинико-лабораторных показателей.

Исследование позволило найти статистически обоснованные значения интервалов клинико-лабораторных показателей, соответствующих средней и тяжелой степени тяжести пневмонии.

Исследование подтвердило возможность прогнозирования результатов оценок степени тяжести течения пневмонии на основе КТ по клинико-лабораторным показателям с использованием методов машинного обучения с эффективностью по ROC AUC около 0.9. Такая точность достигается в том числе только с использованием показателей, соответствующих острому периоду заболевания.

Исследование подтвердило возможность использования технологий машинного обучения для оперативной оценки и прогнозирования степени тяжести течения пневмонии как осложнения при COVID-19, являющейся альтернативой или дополнением к оценкам степени тяжести течения с использованием КТ.

Внедрение в клиническую практику прогнозирования с использованием методов машинного обучения может стать дополнительным вспомогательным инструментом для медицинских работников при рассмотрении

вопроса о выборе тактики лечения больных с пневмонией при COVID-19 и будет способствовать улучшению медицинской помощи госпитализированным пациентам с COVID-19 с пневмонией тяжелой степени тяжести.

Список литературы / References

1. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). *PMJ. Медицинское обозрение*. 2021. Т. 5, № 5. С. 237–244. DOI: <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244>
2. Bilichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 (review of studies). *RMZh. Medical Review*. 2021. Vol. 5, No. 5. P. 237–244. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244>
3. Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021. Т. 102, № 5. С. 296–303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>
4. Kudryavtsev Yu.S., Beregov M.M., Berdalina A.B., Lelyuk V.G. Comparison of the main scales for assessing the severity of lung damage in COVID-19 based on computed tomography data and assessment of their prognostic value. *Bulletin of Roentgenology and Radiology*. 2021. Vol. 102, No. 5. P. 296–303. (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>
5. Hemraj K.S., Jacob M.J., Kofian V., Sachin D.K., Geetha R.G., & Veliath L.B. Correlation of CT Severity Index with Clinical Severity of COVID-19 Pneumonia and it's Relation to Disease Outcome // *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2022. Vol. 34, № 12. P. 16–26. <https://doi.org/10.9734/jamr/2022/v34i1231369>
6. Inoue A., Takahashi H., Ibe T. et al. Comparison of semiquantitative chest CT scoring systems to estimate severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia // *Eur Radiol*. 2022. Vol. 32, P. 3513–3524. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08435-2>
7. Almasi N.A., Shahnazari R., Abbasi M.A., Divsalar F., Bayazidi M., Sadatnaseri A. CT severity score in COVID-19 patients, assessment of performance in triage and outcome prediction: a comparative study of different methods // *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med*. 2022. Vol. 53, № 1. P. 116. <https://doi.org/10.1186/s43055-022-00781-5> Epub. 2022 May 18. PMID: PMC9116070.
8. Szabó M., Kardos Z., Kostyál L., Tamáska P., Oláh C., Csányi E. and Szekanecz Z. The importance of chest CT severity score and lung CT patterns in risk assessment in COVID-19-associated pneumonia: a comparative study // *Front. Med*. 2023. Vol. 10. P. 1125530. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1125530>
9. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 6. С. 7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>
10. Morozov S.P., Gombolevsky V.A., Chernina V. Yu. et al. Prediction of fatal outcomes in COVID-19 based on chest computed tomography data // *Tuberculosis and lung diseases*. 2020. Vol. 98, No. 6. P. 7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>
11. Мелехов А.В., Сайфуллин М.А., Петровичев В.С., Агаева А.И., Голубых К.Ю., Никитин И.Г. Сопоставление данных компьютерной томографии с истощами, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с COVID-19 // *Архив внутренней медицины*. 2021. Т. 11, № 6. С. 447–456. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-447-456>

12. Melekhov A.V., Saifullin M.A., Petrovichev V.S., Agaeva A.I., Golubykh K. Yu., Nikitin I.G. Comparison of computed tomography data with outcomes, clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19 // *Archives of Internal Medicine*. 2021. Vol. 11, No. 6. P. 447–456. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-447-456>
13. Sharma S, Aggarwal A, Sharma RK, Patras E, Singhal A. Correlation of chest CT severity score with clinical parameters in COVID-19 pulmonary disease in a tertiary care hospital in Delhi during the pandemic period // *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022. Vol. 53, № 1. P. 166. DOI: [10.1186/s43055-022-00832-x](https://doi.org/10.1186/s43055-022-00832-x). Epub 2022 Jul 28. PMID: PMC9330926.
14. Wang D, Willis DR, Yih Y. The pneumonia severity index: Assessment and comparison to popular machine learning classifiers // *Int J Med Inform*. 2022. Jul, Vol. 163, P. 104778. DOI: [10.1016/j.ijmedinf.2022.104778](https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104778). Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487075.
15. Holm, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979. Vol. 6, № 2. P. 65–70. JSTOR4615733. MR0538597
16. Senko O.V., Kuznetsova A.V., Matveev I.A., Livinchev I.S. Chapter 8 – Search of regularities in data: optimality, validity, and interpretability, Editor(s): Pandian Vasant, Joshua Thomas, Elias Munapo, Gerhard-Wilhelm Weber. *Advances of Artificial Intelligence in a Green Energy Environment*, Academic Press, 2022, P. 151–171.
17. Сенько О.В., Кузнецова А.В., Воронин Е.М., Крацова О.А., Борисова Л.Р., Кирилук И.А., Акимкин В.Г. Методы интеллектуального анализа данных в исследованиях эпидемии COVID – 19. *Журн. Белорус. гос. ун-та. Матем. Инф.* 2022. Vol. 1. P. 83–96.
18. Senko O.V., Kuznetsova A.V., Voronin E.M., Kravtsova O.A., Borisova L.R., Kirilyuk I.L., Akimkin V.G. Methods of data mining in COVID-19 epidemic research. *J. of Belarusian State University. Mat. Inf.* 2022. Vol. 1, pp. 83–96. (In Russ.).
19. Cox D.R. The regression analysis of binary sequences (with discussion). *J. R Stat Soc B*. 1958; 20(2):215–242. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1958.tb00292.x>
20. Cortes C., Vapnik V. Support-Vector Networks. *Machine Learning*, 20, 273–297 (1995) DOI: [10.1007/BF00994018](https://doi.org/10.1007/BF00994018)
21. Hastie, T., Tibshirani R., Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. – Springer-Verlag, 2009. ISBN 978-0-387-84857-0.
22. Friedman, J. H. (2002). Stochastic gradient boosting. *Comput. Stat. Data Anal.* 38 (4): 367–378.
23. Chen, T. and Guestrin, C. (2016). Xgboost: A scalable tree boosting system. In *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, KDD '16, pages 785–794. New York, NY, USA. ACM.
24. Kuznetsova, A.V., Kostomarov I.V., Senko O.V. Modification of the method of optimal valid partitioning for comparison of patterns related to the occurrence of ischemic stroke in two groups of patients. *Pattern Recognition and Image Analysis* 24 (1), 114–123
25. Гулиев Р.Р., Сенько О.В. и др. Применение оптимальных разбиений для многопараметрического анализа данных в клинических исследованиях. *Математическая биология и биоинформатика* 2016. Т. 11. № 1. С. 46–63. DOI: [10.17537/2016.11.46](https://doi.org/10.17537/2016.11.46)
26. Guliev R.R., Senko O.V., et al. Application of optimal partitions for multiparameter data analysis in clinical trials. *Mathematical biology and bioinformatics* 2016. Vol. 11. No. 1. P. 46–63. (In Russ.). DOI: [10.17537/2016.11.46](https://doi.org/10.17537/2016.11.46)
27. Zweig, Mark H., Campbell, Gregory (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*. 39 (8): 561–577. DOI: [10.1093/clinchem/39.4.561](https://doi.org/10.1093/clinchem/39.4.561). PMID8472349

Статья поступила / Received 22.05.2025
Получена после рецензирования / Revised 30.05.2025
Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Сенько Олег Валентинович, д.ф.-м.н., профессор, старший научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования¹, ведущий научный сотрудник⁴. E-mail: senkoov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5586-3503

Кузнецова Анна Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории математической биофизики³. E-mail: azforus@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2705-1935

Демина Ирина Алексеевна, лаборант-исследователь¹, врач². E-mail: doctor.demira@gmail.com

Воронин Евгений Михайлович, к.м.н., руководитель научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования¹. E-mail: emvoronin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5925-7757

Плоскирева Антонина Александровна, профессор РАН, д.м.н., заместитель директора по клинической работе¹. E-mail: antoninna@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3612-1889

Посынкина Юлия Романовна, младший научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования¹. E-mail: yulya.melnichenko98@gmail.com, ORCID: 0009-0001-3560-7676

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор¹. E-mail: crie@pcr.ru, ORCID: 0000-0003-4228-9044

About authors

Senko Oleg V., Dr Physical and Mathematical Sci, professor, senior researcher at Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting¹, leading researcher⁴. E-mail: senkoov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5586-3503

Kuznetsova Anna V., PhD Bio Sci, senior researcher at Laboratory of Mathematical Biophysics³. E-mail: azforus@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2705-1935

Demina Irina A., laboratory assistant-researcher¹, physician². E-mail: doctor.demira@gmail.com

Voronin Evgeny M., PhD Med, head of Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting¹. E-mail: emvoronin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5925-7757

Plaskireva Antonina A., RAS professor, DM Sci (habil.), deputy director for Clinical Work¹. E-mail: antoninna@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3612-1889

Posynkina Iuliia R., junior researcher at Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting¹. E-mail: yulya.melnichenko98@gmail.com, ORCID: 0009-0001-3560-7676

Akimkin Vasily G., RAS academician, DM Sci (habil.), professor, director¹. E-mail: crie@pcr.ru, ORCID: 0000-0003-4228-9044

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

³ ФБУН «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва, Россия

⁴ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

Автор для переписки: Сенько Олег Валентинович. E-mail: senkoov@mail.ru

Для цитирования: Сенько О.В., Кузнецова А.В., Демина И.А., Воронин Е.М., Плоскирева А.А., Посынкина Ю.Р., Акимкин В.Г. Оценка риска развития средней и тяжелой степени тяжести пневмонии при COVID-19 методами машинного обучения. *Медицинский алфавит*. 2025; (16): 12–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-12-20>

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin (Botkin hospital), Moscow, Russia

³ Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Senko Oleg V. E-mail: senkoov@mail.ru

For citation: Senko O.V., Kuznetsova A.V., Demina I.A., Voronin E.M., Plaskireva A.A., Posynkina I.R., Akimkin V.G. Assessing the risk of developing moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients using machine learning methods. *Medical alphabet*. 2025; (16): 12–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-12-20>



Динамика антибиотикорезистентности доминантной грамотрицательной флоры мочевыводящих путей у взрослого населения Центрального федерального округа и г. Москвы

В. М. Куликов, Т. В. Тронза, Г. А. Коваль, Т. С. Скачкова, В. Г. Акимкин

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий, вызывающих инфекции мочевыводящих путей (ИМП), представляет серьезную угрозу для здравоохранения и требует регулярного мониторинга локальных тенденций устойчивости.

Цель исследования. Оценить динамику антибиотикорезистентности доминантной грамотрицательной флоры мочевыводящих путей у взрослого населения Центрального федерального округа и г. Москвы в 2017–2022 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 34532 проб мочи пациентов старше 18 лет с бактериурией $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Идентификация микроорганизмов осуществлялась методом MALDI-TOF MS, определение чувствительности – диско-диффузионным методом по стандартам EUCAST. Изучена динамика резистентности к амикацину, гентамицину, тобрамицину, ампициллину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, цефепиму, цефтазидиму и меропенему.

Результаты. В период с 2017 по 2022 годы наблюдался статистически значимый рост доли изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам. Частота выявления изолятов *Proteus mirabilis*, устойчивых к цефалоспорином увеличилась в 3 раза в 2022 году по сравнению с 2017 годом ($p < 0,0001$). Рост резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам создает критическую угрозу для эмпирической терапии.

Заключение. Рост резистентности доминантных уропатогенов к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам создает критическую угрозу для эмпирической терапии ИМП и требует усиленного контроля за рациональным использованием антимикробных препаратов и усиления эпидемиологического контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотикорезистентность, инфекции мочевыводящих путей, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of antibiotic resistance of the dominant gram-negative flora of the urinary tract in the adult population of the Central Federal District and Moscow

V. M. Kulikov, T. V. Tronza, G. A. Koval, T. S. Skachkova, V. G. Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Antibiotic resistance in gram-negative bacteria causing urinary tract infections (UTIs) poses a serious threat to healthcare and requires regular monitoring of local resistance trends.

Objective. To assess the dynamics of antibiotic resistance of dominant gram-negative flora of the urogenital tract in the adult population of the Central Federal District and Moscow in 2017–2022.

Materials and methods. A retrospective analysis of 34,532 urine samples from patients over 18 years of age with bacteriuria $\geq 10^5$ CFU/ml was conducted. Microorganism identification was performed using MALDI-TOF MS, and sensitivity testing was performed using the disk diffusion method according to EUCAST standards. The dynamics of resistance to amikacin, gentamicin, tobramycin, ampicillin, levofloxacin, ciprofloxacin, cefepime, ceftazidime, and meropenem were studied.

Results. In the period from 2017 to 2022, there was a statistically significant increase in the proportion of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates resistant to cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems. The detection rate of cephalosporin-resistant *Proteus mirabilis* isolates increased 3-fold in 2022 compared to 2017 ($p < 0,0001$). The increasing resistance of urinary tract infections to cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems poses a critical threat to empirical therapy.

Conclusion. The growing resistance of dominant uropathogens to cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems poses a critical threat to empirical UTI therapy and requires increased monitoring of the rational use of antimicrobials and increased epidemiological control.

KEYWORDS: antibiotic resistance, urinary tract infections, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Антибиотикорезистентность представляет собой способность микроорганизмов выживать при воздействии антимикробных препаратов, которые ранее были эффективными против этих патогенов. Согласно определению

Всемирной организации здравоохранения, антибиотикорезистентность является одной из десяти основных угроз глобальному здравоохранению [1]. По данным проекта по глобальному исследованию антимикробной

резистентности, опубликованным в журнале «The Lancet» в 2022 году, от лекарственно-устойчивых бактериальных инфекций в 2019 году умерло 4,95 миллиона человек, что превышает смертность от ВИЧ/СПИДа или малярии [2]. Экономические потери от антибиотикорезистентности оцениваются в миллиарды долларов ежегодно, включая увеличение длительности госпитализации, необходимость применения более дорогостоящих препаратов и снижение эффективности медицинских вмешательств [3].

Грамотрицательные бактерии играют ведущую роль в этиологической структуре инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Эти микроорганизмы обладают особой клеточной структурой с внешней липополисахаридной мембраной, которая обеспечивает дополнительную защиту от антимикробных препаратов. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, примерно в 50–90 % случаев внебольничных ИМП этиологическим фактором выступает *Escherichia coli*, в то время как при осложненных инфекциях возрастает доля *Klebsiella pneumoniae* (до 10,3 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (до 4,3 %) [4].

Для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных грамотрицательными бактериями, традиционно применяются следующие группы антибиотиков: β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и фосфомицин [4]. Выбор конкретного препарата зависит от тяжести инфекции, локальных данных о резистентности и индивидуальных факторов пациента. Изучение динамики антибиотикорезистентности имеет критическое значение для клинической практики по нескольким причинам. Во-первых, мониторинг тенденций резистентности позволяет оптимизировать эмпирическую антибиотикотерапию и повысить ее эффективность. Во-вторых, анализ динамических изменений способствует раннему выявлению новых механизмов резистентности и предотвращению их распространения. В-третьих, данные о динамике резистентности служат основой для разработки локальных клинических рекомендаций и программ рационального использования антимикробных препаратов.

Одним из основных механизмов устойчивости у грамотрицательных бактерий является продукция β -лактамаз – ферментов, гидролизующих β -лактамное кольцо антибиотиков. Согласно классификации Ambler, β -лактамазы подразделяются на четыре класса (A, B, C, D), каждый из которых характеризуется специфическим спектром активности. β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС/ESBL) представляют особую клиническую значимость [5]. Наиболее распространенными типами ESBL являются ферменты семейств TEM, SHV и CTX-M [6, 7]. CTX-M β -лактамазы стали доминирующими в последние десятилетия, при этом CTX-M-15 является наиболее частым вариантом в Европе и России [8, 9]. Продукция ESBL обеспечивает резистентность к цефалоспорином III–IV поколений и азтреонаму, сохраняя чувствительность к карбапенемам [10]. Продукция

карбапенемаз представляет наиболее серьезную угрозу, поскольку карбапенемазы гидролизуют практически все β -лактамные антибиотики, включая карбапенемы [5, 11]. Основными типами карбапенемаз являются KPC (класс A), NDM, VIM, IMP (класс B) и OXA-48-подобные (класс D) [5, 12].

Фенотипические методы определения чувствительности остаются основой клинической практики. Диско-диффузионный метод и определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) методом бульонных микроразведений являются стандартными подходами. Интерпретация результатов осуществляется согласно рекомендациям CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) или EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [13–15].

Цель исследования – изучить динамику антибиотикорезистентности доминантной грамотрицательной флоры мочевыводящих путей у взрослого населения Центрального федерального округа и г. Москвы.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе бактериологической лаборатории КДЦ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в период с января 2017 года по декабрь 2022 года. В анализ было включено 34532 пациента Центрального федерального округа и г. Москвы, из которых 27660 (80 %) составляли женщины и 6872 (20 %) мужчины. Критерии включения: возраст старше 18 лет, положительный результат посева мочи с концентрацией бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Материал для исследования – средняя порция мочи.

Для получения бактериологической культуры производили посев на неселективную дифференциальную среду для роста и подсчета микроорганизмов мочевых путей (бессолевая лактозная питательная среда с цистином – агар CLED) и кровяной агар. Идентификацию выделенных грамотрицательных бактерий проводили с применением технологии лазерной времяпролетной масс-спектрометрии («MALDI-TOF MS», Microflex LT, Bruker, Германия). Определение чувствительности к антибиотикам осуществляли диско-диффузионным методом. Интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии со стандартами Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024–02». Было проведено определение чувствительности к следующим группам антибиотиков: аминогликозиды (амикацин, гентамицин и тобрамицин); пенициллины (ампициллин); фторхинолоны (левофлоксацин и ципрофлоксацин); цефалоспорины (цефепим и цефтазидим); карбапенемы (меропенем).

Накопление данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2022. Статистическую обработку данных – с использованием программного обеспечения MedCalc.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто выявляемыми возбудителями в образцах средней порции мочи в 2017–2022 гг. были представители родов *Escherichia* – 58 %, *Klebsiella* – 12 %, *Proteus* – 4,6 %, *Enterobacter* – 2,0 % и *Pseudomonas* – 1,8 % (рис. 1). Также выявляли бактерий рода *Citrobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia* и ряда других, однако частота выявления каждого из этих родов составляла менее 1 %.

Наиболее часто выявляемыми видами бактерий были *Escherichia coli* (99 % от всех выявленных бактерий рода *Escherichia*), *Klebsiella pneumoniae* (87 % от всех выявленных бактерий рода *Klebsiella*) и *Proteus mirabilis* (95 % от всех представителей рода *Proteus*). Доминантные грамотрицательные бактерии демонстрировали рост резистентности к ряду исследованных антибиотиков, при этом наиболее выраженные изменения затронули цефалоспорины и фторхинолоны. Средние уровни резистентности варьировали от минимальных значений для карбапенемов до критически высоких для ампициллина.

В период с 2017 по 2022 годы наблюдался рост доли изолятов *Escherichia coli*, устойчивых к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам (рис. 2).

Выявлено статистически значимое увеличение доли *Escherichia coli*, устойчивой к цефепиму с 5,9 % в 2017 году до 28 % в 2022 году ($p < 0,0001$); к цефтазидиму с 3,1 % в 2017 году до 23,4 % в 2022 году ($p < 0,0001$) и ципрофлоксацину с 20,9 % в 2017 году до 38,3 % в 2022 году ($p < 0,0001$). Частота выявления изолятов *Escherichia coli*, устойчивых к меропенему, невелика (менее 1 %). Средний уровень резистентности в изучаемый период составил 0,5 %, что делает меропенем наиболее эффективным препаратом против *Escherichia coli*. Однако наблюдался статистически значимый рост резистентности к меропенему с 0,2 % в 2017 году до 0,9 % в 2022 году ($p = 0,0015$).

Изоляты *Klebsiella pneumoniae* за шестилетний период наблюдения

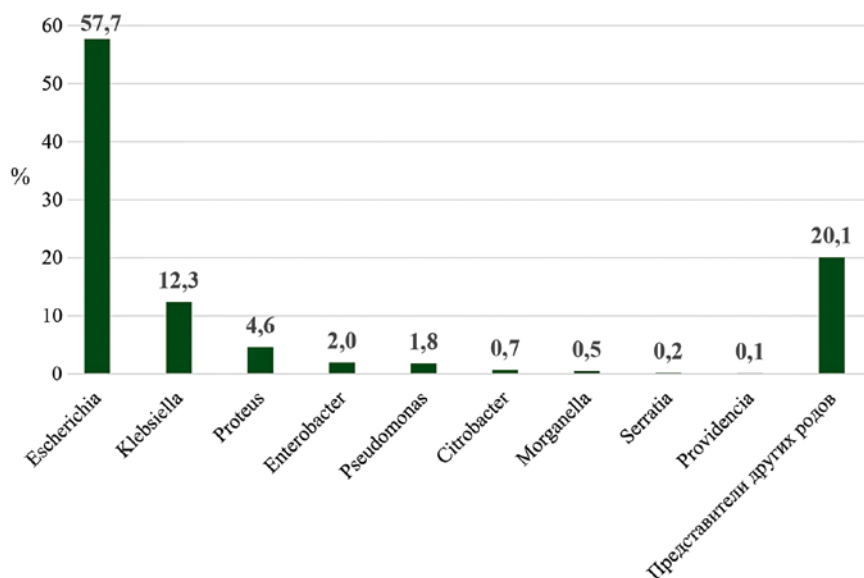


Рисунок 1. Частота выявления различных родов бактерий в образцах средней порции мочи в 2017–2022 гг.

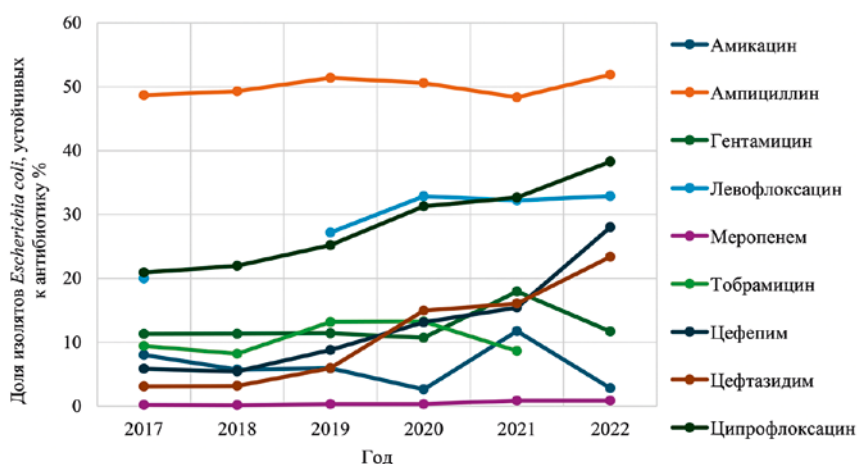


Рисунок 2. Динамика антибиотикорезистентности *Escherichia coli* в 2017–2022 гг.

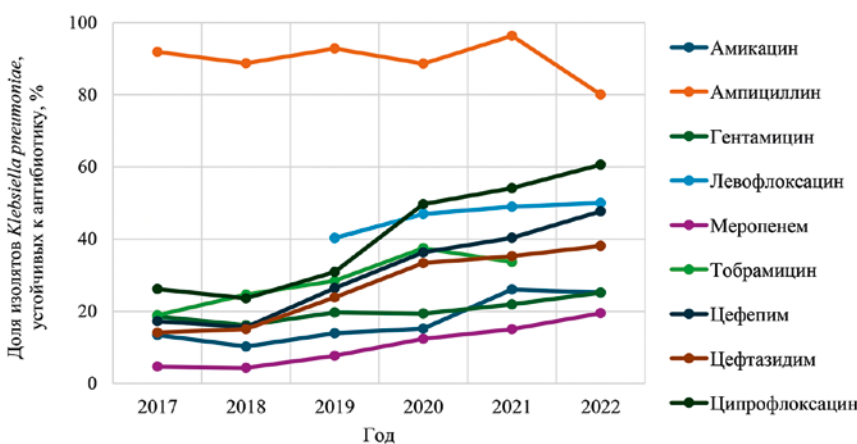


Рисунок 3. Динамика резистентности *Klebsiella pneumoniae* в Центральном федеральном округе и г. Москве в 2017–2022 гг.

продemonстрировали рост резистентности различной степени выраженности к большинству исследованных антибиотиков (рис. 3).

Наблюдалось более чем двукратное увеличение устойчивости изолятов *Klebsiella pneumoniae* к ципрофлоксацину. Частота выявления устойчивых

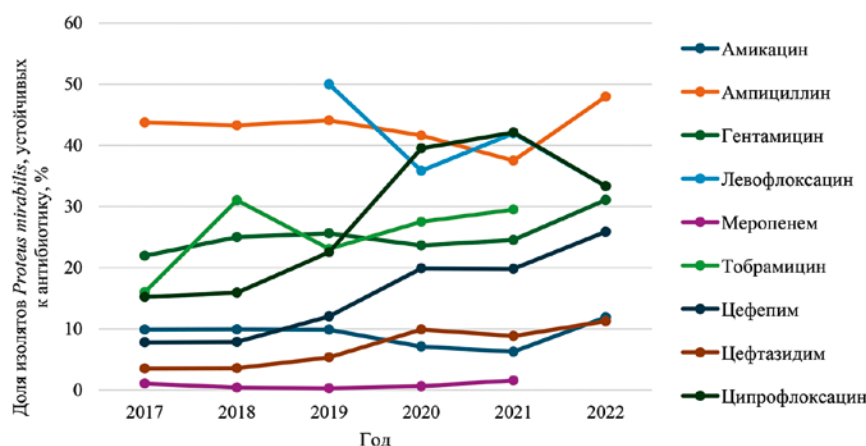


Рисунок 4. Динамика резистентности *Proteus mirabilis* в Центральном федеральном округе и г. Москве в 2017–2022 гг.

к этому антибиотику *Klebsiella pneumoniae* была статистически значимо выше в 2022 году (60,6%) по сравнению с 2017 годом (26,2%) ($p=0,0001$). Левофлоксацин, несмотря на более короткий период наблюдения (2019–2022), также показал значительный рост на 9,7 процентных пункта, достигнув 50% резистентности к 2022 году. Такие уровни резистентности к фторхинолонам существенно ограничивают возможности пероральной терапии инфекций мочевыводящих путей и создают серьезные вызовы для амбулаторного лечения.

Выявлено статистически значимое увеличение доли *Klebsiella pneumoniae*, устойчивой к цефалоспорином. Так частота выявления *Klebsiella pneumoniae*, устойчивой к цефепиму увеличилась с 17,3% в 2017 до 47,7% в 2022 году ($p<0,0001$), а к цефтазидиму с 14,1% в 2017 до 38,1% в 2022 году ($p<0,0001$). Выявлено четырехкратное увеличение резистентности к карбапенемам, в частности к меропенему с 4,7% в 2017 до 19,5% в 2022 году ($p<0,0001$), что представляет критическую угрозу для клинической практики. Рост карбапенемрезистентности *Klebsiella pneumoniae* создает серьезные ограничения для терапии тяжелых инфекций и требует применения препаратов с ограниченной эффективностью, таких как колистин и тигециклин.

Proteus mirabilis ответственен за значительную долю инфекций мочевыводящих путей. Микроорганизм обладает уникальными факторами вирулентности, включая способность к «роению», продукцию уреазы и формирование кристаллических биопленок, что осложняет лечение инфекций. За исследуемый период средние уровни резистентности варьировали от 0,8% для меропенема до 43% для ампициллина, что соответствует естественной резистентности грамотрицательных бактерий к пенициллинам (рис. 4).

Наиболее драматичные изменения зафиксированы для цефалоспоринов.

Устойчивость к цефепиму в наблюдаемый период увеличилась в 3,3 раза с 7,8% до 25,9% ($p<0,0001$). Абсолютное увеличение составило 18,1 процентных пунктов, что представляет критическую угрозу для эмпирической терапии тяжелых инфекций. Частота выявления изолятов *Proteus mirabilis*, устойчивых к цефтазидиму также увеличилась в 3,2 раза (с 3,5% до 11,3%) ($p<0,0001$).

Устойчивость *Proteus mirabilis* к меропенему оставалась на низком уровне на протяжении всего периода наблюдения 1,1–1,6%. Данные показатели соответствуют глобальным тенденциям, где карбапенемрезистентность *Proteus mirabilis* остается относительно низкой. Сохранение высокой активности карбапенемов критически важно, поскольку эти препараты остаются средствами выбора при инфекциях, вызванных ESBL-продуцирующими штаммами. Средний уровень резистентности к меропенему составляет всего 0,8%, что делает его наиболее эффективным препаратом против *Proteus mirabilis*.

Проведенный анализ динамики антибиотикорезистентности доминантной грамотрицательной флоры мочевыводящих путей в Центральном федеральном округе и г. Москве за период 2017–2022 гг. выявил критические тенденции роста устойчивости. Полученные данные демонстрируют неоднородность эволюции резистентности среди различных видов энтеробактерий, что согласуется с мировыми тенденциями распространения множественно резистентных патогенов [2, 4, 6]. Выявленные в исследовании уровни резистентности демонстрируют как сходства, так и некоторые различия с данными национальных и международных систем мониторинга [1, 10]. Карбапенемрезистентность *Klebsiella pneumoniae*, составляющая в нашем исследовании 19,5% к концу периода наблюдения, существенно превышает общероссийские показатели и приближается к критическим уровням, наблюдаемым в отдельных регионах мира [16]. Особенно значимым является рост резистентности к фторхинолонам. Резистентность *Escherichia coli* к ципрофлоксацину (38,3% в 2022 году) превышает данные европейского исследования ARESC, где резистентность составляла от 1,4% во Франции до 11,9% в Испании [17]. Для *Klebsiella pneumoniae* уровень резистентности к ципрофлоксацину (60,6%) достиг критических значений, полностью исключающих возможность эмпирического применения данного препарата.

Анализ динамики резистентности выявил несколько ключевых периодов изменений. Период 2017–2018 годов характеризовался относительной стабильностью большинства показателей резистентности. Период 2020–2021 годов стал переломным для эволюции резистентности. Влияние пандемии COVID-19 на паттерны антибиотикорезистентности требует особого внимания. Период 2020–2021 годов, характеризовавшийся в нашем исследовании ускоренным ростом резистентности к цефалоспорином, совпадает с данными о негативном влиянии пандемии на антибиотикорезистентность. Анализ показал увеличение частоты

грамотрицательной резистентности, особенно ESBL и карбапенемрезистентных энтеробактерий, в период пандемии [18].

Результаты исследования подтверждают критическую эволюцию антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей, вызывающих инфекции мочевыводящих путей в регионе и необходимость комплексного подхода к контролю резистентности. Внедрение программ рационального использования антимикробных препаратов, усиление мер инфекционного контроля и развитие систем мониторинга резистентности являются приоритетными задачами для сдерживания дальнейшего распространения множественно резистентных штаммов. Только согласованные действия клиницистов, микробиологов, эпидемиологов и организаторов здравоохранения могут обеспечить эффективный ответ на вызовы антибиотикорезистентности.

Выводы

1. Наиболее часто в образцах средней порции мочи в 2017–2022 гг. выявляли представителей родов *Escherichia* – 58%, *Klebsiella* – 12% и *Proteus* – 4,6%.
2. В период с 2017 по 2022 годы наблюдался статистически значимый рост доли изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам.
3. Частота выявления изолятов *Proteus mirabilis*, устойчивых к цефалоспорином увеличилась в 3 раза в 2022 году по сравнению с 2017 годом ($p < 0,0001$).
4. Рост резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам создает критическую угрозу для эмпирической терапии.

Список литературы / References

1. Ajulo S., Awosile B., Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries // Plos. – 2024.
2. Murray C J L, et al., Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // The Lancet. 2022. Volume 399.
3. Torumkuney D., Kozlov R., Sidorenko S., Kamble P., Lezhnina M., Galushkin A., Kundu S., Country data on AMR in Russia in the context of community-acquired respiratory tract infections: links between antibiotic susceptibility, local and international antibiotic prescribing guidelines, access to medicine and clinical outcome // Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 77, Issue Supplement_1, September 2022, Pages i61–i69, <https://doi.org/10.1093/jac/dkac218>
4. Козлов Р. С., Палагин И. С., Иванчик Н. В., Трушин И. В., Дехнич А. В., и др. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023». Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2024. 26 (3): 328–337. Kozlov R. S., Palagin I. S., Ivanchik N. V., Trushin I. V., Dekhnic A. V., et al. National monitoring of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter epidemiological study «DARMIS-2023». Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2024. 26 (3): 328–337. (In Russ.).
5. Mamishi S., Sadeghi R. H., Moghaddam S. S., Pourakbari B., Poormohammadi S., Anvari M. S., Mahmoudi S., Carbapenem resistance in gram-negative pathogens in an Iranian hospital: high prevalence of OXA-type carbapenemase genes // Clin Exp Pediatr Vol. 68, No. 1, 65–72, 2025
6. Rawat D., Nair D., Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria // Glob Infect Dis 2010 Sep-Dec; 2 (3): 263–274. DOI: 10.4103/0974-777X.68531
7. Naas T., Cuzon G., Truong H., Bernabeu S., Nordmann P., Evaluation of a DNA microarray, the check-points ESBL/KPC array, for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and KPC carbapenemases // Antimicrob Agents Chemother 2010 Aug; 54 (8): 3086–92. DOI: 10.1128/AAC.01298-09
8. Freitas D. Y., Araújo S., Folador A. R. C., Ramos R. T. J., Azevedo J. S. N., Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria Recovered From an Amazonian Lake Near the City of Belém, Brazil. Front. Microbiol. 28 February 2019, Volume 10, 2019 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00364>
9. Ny S., Kozlov R., Dumpis U., Edquist P., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Kling A.-M., Lis D. O., Lübbert C., Pomorska-Wesołowska M., Palagin I., Vilde A., Vuopio J., Walter J., Wisell K. T., NoDARS ESBL-carrier working group. Large variation in ESBL-producing *Escherichia coli* carriers in six European countries including Russia // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2018) 37:2347–2354. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3382-8>
10. Husna A., Md Rahman M., Badruzzaman A. T. M., Sikder M. H., Islam M. R., Md Rahman T., Alam J., Ashour H., Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities // Biomedicine 2023 Oct 30; 11 (11): 2937. DOI: 10.3390/biomedicine11112937
11. Liao Q., Yuan Y., Zhang W., Deng J., Wu S., Liu Y., Xiao Y., Kang M., Detection and Characterization of Carbapenemases in Enterobacteriales With a New Rapid and Simplified Carbapenemase Detection Method Called rsCDM // Front. Microbiol. 28 April 2022. Volume 132022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.860288>
12. Tao S., Chen H., Li N., Wang T., Liang W., The Spread of Antibiotic Resistance Genes In Vivo Model // Can J Infect Dis Med Microbiol. 2022 Jul 18; 2022: 3348695. DOI: 10.1155/2022/3348695
13. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria
14. <https://clsi.org/about/news/ast-news-update-2019-practical-tips-2/>
15. Gaur P., Hada V., S Rath R., Mohanty A., Singh P., Rukadikar A., Interpretation of Antimicrobial Susceptibility Testing Using European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Breakpoints: Analysis of Agreement // Cureus. 2023 Mar 31;15(3): e36977. DOI: 10.7759/cureus.36977
16. Шалекенов Б. У., Бисекенова А. Л., Рамазанова Б. А., Адамбеков Д. А., Шалекенов С. Б., Видовая структура и молекулярно-генетическая характеристика антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов урологического отделения. Урология 2018 № 1. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.77-83>
17. Shalekenov B. U., Bisekenova A. L., Ramazanova B. A., Adambekov D. A., Shalekenov S. B., Species structure and molecular genetic characteristics of antibiotic-resistant strains of gram-negative microorganisms isolated from patients of the urology department. Urology 2018 No. 1. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.77-83>
17. Neuzillet Y. et al. French results of the ARES study: clinical aspects and antimicrobial susceptibility of uropathogens // Prog Urol. 2012 Feb; 22 (2): 80–86
18. Altamimi I. et al. Decline in ESBL Production and Carbapenem Resistance in Urinary Tract Infections among Key Bacterial Species during the COVID-19 Pandemic. Antibiotics. 2024. DOI: 10.3390/antibiotics13030216

Статья поступила / Received 09.07.2025

Получена после рецензирования / Revised 14.07.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Куликов Владимир Михайлович, аспирант. E-mail: v.kulikov1991@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5470-2151

Тронза Татьяна Васильевна, руководитель направления лабораторных исследований лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека. E-mail: tronza@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0606-0747

Коваль Галина Анатольевна, врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека. E-mail: machneva@cmd.su. ORCID: 0009-0008-4482-6230

Скачкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., ВРИО заведующего лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции. E-mail: skachkova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-1924-6521

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Автор для переписки: Куликов Владимир Михайлович. E-mail: v.kulikov1991@gmail.com

About authors

Kulikov Vladimir M., postgraduate student. E-mail: v.kulikov1991@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5470-2151

Tronza Tatyana V., head of Laboratory Research, Laboratory of Clinical Microbiology and Human Microbial Ecology. E-mail: tronza@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0606-0747

Koval Galina A., bacteriologist at Laboratory of Clinical Microbiology and Human Microbial Ecology. E-mail: machneva@cmd.su. ORCID: 0009-0008-4482-6230

Skachkova Tatyana S., PhD Med, acting head of Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Reproductive Organ Infections. E-mail: skachkova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-1924-6521

Akimkin Vasily G., RAS academician, DM Sci (habil.), professor, director. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Kulikov Vladimir M. E-mail: v.kulikov1991@gmail.com

Для цитирования: Куликов В. М., Тронза Т. В., Коваль Г. А., Скачкова Т. С., Акимкин В. Г. Динамика антибиотикорезистентности доминантной грамотрицательной флоры мочевыводящих путей у взрослого населения Центрального федерального округа и г. Москвы. Медицинский алфавит. 2025; (16): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-21-25>

For citation: Kulikov V. M., Tronza T. V., Koval G. A., Skachkova T. S., Akimkin V. G. Dynamics of antibiotic resistance of the dominant gram-negative flora of the urinary tract in the adult population of the Central Federal District and Moscow. Medical alphabet. 2025; (16): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-21-25>



Хронический гнойный средний отит: этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей

М. А. Юнусова^{1,2}, М. А. Дуцаева², Т. С. Скачкова¹, В. Г. Акимкин¹

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – одно из наиболее распространённых заболеваний среднего уха, характеризующееся стойкой перфорацией барабанной перепонки, рецидивирующим течением и снижением слуха. Основу патогенеза составляет персистирующее гнойно-воспалительное поражение с участием условно-патогенной микрофлоры, склонной к образованию биопленок и антибиотикорезистентности. Рост доли полирезистентных штаммов требует пересмотра подходов к лечению пациентов, включая применение персонализированной терапии и современных микробиологических методов исследований.

Цель исследования. Изучить этиологическую структуру возбудителей ХГСО и определить чувствительность основных микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Материалы и методы. В 2022–2024 гг. в НМИЦО ФМБА России обследованы 552 пациента с ХГСО. Проведён микробиологический анализ 586 образцов отделяемого среднего уха. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом.

Результаты. Выделен 81 вид микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus* (23,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,6%), *Corynebacterium amycolatum* (9,7%), грибы рода *Candida* (9,7%). В 40% случаев зарегистрированы микробные ассоциации. За трёхлетний период отмечено статистически значимое увеличение частоты выделения *S. aureus* ($p=0,004$) и рост доли резистентных изолятов, в том числе к эритромицину (25,7%) и цефокситину (11,2%). Для *P. aeruginosa* наиболее выражена устойчивость к ципрофлоксацину (38,8%) и пиперацillin-тазобактаму (24,4%).

Заключение. ХГСО характеризуется разнообразием бактериальных и грибковых возбудителей с высокой частотой антибиотикорезистентности. Полученные данные подтверждают необходимость проведения микробиологического мониторинга и персонализированного подхода к лечению пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический средний гнойный отит, микробиота, антибиотикорезистентность, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic suppurative otitis media: etiological structure and antibiotic resistance of pathogens

М. А. Yunusova^{1,2}, М. А. Dutsaeva², Т. С. Skachkova¹, В. Г. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Chronic suppurative otitis media (CSOM) is a prevalent middle ear disease characterized by persistent tympanic membrane perforation, recurrent otorrhea, and hearing loss. Its pathogenesis involves chronic purulent inflammation caused by opportunistic microflora forming biofilms and exhibiting antibiotic resistance. The emergence of multidrug-resistant strains highlights the need to revise treatment strategies, emphasizing personalized therapy and advanced microbiological diagnostics.

The aim of this study is to study the etiological structure of CSOM pathogens and determine the sensitivity of the main microorganisms to antimicrobial drugs.

Materials and methods. In 2022–2024, 552 patients with CSOM were examined at the Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia. A microbiological analysis of 586 samples of the middle ear was performed. The sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs was determined by the disco-diffusion method.

Results. A total of 81 microbial species were identified, including *Staphylococcus aureus* (23.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.6%), *Corynebacterium amycolatum* (9.7%), and *Candida* spp. (9.7%). Microbial associations were registered in 40% of cases. A statistically significant increase in *S. aureus* detection was observed over three years ($p=0,004$), along with growing resistance to erythromycin (25.7%) and cefoxitin (11.2%). *P. aeruginosa* showed notable resistance to ciprofloxacin (38.8%) and piperacillin-tazobactam (24.4%).

Conclusion. CSOM is characterized by a wide range of bacterial and fungal pathogens and high antimicrobial resistance, underscoring the importance of microbiological monitoring and a personalized approach to patient treatment.

KEYWORDS: chronic suppurative otitis media, microbiota, antibiotic resistance, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – это хроническое гнойное воспаление среднего уха, которое протекает со стойкой перфорацией барабанной перепонки, стойким или рецидивирующим нагноением и потерей слуха

различной степени тяжести, постепенно прогрессирующей при длительном течении заболевания. ХГСО – распространенная патология среднего уха поликлинического и стационарного уровня оториноларингологической помощи.

В структуре заболеваний уха на долю ХГСО приходится 27,2%. Распространенность ХГСО в нашей стране составляет от 8,4 до 39,2 на 1000 населения [1, 2].

ХГСО диагностируется по ряду симптомов: стойкая перфорация барабанной перепонки, периодическое гноетечение из среднего уха и тугоухость. Перфорация может возникнуть по разным причинам, например, травматически, ятрогенно (при парацентезе, установке шунта барабанной полости) или после эпизода острого гнойного перфоративного среднего отита. При этом различают несколько путей инфицирования среднего уха: транстубарный, транстимпанный, гематогенный, лимфогенный [1]. По частоте распространения форм ХГСО мезотимпанит составляет около 50%, эптитимпанит около 20% и эпимезотимпанит около 30% случаев соответственно. В случае мезотимпанита воспалительный процесс затрагивает слизистую оболочку среднего уха. При эптитимпаните поражаются верхние отделы аттика и сосцевидного отростка, что может привести к разрушению костных структур барабанной полости, антрума, сосцевидного отростка, слуховых косточек и вызвать развитие холестеатомы и осложнений [3].

Проблема своевременного выявления и лечения людей с хроническим воспалением среднего уха с осложнениями остается актуальной в сфере отоларингологии. ХГСО с осложнениями – это серьезное заболевание, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению [3].

По мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, основными причинами развития ХГСО у взрослых является хроническая патология верхних дыхательных путей (полости носа, околоносовых пазух и носоглотки), перенесенные ранее эпизоды острого среднего отита (ОСО), системная и специфическая патология [4, 5]. Патогенетической основой заболевания является гнойно-воспалительный процесс в полостях среднего уха, поддерживаемый персистенцией возбудителя. Основной причиной хронического воспаления являются представители условно-патогенной микрофлоры человека – *Staphylococcus aureus* (в среднем от 32,3% до 55,0%), часто полирезистентные и грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa* – в среднем от 11,0% до 32,6%), реже облигатно-анаэробные микроорганизмы, среди которых преобладают пептострептококки [6]. Среди грибов преобладают представители родов *Aspergillus* и *Candida*. Состав микрофлоры при ХГСО существенно отличается от микрофлоры при остром гнойном среднем отите, при котором преобладают *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* [7]. Особенностью ХГСО является то, что флора, выделяемая у пациентов с данной патологией, в 81–92% случаев склонна к образованию биопленок, способствующих антибиотикорезистентности и устойчивости к механизмам иммунной защиты макроорганизма [4].

В настоящее время на фоне появления большого количества различных синтетических антибиотиков микробная флора ХГСО претерпела выраженные изменения. Появление большого количества полирезистентных штаммов и изменение бактериологического профиля у пациентов

с ХГСО заставляют клиницистов искать препараты, которые эффективны в лечении данного заболевания [8].

Тщательное изучение причин развития ХГСО и своевременное их устранение позволит снизить заболеваемость данной патологией среди населения. Рост антибиотикорезистентности и формирование биопленок патогенными микроорганизмами требуют пересмотра подходов к лечению: перехода к персонализированной терапии, широкому применению микробиологических исследований и разработке новых антимикробных стратегий.

Цель исследования – изучить этиологическую структуру возбудителей ХГСО и определить чувствительность основных микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Материалы и методы

Исследование было проведено в Национальном медицинском исследовательском центре оториноларингологии ФМБА России (далее Центр). Было обследовано 552 пациента с диагнозом ХГСО (в том числе с двусторонним ХГСО), находившиеся на стационарном лечении в 2022–2024 гг. Возраст пациентов от 18 до 89 (медиана – 53), из них 296 (51,3%) женщин, 281 (48,7%) мужчин. Сопутствующие заболевания имели 40,1% обследованных пациентов.

Проводился забор отделяемого среднего уха (586 образцов). При двустороннем ХГСО отбор проводился из двух ушей. Отделяемое среднего уха отбиралось стерильным одноразовым тупфером (зондом-тампоном), тупфер помещался в пробирку с транспортной средой Эймса. Забранный материал отправлялся на микробиологическое исследование. В 2022 году было проведено 150 исследований от 141 пациента, в 2023 году – 206 исследований от 195 пациентов, в 2024 году – 230 исследований от 216 пациентов. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам (основного спектра) определяли с помощью диско-диффузионного метода. Результаты исследований вносились в автоматизированную систему регистрации, учета и ведения базы данных «Микроб-2» с целью мониторинга микробного пейзажа и уровня антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов.

Результаты

По результатам анализа в 2022–2024 годах чаще всего у пациентов оториноларингологического отделения (патологии уха и основания черепа) высеивались следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* – 23,8%; *Pseudomonas aeruginosa* – 10,6%; *Corynebacterium amycolatum* – 9,7%; *Staphylococcus epidermidis* – 6,8%; *Candida parapsilosis* – 5,0%; *Escherichia coli* – 3,1%; *Proteus mirabilis* – 2,9%; *Candida albicans* – 2,7% и др. (рис. 1).

С 2022 по 2024 годы наблюдался статистически значимый рост частоты выявления *Staphylococcus aureus* при ХГСО ($p=0,004$) (рис. 2). Частота выявления *Staphylococcus aureus* в 2024 году составила 25,4% по сравнению с 18,9% в 2022 году. Частота выявления *Pseudomonas aeruginosa* и *Corynebacterium amycolatum* не менялась статистически значимо в течение трех лет (рис. 2)

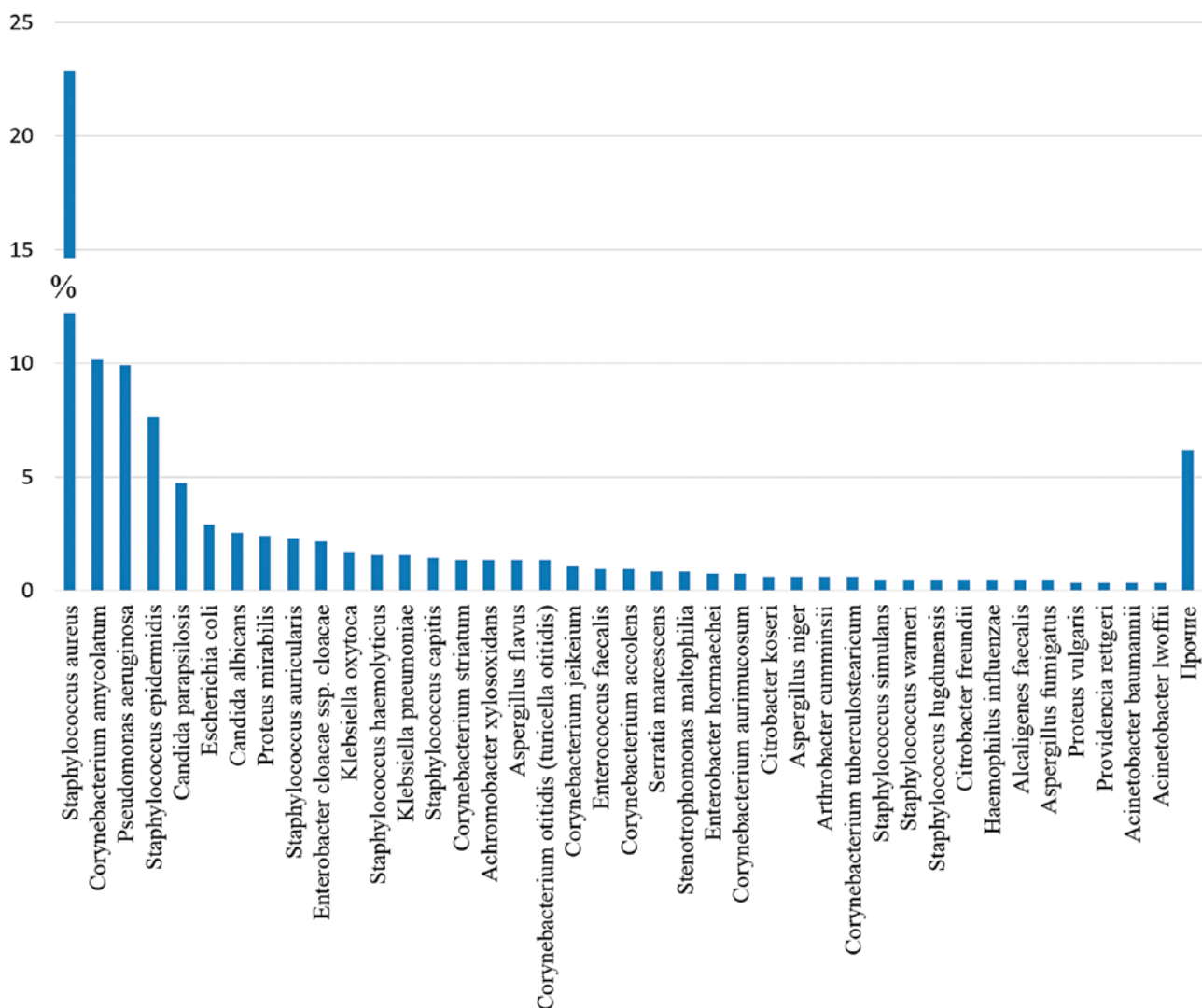


Рисунок 1. Этиологическая структура возбудителей ХГСО

В среднем за три года 25,7% выделенных изолятов *Staphylococcus aureus* были устойчивы к эритромицину (табл. 1). Эритромицин согласно Российским рекомендациям по определению чувствительности

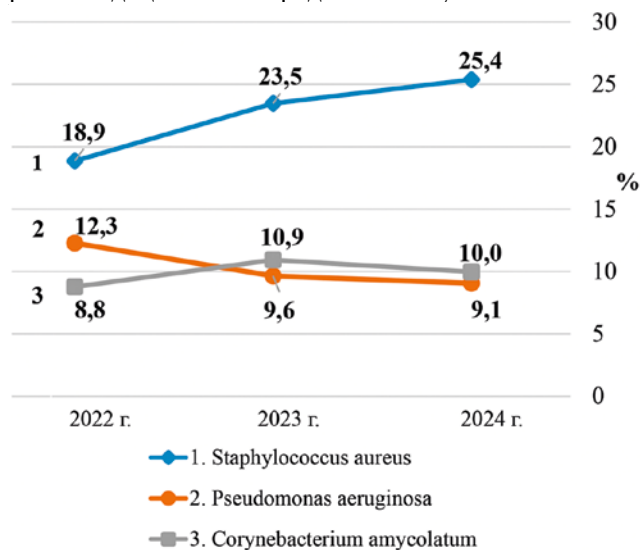


Рисунок 2. Динамика частоты выявления основных возбудителей ХГСО в 2022–2024

микроорганизмов к антимикробным препаратам может быть использован также для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину [9]. При этом количество изолятов, устойчивых к эритромицину было статистически значимо выше в 2023 ($p=0,015$) и 2024 ($p=0,026$) годах по сравнению с 2022 годом, что может быть следствием более частого применения макролидов при лечении инфекций оториноларингологического профиля.

Таблица 1
Антибиотикорезистентность *Staphylococcus aureus*, выделенного в 2022–2024 у пациентов с ХГСО (%)

Эритромицин	25,7
Клиндамицин	23,2
Норфлоксацин	19,5
Цефокситин	11,2
Тетрацилин	10,5
Линезолид	10,0
Хлорамфеникол	10,0
Моксифлоксацин	9,1
Фузидовая кислота	9,1

К клиндамицину были устойчивы 23,2 % *Staphylococcus aureus*. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга использовали норфлоксацин – устойчивыми оказались 19,5 % изолятов. Чувствительность *Staphylococcus aureus* к цефалоспорином оценивали на основании результатов определения чувствительности к цефокситину – 11,2 %. Количество изолятов, устойчивых к цефокситину, было статистически значимо выше в 2024 году по сравнению с 2022 годом ($p=0,02$), что может быть связано с увеличением доли метициллин-резистентных штаммов (MRSA) в структуре циркулирующих изолятов *Staphylococcus aureus* на фоне широкого применения β -лактамов антибиотиков в клинической практике.

Результаты по определению чувствительности выделенных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* представлены в таблице 2. 38,8 % изолятов были устойчивы к ципрофлоксацину; 24,4 % к пиперацillin-тазобактам; 19,3 % к тобрамицину. Более 10 % выделенных культур *Pseudomonas aeruginosa* были устойчивы к карбапенемам (12,5 % к имипенему; 11,9 % к меропенему).

Количество изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, резистентных к имипенему, было статистически значимо выше в 2024 году по сравнению с 2022 годом ($p=0,0001$), что может являться следствием нарастания устойчивости к карбапенемам на фоне их активного использования в лечении тяжелых и хронически рецидивирующих инфекций, в том числе при ХГСО.

Среди изолятов *Corynebacterium amycolatum*, выделенных при ХГСО, наблюдалась высокая устойчивость к пенициллинам (ципрофлоксацин – 83,1 %), фторхинолонам (бензилпенициллин – 69,7 %) и линкозамидам (клиндамицин – 66,7 %) (табл. 3).

Почти в 10 % случаев ХГСО в отделяемом среднего уха были обнаружены представители царства Грибов (рис. 3). *Candida parapsilosis* была выявлена в 5,0 % случаев ХГСО, *Candida albicans* – в 2,7 %, *Aspergillus flavus* – 0,8. Из них в 79 % случаев грибы рода *Candida* и *Aspergillus* выявляли в ассоциации с наиболее часто выявляемыми бактериальными возбудителями, а в 21 % случаев грибы рода *Candida* были обнаружены в монокультуре.

В 40 % случаев при бактериологическом исследовании отделяемого среднего уха выявляли ассоциации микроорганизмов. Чаще всего выявляли ассоциации *Corynebacterium amycolatum* и *Staphylococcus epidermidis* – 8,8 % от общего количества всех ассоциаций; *Candida parapsilosis* и *Staphylococcus epidermidis* – 3,8 %; *Corynebacterium amycolatum* и *Staphylococcus aureus* – 2,9 %.

Обсуждение

В этиологической структуре ХГСО был выявлен 81 вид микроорганизмов. Среди них 72 вида бактерий и 9 видов грибов. Наиболее частые возбудители: *Staphylococcus aureus* (23,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10,6 %) и *Corynebacterium amycolatum* (9,7 %), что коррелирует с литературными данными. Так, ранее было показано, что среди бактериальных возбудителей при обострении хронического гнойного среднего отита

Таблица 2
Антибиотикорезистентность *Pseudomonas aeruginosa*, выделенного в 2022–2024 у пациентов с ХГСО (%)

Ципрофлоксацин	38,8
Пиперацillin-тазобактам	24,4
Тобрамицин	19,3
Цефепим	18,8
Имипенем	12,5
Меропенем	11,9
Цефтазидим	10,7

Таблица 3
Антибиотикорезистентность *Corynebacterium amycolatum*, выделенного в 2022–2024 у пациентов с ХГСО (%)

Ципрофлоксацин	83,1
Бензилпенициллин	69,7
Клиндамицин	66,7
Тетрациклин	10,6
Ванкомицин	4,5

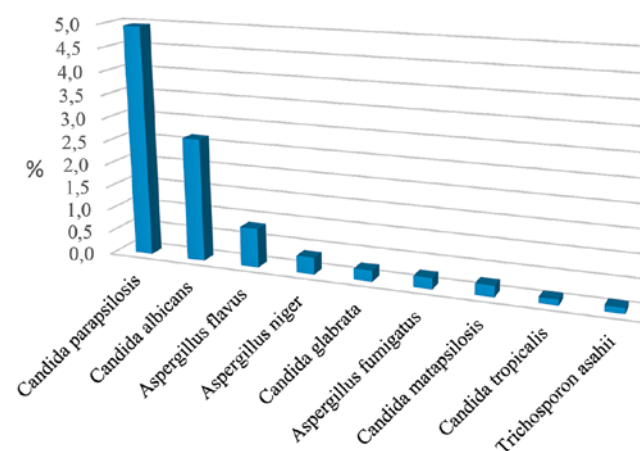


Рисунок 3. Этиологическая структура возбудителей грибковой этиологии при ХГСО

у детей преобладал *Staphylococcus aureus* (36,1 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (12,3 %), а одним из основных возбудителей у детей с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой являлся *Corynebacterium amycolatum* (11,6 %) [10]. В роли ведущих возбудителей *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* показаны и в ряде зарубежных публикаций [11–13]. В нашем исследовании *Streptococcus pneumoniae* не выявляли при ХГСО. По литературным данным данный микроорганизм является распространенной причиной острого среднего отита, но также может приводить и к случаям ХГСО [12]. Структура возбудителей в течение трех лет принципиально не менялась. Значительный вклад в ХГСО вносили грибы рода *Candida* и *Aspergillus* (до 10 %), в связи с чем крайне важна идентификация возбудителя при назначении препарата для лечения заболевания. Среди людей с ослабленной иммунной системой грибковые инфекции могут способствовать прогрессированию состояния. Высокий процент выявления микробных ассоциаций (40,6 %) представляет серьезную проблему

для лечения отита в связи с необходимостью применения комбинации антимикробных препаратов. Правильная идентификация патогенов будет способствовать эффективной терапии ХГСО.

Выводы

- 1) В этиологической структуре возбудителей хронического гнойного среднего отита в 2022–2024 годах преобладали *Staphylococcus aureus* – 23,8%; *Pseudomonas aeruginosa* – 10,6%; *Corynebacterium amycolatum* – 9,7%; *Staphylococcus epidermidis* – 6,8%; *Candida parapsilosis* – 4,9%.
- 2) Наблюдался статистически значимый рост частоты выявления *Staphylococcus aureus* в 2024 году (25,4%) по сравнению с 2022 годом (18,9%) ($p=0,004$). Частота выявления *Pseudomonas aeruginosa* и *Corynebacterium amycolatum* в течение трех лет статистически значимо не менялась.
- 3) Возбудители грибковой этиологии выявляли в 9,7% случаев. *Candida parapsilosis* была выявлена в 4,9% случаев, *Candida albicans* – в 2,7%, *Aspergillus spp.* – 1,5%.
- 4) Наиболее часто выявляемыми ассоциациями микроорганизмов были *Corynebacterium amycolatum* и *Staphylococcus epidermidis* (8,8% от всех ассоциаций); *Candida parapsilosis* и *Staphylococcus epidermidis* (3,8%); *Corynebacterium amycolatum* и *Staphylococcus aureus* (2,9%). Грибы рода *Candida* и *Aspergillus* в 79% случаев выявляли в ассоциации с наиболее часто выявляемыми бактериальными возбудителями.
- 5) Наблюдался статистически значимый рост доли изолятов ведущих возбудителей, устойчивых к ряду антибактериальных препаратов в 2024 году по сравнению с 2022 годом.

Заключение

В этиологической структуре ХГСО выявлялся широкий спектр возбудителей бактериальной и грибковой природы. Выбор эффективно действующего препарата(ов) для лечения данного заболевания невозможен без знания этиологии и определения чувствительности возбудителя, в связи с чем необходимо совершенствование лаборатор-

ной диагностики для ускоренного выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Список литературы / References

1. Esamuratov, A.I. Clinical and diagnostic structure of patients with chronic purulent otitis media // A.I. Esamuratov. New Day in Medicine. – 2022. – No. 3 (41). – P. 82–85.
2. Рязанцев С.В., Дьяков И.М., Коноплев О.И. Антибактериальная терапия болезни оперированного уха // Медицинский совет. 2018. № 8. С. 34–35.
3. Ryazantsev S.V., Dyakov I.M., Konoplev O.I. Antibacterial therapy of the disease of the operated ear // Medical Council. 2018. No. 8. P. 34–35. (In Russ.).
4. Хатамов Ж.А., Амонов Ш.Э., Насретдинова М.Т., Хайитов А.А. – Основные направления в диагностике и лечении осложненных форм хронического гнойного среднего отита. 2024.
5. Khatamov Zh.A., Amonov Sh.E., Nasretidinova M.T., Khaitov A.A. – Main directions in diagnostics and treatment of complicated forms of chronic purulent otitis media. 2024. (In Russ.).
6. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов – 2024.
7. Clinical guidelines of the National Medical Association of Otolaryngologists – 2024. (In Russ.).
8. Murali M., Jain, S., Hande, V. et al. Association of various factors related to mastoid buffer and middle ear ventilation in etiopathogenesis of squamous chronic otitis media – a cross-sectional study // The Egyptian Journal of Otolaryngology. 2023. T. 39. № 1. С. 107.
9. Кульмаков С.А., Солдатский Ю.Л., Полунин М.М., Минасян В.С., Эдгем С.Р., Иваненко А.М., Жилина С.В. Бактериальная микробиота при обострении хронического гнойного среднего отита у детей. 2023.
10. Kulmakov S.A., Soldatsky Yu.L., Polunin M.M., Minasyan V.S., Edgem S.R., Ivanenko A.M., Zhilina S.V. Bacterial microbiota during exacerbation of chronic purulent otitis media in children. 2023. (In Russ.).
11. Богомильский М.Р., Кульмаков С.А., Солдатский Ю.Л., Полунин М.М., Минасян В.С., Эдгем С.Р., Иваненко А.М., Жилина С.В. Особенности бактериальной микробиоты при остром гнойном среднем отите у детей. Вестник оториноларингологии. 2021.
12. Bogomilsky M.R., Kulmakov S.A., Soldatsky Yu.L., Polunin M.M., Minasyan V.S., Edgem S.R., Ivanenko A.M., Zhilina S.V. Features of bacterial microbiota in acute purulent otitis media in children. Bulletin of Otolaryngology. 2021. (In Russ.).
13. Карпищенко С.А., Сопко О.Н., Бервинова А.Н. Консервативное лечение обострения хронического гнойного среднего отита. 2020.
14. Karpishchenko S.A., Sopko O.N., Bervinova A.N. Conservative treatment of exacerbation of chronic purulent otitis media. 2020. (In Russ.).
15. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024–02. МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. 192 с.
16. Russian recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2024–02. MAKMAH, SSMU: Smolensk, 2024. 192 p. (In Russ.).
17. Кульмаков С.А., Солдатский Ю.Л., Полунин М.М., Минасян В.С., Эдгем С.Р., Иваненко А.М., Жилина С.В. Бактериальная микробиота при обострении хронического гнойного среднего отита у детей. Вестник оториноларингологии. 2023; 88 (5): 7–11. <https://doi.org/10.17116/otorino202388051>
18. Kulmakov S.A., Soldatsky Yu.L., Polunin M.M., Minasyan V.S., Edgem S.R., Ivanenko A.M., Zhilina S.V. Bacterial microbiota during exacerbation of chronic purulent otitis media in children. Bulletin of Otolaryngology. 2023; 88 (5): 7–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino202388051>
19. Mittal R. et al. Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media // Journal of medical microbiology. 2015. T. 64. № 10. С. 1103–1116.
20. Khairkar M. et al. Chronic suppurative otitis media: a comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, microbiology, and complications // Cureus. 2023. T. 15. № 8.
21. Bhutta M.F., Leach A.J., Brennan-Jones C.G. Chronic suppurative otitis media // The Lancet. 2024. T. 403. № 10441. С. 2339–2348.

Статья поступила / Received 09.07.2025

Получена после рецензирования / Revised 14.07.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Юнусова Мариям Аднановна, аспирантка¹, врач-эпидемиолог².
E-mail: yunusova.mariyam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3234-0080

Дуцаева Мариэт Аднановна, врач клинической лабораторной диагностики².
E-mail: roze_555@mail.ru. ORCID: 0009-0004-8910-7281

Скачкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., ВРИО заведующего лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции¹. E-mail: skachkova@cmd.su. ORCID: 000-0003-1924-6521

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор¹.
E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

Автор для переписки: Юнусова Мариям Аднановна.
E-mail: yunusova.mariyam@mail.ru

About authors

Yunusova Mariyam A., postgraduate student¹, epidemiologist².
E-mail: yunusova.mariyam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3234-0080

Dutsaeva Mariyat A., clinical laboratory diagnostics physician².
E-mail: roze_555@mail.ru. ORCID: 0009-0004-8910-7281

Skachkova Tatyana S., PhD Med, acting head of Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Reproductive Organ Infections¹.
E-mail: skachkova@cmd.su. ORCID: 000-0003-1924-6521

Akimkin Vasily G., RAS academician, DM Sci (habil.), professor, director¹.
E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Yunusova Mariyam A. E-mail: yunusova.mariyam@mail.ru

Для цитирования: Юнусова М.А., Дуцаева М.А., Скачкова Т.С., Акимкин В.Г. Хронический гнойный средний отит: этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей. Медицинский алфавит. 2025; (16): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-26-30>

For citation: Yunusova M.A., Dutsaeva M.A., Skachkova T.S., Akimkin V.G. Chronic suppurative otitis media: etiological structure and antibiotic resistance of pathogens. Medical alphabet. 2025; (16): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-26-30>



Клинико-эпидемиологические особенности паротитной инфекции в 2023–2024 гг. в Республике Дагестан

Т. Л. Замотаева¹, Е. А. Черкашин¹, М. А. Ниналалов², Ж. Б. Понежева¹, В. Г. Акимкин¹

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С. М. Магомедова», Махачкала, Россия

Резюме

Цель. Дать характеристику клинико-эпидемиологических особенностей паротитной инфекции в 2023–2024 гг. в Республике Дагестан. **Материалы и методы.** В работе использовали эпидемиологический и молекулярно-биологический методы. Молекулярно-биологическое исследование проведено на образцах мазков со слизистой оболочки ротоглотки, взятых у пациентов, находившихся на лечении в ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С. М. Магомедова» г. Махачкала. Образцы биоматериала были взяты при поступлении, в процессе лечения и перед выпиской. РНК вируса эпидемического паротита выявляли в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом полимеразной цепной реакции. Для эпидемиологического исследования материалом послужили истории болезни пациентов.

Результаты. Рассмотрены клинико-эпидемиологические особенности паротитной инфекции в 2023–2024 гг. на примере Республики Дагестан. Проведен анализ лабораторно подтвержденных случаев эпидемического паротита у госпитализированных детей и взрослых. Показано сохранение зимне-весенней сезонности. В возрастной структуре преобладали подростки и молодые взрослые. У 53,66% госпитализированных больных эпидемический паротит сопровождался следующими осложнениями: орхит, панкреатит, корь, менингит. У всех заболевших установлено наличие контакта с больными эпидемическим паротитом. Среди госпитализированных детей преобладали не вакцинированные (76%). Также показано, что в первые три дня от начала заболевания РНК вируса эпидемического паротита содержится в ротоглоточных мазках в концентрации 10^3 – 10^9 ГЭ/мл. У не вакцинированных лиц вирусная РНК детектируется гораздо дольше, что также подчеркивает важность иммунизации.

Заключение. С учетом клинико-эпидемиологических особенностей паротитной инфекции на современном этапе показана возможность раннего определения РНК вируса эпидемического паротита методом ПЦР, что позволит улучшить диагностику данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпидемический паротит, ПЦР, заболеваемость, вакцинация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and epidemiological features of mumps infection in 2023–2024 in the Republic of Dagestan

T. L. Zamotaeva¹, E. A. Cherkashin¹, M. A. Ninalalov², Zh. B. Ponezheva¹, V. G. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Control of AIDS named after S. M. Magomedov, Makhachkala, Russia

SUMMARY

Objective. Characterize the clinical and epidemiological features of mumps infection in 2023–2024 in the Republic of Dagestan.

Materials and methods. Epidemiological and molecular biological methods were used in the work. A molecular biological study was conducted on the oropharyngeal swab samples taken from patients treated at the State Budgetary Institution of the Republic of Dagestan «Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Control of AIDS named after S. M. Magomedov», Makhachkala. Samples of biomaterial were taken upon admission, during treatment and before discharge. RNA of the mumps virus was detected in smears from the oropharyngeal swab samples using the polymerase chain reaction method. The material for the epidemiological study was the medical records of patients.

Results. The clinical and epidemiological features of mumps infection in 2023–2024 were considered using the Republic of Dagestan as an example. An analysis of laboratory-confirmed cases of mumps in hospitalized children and adults was carried out. Preservation of winter-spring seasonality was shown. Adolescents and young adults predominated in the age structure. In 53.66% of hospitalized patients, mumps was accompanied by the following complications: orchitis, pancreatitis, measles, meningitis. All patients were found to have had contact with patients with mumps. Unvaccinated children predominated among hospitalized children (76%). It was also shown that in the first three days from the onset of the disease, the RNA of the mumps virus is contained in oropharyngeal swabs at a concentration of 10^3 – 10^9 GE / ml. In unvaccinated individuals, viral RNA is detected much longer, which also emphasizes the importance of immunization.

Conclusion. Considering the clinical and epidemiological features of mumps infection at the present stage, the possibility of early detection of RNA of the mumps virus by PCR is shown, which will improve the diagnosis of this disease.

KEYWORDS: mumps, PCR, morbidity, vaccination.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Эпидемический паротит известен человечеству с древнейших времен и по сей день продолжает привлекать внимание научного и медицинского сообществ своей эпидемиологической и социальной значимостью. Паротитная инфекция распространена повсеместно, но неравномерно. Наибольшее количество случаев в последние годы

регистрировалось в странах Африки, Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанского региона [1]. В Российской Федерации после периода эпидемиологического благополучия вновь стали регистрироваться вспышки заболеваемости [2].

Вместе с ростом заболеваемости увеличивается и экономическая значимость, связанная не только с временной

нетрудоспособностью и затратами на лечение, но и с участвовавшими осложнениями, обусловленными «повзрослением» эпидемического паротита. У детей наиболее часто встречающимся осложнением является панкреатит [3], в то время как у подростков и взрослых эпидемический паротит чаще осложняется менингитом, энцефалитом, орхитом и оофоритом. Орхит по данным разных источников регистрируется у 15–25 % мужчин и, приводя к мужскому бесплодию, оказывает существенное влияние на демографические показатели. Согласно критериям UCLA Health (Лос-Анджелес, США), 15 % пар испытывают сложности с зачатием и такой уровень бесплодия считается угрозой национальной безопасности [4]. По результатам отечественных исследователей частота мужского бесплодия в России может достигать 17–50 % [5].

Введение в Национальный календарь профилактических прививок в 1998 г. двукратной иммунизации против эпидемического паротита (приказ Министерства здравоохранения РФ от 18.12.97 № 375) и повышение к 2005 г. показателя охвата своевременной вакцинацией детей позволило добиться на протяжении 2005–2015 гг. отсутствия периодических эпидемических подъемов заболеваемости, однако с 2016 г. на территории России вновь наблюдается увеличение количества заболевших эпидемическим паротитом [2], что вызывает обеспокоенность медицинского сообщества. Наибольший вклад по данным федерального статистического наблюдения за десятилетний период (2015–2024 гг.) вносит Северо-Кавказский федеральный округ. В Республике Дагестан в 2024 году выявлено 80,9 % от всех случаев эпидемического паротита в стране [6–7].

Целью нашей работы было дать характеристику клинико-эпидемиологических особенностей паротитной инфекции в 2023–2024 гг. в Республике Дагестан.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы мазков со слизистой оболочки ротоглотки и анонимизированные истории болезни пациентов, давших информированное согласие и госпитализированных в ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С. М. Магомедова» г. Махачкала в период с ноября 2023 по июнь 2024 гг. В исследование были включены пациенты от 4 до 46 лет с подтвержденным диагнозом эпидемический паротит. Размер выборки составил 41 человек.

Из электронной базы историй болезни была извлечена следующая информация: пол и возраст пациентов, дата заболевания, дата госпитализации, исход, тяжесть заболевания, осложнения и сопутствующие заболевания.

Информация о заболеваемости эпидемическим паротитом в Республике Дагестан получена на основании данных Государственных докладов за 2023–24 гг [6–7].

Исследование клинического материала с помощью молекулярно-биологических методов проводили на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. РНК вируса эпидемического паротита выявляли в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом полимеразной цепной

реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Экстракцию нуклеиновых кислот проводили с помощью комплекта реагентов АмплиСенс® «РИБО-преп». В качестве мишени для полимеразной цепной реакции с совмещенной обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) использовали ген нуклеопротеина вируса эпидемического паротита (размер ампликона 166 пар оснований, GC-состав 50,6 %), детекцию флуоресцентного сигнала проводили в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных TaqMan-зондов. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения MS Excel.

Результаты и обсуждение

Для эпидемического паротита в России характерна зимне-весенняя сезонность. По данным И. В. Михеевой до 85 % всех случаев заболеваний регистрируется в январе-мае [2]. В настоящей работе большинство пациентов были госпитализированы в ноябре 2023-январе 2024 гг. и мае-июне 2024г (20–25 недели). В стационар госпитализировались больные только со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, таким образом в данной когорте также наблюдалась зимне-весенняя сезонность. Пациенты поступали в стационар на 1–7 день заболевания. Длительность пребывания в стационаре составила $6,46 \pm 1,29$ койко-дней, все пациенты были выписаны с улучшением. Медианный возраст госпитализированных – 27 лет, межквартильный интервал (IQR) – 11–33 года. Наблюдались существенные различия в возрастной структуре госпитализированных в разные месяцы – ноября по май приблизительно равное соотношение детей и взрослых, с конца мая по июнькратно вырос удельный вес госпитализированных детей. Данное распределение, вероятно, связано с миграцией детского контингента после окончания учебного года. Среди госпитализированных пациентов 41 % составили женщины, 59 % – мужчины. Анализ половозрастной структуры госпитализированных показал, что среди детей дошкольного возраста преобладали девочки (60 %), в то время как среди школьников преобладали мальчики (75 %). Среди взрослых пациентов 18–46 лет удельный вес мужчин и женщин был приблизительно одинаковым – 54,2 % и 45,8 % соответственно.

Осложненное течение эпидемического паротита наблюдалось у 53,66 % госпитализированных больных. Наиболее частым осложнением был панкреатит (39 % случаев). У четверых мужчин эпидемический паротит был осложнен орхитом. Следует обратить внимание, что все пациенты с орхитом обратились за медицинской помощью довольно поздно (на 6–7 день болезни). У двоих пациентов наблюдалась сочетанная инфекция корь-эпидемический паротит, при этом у одной из заболевших развился паротитный менингит.

Все пациенты из настоящей выборки ранее имели контакты с больными паротитной инфекцией. В прививочном статусе у детей и взрослых имелись существенные различия: 76 % детей не были вакцинированы, 24 % были привиты однократно (в том числе один однократно вакцинированный ребенок, не достигший возраста ревакцинации), двукратно вакцинированных детей в нашей выборке не было. Вместе

с тем среди госпитализированных взрослых было выявлено только 8% невакцинированных, 38% получивших одну дозу иммунизации и 54% двукратно вакцинированных. При этом у всех вакцинированных взрослых во время нахождения в стационаре отмечалось отсутствие антител класса Ig G. Заболеваемость в когорте вакцинированных, вероятно, обусловлена вакцинальными неудачами как первичными (например, вследствие нарушения режима «холодовой цепи», техники вакцинации и т.п.), так и вторичными, когда ранее полученный после вакцинации иммунный ответ ослабевает с течением времени, в том числе по причине отсутствия «естественного бустирования» ввиду того, что на протяжении нескольких лет на территории наблюдалась спорадическая заболеваемость.

Образцы мазков со слизистой оболочки ротоглотки всех пациентов из настоящей выборки были протестированы методом ОТ-ПЦР. Материал для исследования брали при поступлении в стационар, после начала лечения и перед выпиской. Оценка вирусной нагрузки показала, что в первые три дня от начала заболевания во всех образцах мазков содержалась РНК вируса эпидемического паротита в концентрации 10^3 – 10^9 ГЭ/мл. У вакцинированных с пятого дня заболевания вирусная нагрузка начинала снижаться и РНК детектировалась менее чем в половине случаев. На девятый день болезни вирусная РНК была обнаружена менее, чем у трети заболевших и к 12 дню вирусная РНК у вакцинированных не детектировалась. Не вакцинированные находились в стационаре более длительное время (в отдельных случаях до 18 дня болезни). Вирусная РНК у не вакцинированных до девятого дня болезни определялась в 100% случаев, далее вирусная нагрузка снижалась в целом медленнее, чем у вакцинированных; к 12 дню болезни РНК вируса эпидемического паротита обнаруживалась у 80% вакцинированных. К 15–18 дню заболевания в единичных случаях все еще обнаруживалась вирусная РНК (рис.).

Результаты проведенного ПЦР-исследования согласуются со стандартами ВОЗ, рекомендующими в качестве оптимальных для взятия проб биоматериала у непривитых лиц и последующего анализа с помощью молекулярно-биологических методов использовать интервал: за два дня до появления симптомов и до 11–15 дня заболевания. В то время как у вакцинированных в мазках со слизистой оболочки ротоглотки вирусная РНК редко детектируется после третьего дня заболевания [8].

Несмотря на возможную длительную персистенцию вируса эпидемического паротита в организме человека, после 5–9 дня заболевания вирус в культуре клеток не выделяется, и больной считается не заразным.

Заключение

В работе рассмотрены клинико-эпидемиологические особенности паротитной инфекции в 2023–2024 гг. в Республике Дагестан. Показано, что на современном этапе заболеваемость сохраняет зимне-весеннюю сезонность и неравномерность распространения, а в возрастной структуре доминируют подростки и молодые взрослые. Распространение эпидемического паротита обусловлено

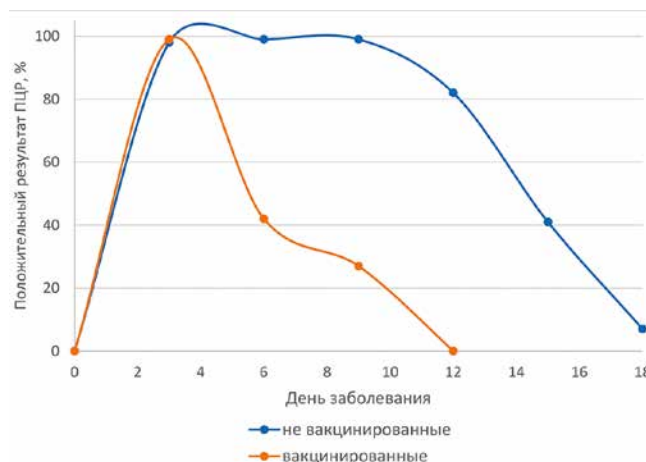


Рисунок. Динамика определения РНК вируса эпидемического паротита в течение болезни

несвоевременно и не в полном объеме проведенными противоэпидемическими и профилактическими мероприятиями. Среди детей заболеваемость поддерживается, в основном, за счет непривитого населения. Наряду с успешной профилактической программой по вакцинации детей, в последние годы наблюдается «повзросление» паротитной инфекции, что несет в себе экономические и демографические проблемы, поскольку у взрослого контингента чаще встречаются осложнения. Заболеваемость привитых лиц, в первую очередь молодых взрослых, вероятно, обусловлена вторичными вакцинальными неудачами, что требует дальнейшего изучения. Большой удельный вес инapparантных форм заболевания усложняет своевременное выявление и изоляцию инфицированных.

В мировой практике наибольшую диагностическую ценность для раннего обнаружения эпидемического паротита представляют методы амплификации нуклеиновых кислот, в частности ПЦР. В настоящей работе показана возможность раннего выявления РНК вируса эпидемического паротита, что позволит улучшить процесс дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходную клиническую картину. Внедрение в практическое здравоохранение ПЦР-тестов для диагностики эпидемического паротита позволит проводить тестирование не только заболевших, но и контактных лиц, а также позволит установить вклад инapparантных форм в распространение заболевания.

Список литературы / References

1. World Health Organization: Immunization dashboard Global. Mumps reported cases and incidence. URL: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/mumps-reported-cases-and-incidence?CODE=Global&YEAR=>
2. Михеева И. В. Эпидемиологическая ситуация по эпидемическому паротиту в Российской Федерации в 1995–2016 гг. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16 (6): 47–53. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-47-53>
3. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Эпидемический паротит у детей – актуальность проблемы. Детские инфекции. 2017; 16 (3): 28–31. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3>
4. Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Epidemic parotitis in children – the urgency of the problem. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2017; 16 (3): 28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3>
5. Leslie S. W., Soon-Sutton T. L., Khan M. A. B. Male Infertility, 2024: StatPearls Publishing [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
6. Сухих Г. Т., Божедомов В. А. Мужское бесплодие. Практическое руководство для урологов и гинекологов. Медицинская практика. Москва: ЭКСМО, 2009; 240 с.
7. Sukhikh G. T., Bozhedomov V. A. Male infertility. A practical guide for urologists and gynecologists. Medical practice. Moscow: EKSMO, 2009; 240 p. (In Russ.)

6. 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.
7. 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; 424 с.

8. WHO Standards for surveillance of vaccine-preventable diseases. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/13-who-surveillance-vaccinepreventable-13-mumps-russian-r1.pdf?sfvrsn=a3f182d_10&download=true

Статья поступила / Received 06.06.2025
Получена после рецензирования / Revised 09.06.2025
Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Замотаева Татьяна Львовна, научный сотрудник Центра разработки, развития продукции и инноваций¹. E-mail: zamotaevatat@gmail.com. ORCID: 0009-0003-9799-3749

Черкашин Евгений Александрович, к.х.н., руководитель Центра разработки, развития продукции и инноваций¹. E-mail: e.cherkashin@pcr.ms. ORCID: 0000-0002-3627-6047

Ниналалов Магомед Абдулжалилович, врач-инфекционист, заведующий отделением № 2². E-mail: ninalalov1984@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2583-3039

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующий клиническим отделом инфекционной патологии¹. E-mail: doktorim@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор¹. E-mail: vgakimkin@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

About authors

Zamotaeva Tatyana L., scientific researcher at Center for Product Development and Innovation¹. E-mail: zamotaevatat@gmail.com. ORCID: 0009-0003-9799-3749

Cherkashin Evgeny A., PhD Med, head of Center for Product Development and Innovation¹. E-mail: e.cherkashin@pcr.ms. ORCID: 0000-0002-3627-6047

Ninalalov Magomed A., infectious disease specialist, head of Dept 2². E-mail: ninalalov1984@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2583-3039

Ponezheva Zhanna B., DM Sci (habil.), head of Clinical Dept of Infectious Pathology¹. E-mail: doktorim@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878

Akimkin Vasily G., RAS academician, DM Sci (habil.), professor, director¹. E-mail: vgakimkin@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова», Махачкала, Россия

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Moscow, Russia

² Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Control of AIDS named after S.M. Magomedov, Makhachkala, Russia

Автор для переписки: Замотаева Татьяна Львовна. E-mail: zamotaevatat@gmail.com

Corresponding author: Zamotaeva Tatyana L. E-mail: zamotaevatat@gmail.com

Для цитирования: Замотаева Т.Л., Черкашин Е.А., Ниналалов М.А., Понежева Ж.Б., Акимкин В.Г. Клинико-эпидемиологические особенности паротитной инфекции в 2023–2024 гг. в Республике Дагестан. Медицинский алфавит. 2025; (16): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-31-34>

For citation: Zamotaeva T.L., Cherkashin E.A., Ninalalov M.A., Ponezheva Zh. B., Akimkin V.G. Clinical and epidemiological features of mumps infection in 2023–2024 in the Republic of Dagestan. Medical alphabet. 2025; (16): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-31-34>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-16-34-39

Клинико-эпидемиологическая характеристика листериоза в г. Москве

В. В. Хорева¹, Н. Ю. Пшеничная^{1,2,3}, Г. В. Гопаца^{1,2,4}, Е. А. Ляпейкова⁴, Ю. А. Коннова⁵

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия отмечается глобальная тенденция к увеличению заболеваемости листериозом. В рамках данного исследования была проведена комплексная оценка эпидемиологической ситуации и особенностей распространения листериоза в городе Москве. Для анализа использовались данные официальной статистической отчетности, а также применялись методы ретроспективного эпидемиологического анализа. Результаты исследования показали, что в период с 2014 года по март 2025 года в Москве было зарегистрировано 330 случаев листериоза, из которых 80 случаев были зафиксированы в 2024 году. Уровень заболеваемости варьировался от 0,1 случая на 100000 населения в 2015 году до 0,74 случая на 100000 населения в 2024 году. Анализ возрастной структуры пациентов за период с 2021 по 2024 годы выявил, что 38% заболевших составляют лица в возрасте 60–74 лет, а 23% – пациенты в возрасте 75–90 лет. Эпидемиологический пик 2022 года был отмечен среди возрастной группы 45–59 лет, тогда как в 2021 году наибольшее число случаев было зарегистрировано среди лиц в возрасте 18–44 лет. Рост числа подтвержденных случаев листериоза обусловлен несколькими факторами, включая улучшение методов диагностики, увеличение численности иммуносупрессивных пациентов, контаминацию пищевых продуктов патогеном и формирование антибиотикорезистентности. Для снижения уровня заболеваемости листериозом необходимо усилить эпидемиологический надзор, внедрить современные молекулярно-биологические методы диагностики, оптимизировать профилактические мероприятия и совершенствовать нормативно-правовую базу, регулиующую вопросы эпидемиологического контроля и санитарно-гигиенических норм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпидемиология; зоонозные инфекции; *Listeria monocytogenes*; листериоз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Clinical and epidemiological features of listeriosis in Moscow

V. V. Khoreva¹, N. Yu. Pshenichnaya^{1,2,3}, G. V. Gopatsa^{1,2,4}, E. A. Lyapeykova⁴, Yu. A. Konnova⁵

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁴ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

⁵ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 2, Moscow, Russia

SUMMARY

In recent decades, there has been a global trend towards an increase in the incidence of listeriosis. Within the framework of this study, a comprehensive assessment of the epidemiological situation and features of the spread of listeriosis in the city of Moscow was carried out. Data from official statistical reports were used for the analysis, as well as methods of retrospective epidemiological analysis using standard statistical tools and methods. The results of the study showed that between 2014 and March 2025, 330 cases of listeriosis were registered in Moscow, of which 80 cases were recorded in 2024. The incidence rate ranged from 0.1 cases per 100,000 population in 2015 to 0.74 cases per 100,000 population in 2024. Analysis of the age structure of patients for the period from 2021 to 2024 revealed that 38% of cases are people aged 60–74 years, and 23% are patients aged 75–90 years. The epidemiological peak in 2022 was observed among the 45–59-year-old age group, while in 2021 the largest number of cases was registered among people aged 18–44 years. The increase in the number of confirmed cases of listeriosis is due to several factors, including improved diagnostic methods, an increase in the number of immunosuppressive patients, food contamination with the pathogen, and the formation of antibiotic resistance. To reduce the incidence of listeriosis, it is necessary to strengthen epidemiological surveillance, introduce modern molecular biological diagnostic methods, optimize preventive measures and improve the regulatory framework governing epidemiological control and sanitary standards.

KEYWORDS: epidemiology; zoonotic infections; *Listeria monocytogenes*; listeriosis

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no potential conflicts of interest.

Funding information. This work was not funded.

Введение

Листериоз, вызываемый *Listeria monocytogenes*, представляет собой сапронозное инфекционное заболевание, передающееся преимущественно через пищу и в большинстве своем случаев протекающее в виде железистой или гастроэнтерической формы в большинстве случаев заканчивающихся выздоровлением у иммунокомпетентных пациентов [1].

Однако этот патоген является внутриклеточным и в ряде случаев способен вызывать инвазивные формы заболевания. Особенно подвержены риску люди с ослабленным клеточным иммунитетом, в том числе младенцы, пожилые люди и беременные женщины [2]. Основными клиническими формами листериозной инфекции у этих групп пациентов являются септическая и нервная (менингит, менингоэнцефалит) [1].

Однако несмотря на низкий уровень заболеваемости, летальность от листериоза у иммунокомпроментированных людей достигает 20–30% [1].

За последние десятилетия наблюдается устойчивый рост заболеваемости листериозом на глобальном уровне [3]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что с возрастом увеличивается частота инвазивных форм инфекции. В частности, у лиц старше 50 лет риск развития листериоза возрастает вдвое каждые десять лет, что подчеркивает значимость возрастного фактора в патогенезе данного заболевания [4].

В Европейском союзе (ЕС) в период с 2013 по 2021 год было зарегистрировано в общей сложности 20552 случая листериоза, что соответствует среднему показателю заболеваемости 0,455 на 100000 населения в год [5].

В 2023 году в Германии и Франции было зафиксировано 663 и 558 случаев заболевания листериозом соответственно. Это стало рекордным показателем для Европейского региона Всемирной организации здравоохранения за всё время регистрации случаев [6].

В США частота лабораторно подтвержденных случаев листериоза колеблется от 0,3 до 0,6 случаев на 100000 человек. У взрослых старше 65 лет заболеваемость составляет около 1,3 случаев на 100000 населения, а среди беременных женщин оценочно 3,0 случая на 100000 населения. Самая высокая заболеваемость наблюдается у беременных латиноамериканских пациенток (7,0 случаев на 100000 населения) [1, 7].

В РФ регистрация листериоза как самостоятельной нозологической формы болезни человека введена в 1992 г. [8].

Согласно данным государственных докладов Роспотребнадзора ««О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за период с 2015 по 2024 гг. в России ежегодно регистрируется около 100 случаев листериоза, что составляет 0,07 случая на 100000 населения. Тем не менее, фактическое число больных может быть выше официальной статистики, так как эта инфекционное заболевание нередко не распознается из-за недостаточной осведомлённости врачей и ограниченного применения современных методов лабораторной диагностики. В связи с этим клинко-эпидемиологическая характеристика случаев листериоза в г. Москве за многолетний период могла бы дать более полное представление об особенностях листериозной инфекции в России в целом.

Цель исследования: анализ эпидемиологических особенностей листериоза в г. Москве за период с 2014 по март 2025 гг.

Материал и методы

Было проведено описательное эпидемиологическое ретроспективное исследование, в ходе которого был выполнен анализ заболеваемости листериозом за 2015–

Таблица 1

Удельный случаев заболевания листериозом в различные годы за период с 2018 по 2024 гг. на основании данных Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации»

Годы	абс./М±m (%)						
	2018 (1)	2019 (2)	2020 (3)	2021 (4)	2022 (5)	2023 (6)	2024 (7)
абс. / М±m (%)	75 / 11,8±1,3%	86 / 13,5±1,4%	42 / 6,6±1,0%	45 / 7,0±1,0%	81 / 12,7%±1,3%	100 / 15,7±1,4%	208 / 32,7±1,9%
P _{2018-2020*} , P _{2018-2021*} , P _{2018-2023*} , P _{2018-2024*} , P _{2019-2020*} , P _{2019-2021*} , P _{2019-2024*} , P _{2020-2022*} , P _{2020-2023*} , P _{2020-2024*} , P _{2021-2022*} , P _{2021-2023*} , P _{2021-2024*} , P _{2022-2023*} , P _{2022-2024*} , P _{2023-2024*}	<0,01;						
P _{2018-2019*} , P _{2018-2022*} , P _{2019-2022*} , P _{2019-2023*} , P _{2020-2021*}	>0,05						



Рисунок 1. Заболеваемость листериозом среди взрослого населения на основании числа госпитализированных пациентов в инфекционные стационары г. Москвы в 2014–2024 г. (на 100000 населения)

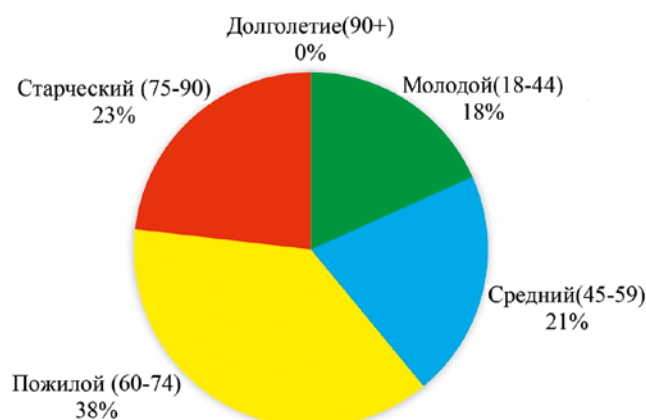


Рисунок 2. Распределение пациентов с листериозом по возрастным группам с 2021 по 2024 гг. и первые 3 месяца 2025 года

март 2025 г. Проанализировали медицинские карты стационарных пациентов, в основном получавших медицинскую помощь в ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ИКБ1) и ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» (ИКБ2), а также других стационаров города, данные лаборатории СМД ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Выполнен также анализ заболеваемости листериозом в РФ на основе официальных данных Роспотребнадзора, отраженных в государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации. ...» за период с 2018 по 2024 гг. Для сравнения удельного веса различных показателей использовался критерий Стьюдента для относительных величин.

Диагностика листериоза осуществлялась бактериологическим и молекулярно-биологическим методами. Для ПЦР-диагностики использовалась тест-система «Листер»

AmpliSens для определения ДНК *Listeria monocytogenes* в биологическом материале производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Результаты

На основании данных Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» в 2018–2024 гг. было зарегистрировано 637 случаев листериоза. С каждым годом наблюдается увеличение числа заболевших. В 2024 году был зафиксирован рекордный показатель – 208 случаев, который составил наибольший удельный вес 32,7±1,9% от числа всех случаев за анализируемый период, $p_{2018-2024} < 0,01$ (табл. 1).

С 2014 по март 2025 г. проанализировано 330 случаев листериоза у пациентов, проходивших лечение в инфекционных стационарах г. Москвы. В соответствии с распределением пациентов по годам, было выявлено, что максимальное количество случаев листериоза, потребовавших стационарного лечения, наблюдалось в 2024 году и составило 80 случаев. В педиатрической популяции зарегистрировано лишь 12 эпизодов заболевания, причем наибольшее их число, а именно 6 случаев, зафиксировано в 2014 году. Это были дети с первичным или вторичным иммунодефицитом на фоне тяжелой коморбидной патологии.

В период с 2014 по 2024 уровень заболеваемости варьировал от 0,1 в 2015 году до 0,74 на 100 тыс. населения в 2024 г. с тенденцией к росту ($y = 0,0383x + 0,0467$) (рис. 1). На 2024 год также пришлось максимальное количество случаев заболевания за весь исследуемый период.

Более детальный анализ пациентов, проходивших стационарное лечение, был сделан за период с 2021 по 2024 гг. и первые 3 месяца 2025 года (всего проанализирован 81 пациент). Основное число пациентов приходилось на возрастную группу 60–74 года, удельный вес которой (38,3±5,4%) значительно превышал этот показатель в других возрастных группах ($p < 0,05$). Остальные возрастные категории были представлены в примерно равных пропорциях ($p > 0,05$): 18–44 года – 18,5±4,3%, средний возраст 45–59 лет (21,0±5,4%) и 75–90 лет (23,5±4,7%), (рис. 2).

В структуре госпитализированной заболеваемости в разрезе возрастных групп населения был выявлен ряд особенностей. В период с 2023 по 2025 год максимальные показатели заболеваемости были зафиксированы среди пожилых людей. В то же время в 2022 году наибольшее количество случаев заболевания наблюдалось среди людей среднего возраста, а в 2021 г. – молодого (рис. 3). Это может

быть связано с совершенствованием методов диагностики и учёта заболеваемости, социальными и поведенческими факторами, эпидемиологическими особенностями периода 2021–2022 гг., связанного с пандемией COVID-19.

При поступлении в инфекционные стационары основным предварительным диагнозом у пациентов в 23,4±4,7% случаев был менингит неясной этиологии. Однако большинство пациентов были переведены с уже установленным диагнозом «листериоз» в 55,6±5,5% случаев ($p<0,05$) из других многопрофильных отделений, куда они поступали с различными направительными диагнозами, в том числе не имеющим отношения к инфекционной этиологии (острый аппендицит, острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма и др.), (рис. 4).

Распределение госпитализированных пациентов по формам листериоза было следующее – доминировала нервная форма – 67,9±5,2%, в меньшем проценте случаев встречалась генерализованная – 30,9±5,2%, ($p<0,05$) и крайне редко гастроэнтеритическая – 1,2±1,2% ($p<0,001$). Летальность при этом составила 44%.

У всех пациентов были выявлены сопутствующие заболевания, которые значительно усугубляли течение листериозной инфекции (рис. 5).

Проведенное исследование выявило, что все случаи летального исхода, обусловленные

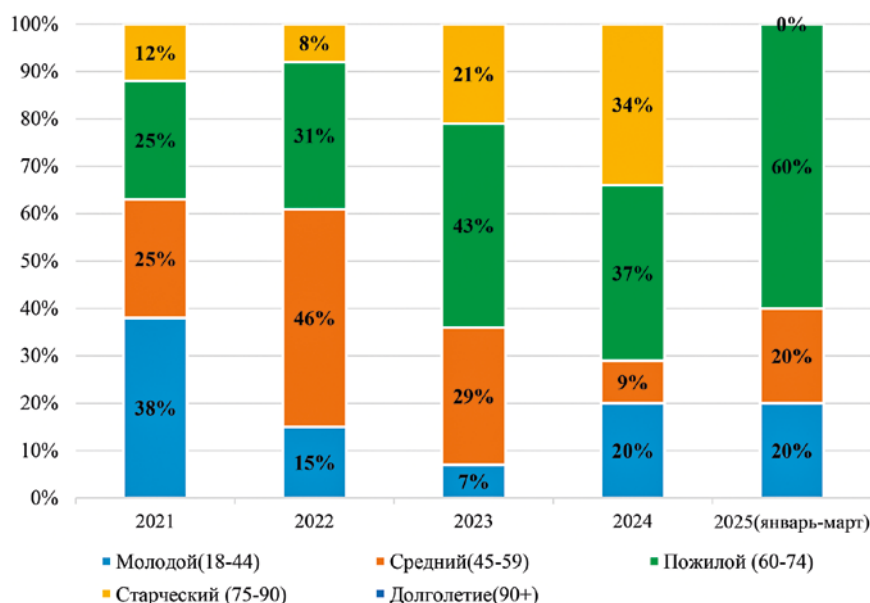


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрастным группам в 2021–2025 гг. (по март), проходивших лечение в ИКБ1 и ИКБ2

инфицированием листериями, происходили на фоне уже существующих микст-инфекций и хронических заболеваний различной этиологии, которые оказывали существенное иммуносупрессивное влияние на организм пациентов. Анализ демографических характеристик умерших показал, что большинство из них были мужчинами в возрасте старше 50 лет. Среди коморбидных заболеваний преобладали сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, встречавшиеся в равном проценте случаев (21,0±6,7%), что в совокупности создавало условия для развития тяжелой листериозной инфекции. Заболевания мочеполовой, эндокринной, нервной систем, органов дыхания, сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные заболевания встречались реже. Тем не менее достоверных различий по частоте встречаемости коморбидной патологии при сравнении пациентов по этому признаку не получено.

Основным методом лабораторной диагностики заболевания в период с 2021 по 2024 г. в Москве был бактериологический, с его помощью верифицировано 61,1±5,4% заболевания, значительно реже – в 38,9±5,4% ($p<0,01$) диагноз подтвержден методом ПЦР при исследовании ликвора.

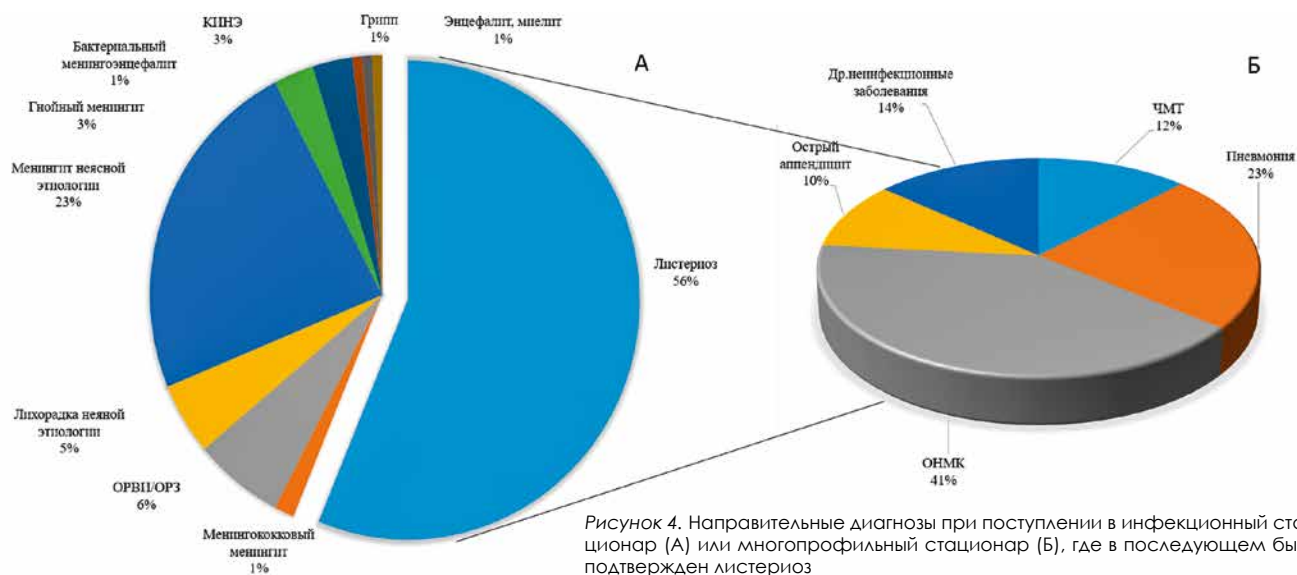


Рисунок 4. Направительные диагнозы при поступлении в инфекционный стационар (А) или многопрофильный стационар (Б), где в последующем был подтвержден листериоз

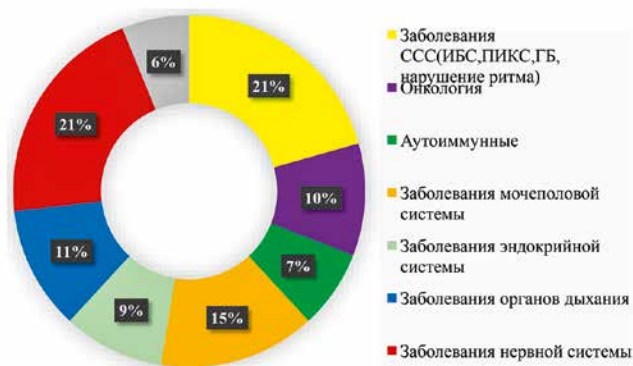


Рисунок 5. Коморбидная патология у пациентов с листериозом

Обсуждение

В последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике листериоза, что стало возможным благодаря широкому распространению и интеграции молекулярно-биологических методик, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) [14]. Эти инновационные технологии не только обеспечивают высокую скорость детекции патогенного агента, но и позволяют проводить высокоспецифичные анализы, что существенно повышает точность и оперативность постановки диагноза. Внедрение данных методов в клиническую практику значительно улучшило качество диагностики, способствуя более эффективному мониторингу и управлению заболеванием.

Параллельно с этим, достижения современной медицины, направленные на улучшение качества жизни пациентов с тяжелой коморбидной патологией, приводящей к иммуносупрессии, также играют важную роль в контексте роста заболеваемости листериозом. Иммуносупрессивные состояния, обусловленные хроническими заболеваниями, медикаментозной терапией или другими факторами, существенно повышают риск инфицирования и развития генерализованных форм инфекции. Важно отметить, что для инициации инфекционного процесса у данной категории пациентов достаточно крайне низкой инфекционной дозы, составляющей от 10 до 100 микроорганизмов [13].

В связи с этим анализируемые в нашем исследовании данные, свидетельствующие о росте заболеваемости листериозом как по РФ, так и по г. Москве, могут отражать улучшение качества диагностики этой инфекции, с одной стороны, так и увеличение продолжительности жизни в лиц с различной соматической патологией, приводящей к иммуносупрессии, с другой.

Как известно *Listeria monocytogenes* является одним из наиболее опасных пищевых патогенов, в связи с этим данный микроорганизм находится под пристальным вниманием Европейского союза и многих других стран [9].

Недавно в Эфиопии провели масштабные исследования, проанализировав 5144 образца продуктов животного происхождения и сельскохозяйственной продукции, включая говядину, мясо птицы, рыбу, молочные продукты и яйца, а также клинические образцы у людей. Были изучены условия содержания на фермах и выявлены патогенные штаммы *Listeria monocytogenes* и других видов *Listeria*. Распространенность патогенов составила от 4,1% до 42,9%, в среднем 21,6% [10]. Данный патоген представляет особую опасность

вследствие своей уникальной способности выживать в разнообразных экологических нишах, включая экстремальные температурные условия, а также формировать биопленки, обеспечивающие его защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды. Использование антибиотиков в животноводстве повышает риски формирования устойчивости *Listeria monocytogenes* к антибактериальным препаратам, используемых для лечения людей, что повышает риски не только роста заболеваемости листериозом, но и формирования его тяжелых, сложно поддающихся лечению форм инфекции. Несмотря на относительно низкую природную резистентность, все чаще выявляются штаммы с множественной лекарственной устойчивостью [11, 12]. Это может быть одной из причин роста заболеваемости в последнее время. Вот почему в настоящее время исследуются различные тактики регулирования и уменьшения распространенности патогена в продуктах питания [13].

Вывод

На основании анализа предоставленных данных можно констатировать наличие устойчивого тренда к росту заболеваемости листериозом, как на уровне Москвы, так и на территории всей Российской Федерации. Они подчеркивают критическую необходимость усиления эпидемиологического надзора и контроля за распространением листериоза на территории города и страны.

Интеграция передовых молекулярно-биологических методик в лабораторную диагностику представляет собой перспективное направление, способное существенно повысить точность и оперативность обнаружения как контаминированных пищевых продуктов, так и инфицированных лиц. Это, в свою очередь, является фундаментальным компонентом стратегии предотвращения вспышек инфекционных заболеваний, систематического учета случаев заболеваемости. Более того, это поможет в ранней диагностике, что позволит минимизировать последствия болезни.

Разработка и внедрение комплексных профилактических мер, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологической безопасности пищевых продуктов, совершенствование нормативно-правовой базы, а также оптимизация медицинских вмешательств обладают значительным потенциалом для снижения уровня заболеваемости и смертности, ассоциированных с листериозом.

Список литературы / References

1. Wilking, H., Lachmann, R., Holzer, A., Halbedel, S., Flieger, A., and Stark, K. Ongoing high incidence and case-fatality rates for invasive listeriosis, Germany, 2010–2019. *Emerg Infect Dis.* (2021) 27: 2485–8. DOI: 10.3201/eid2709.210068
2. Ponzio E. et al. Epidemiology of listeriosis in a region in central Italy from 2010 to 2019: Estimating the real incidence and space-time analysis for detecting cluster of cases // *Journal of Infection and Public Health.* 2023. T. 16. №. 12. C. 1904–1910
3. [Luis Corral, Ignacio de los Santos, Carmen Quereda, Fernando Acebrón, Patricia Ruiz-Garabajosa, Alfonso Muriel, Inigo Corra. Non-perinatal listeriosis: Changes in frequency, clinical spectrum and prognostic factors. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (English ed.), Volume 42, Issue 1, January 2024, Pages 24–29
4. Pohl AM, Pouillot R, Van Doren JM. Changing US Population Demographics: What Does This Mean for Listeriosis Incidence and Exposure? *Foodborne Pathog Dis* (2017) 14 (9): 524–30. DOI: 10.1089/fpd.2017.2297
5. Ufermann C.M. et al. Retrospective Analysis of the Results of Five Consecutive Proficiency Tests Organized by the German National Reference Laboratory for *Listeria monocytogenes* // *Foodborne Pathogens and Disease.* – 2025.
6. <https://www.statista.com/statistics/632146/listeriosis-cases-reported-in-europe/>
7. Delahoy MJ, Shah HJ, Weller DL, et al. Preliminary Incidence and Trends of Infections Caused by Pathogens Transmitted Commonly Through Food – Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72:701

8. Ковалев Владимир Анатольевич, Филатов Николай Николаевич, Алешина Елена Николаевна, Симонова Елена Геннадиевна Заболеваемость листериозом в Российской Федерации // Наука молодых – Eruditio Juvenium. vol. 7, no. 4, 2019, pp. 509–517. Kovaliev Vladimir Anatolyevich, Filatov Nikolay Nikolaevich, Alezhina Elena Nikolaevna, Simonova Elena Gennadiyevna Incidence of listeriosis in the Russian Federation // Science of the Young – Eruditio Juvenium. vol. 7, no. 4, 2019, pp. 509–517.
9. Costa J. C. P. et al. Listeria monocytogenes in aquatic food products: Spotlight on epidemiological information, bio-based mitigation strategies and predictive approaches // Microbial Pathogenesis. 2024. C. 106981.
10. Tola E. H. Prevalence, antimicrobial resistance, and characterization of Listeria spp. isolated from various sources in Ethiopia: a comprehensive review // Veterinary Medicine: Research and Reports. 2024. C. 109–116.
11. Končurat A., Sukalić T. Listeriosis: Characteristics, Occurrence in Domestic Animals, Public Health Significance, Surveillance and Control // Microorganisms. 2024. T. 12. №. 10. C. 2055.
12. Li H. et al. Emerging threats: Listeria monocytogenes with acquired multidrug resistance from food in China, 2012–2022 // International Journal of Food Microbiology. – 2025. – C. 111236.
13. Zahid R, Arbab Z, Tahir Z, Tehseen U, Ali S, Bukhsh SK, Javaid A and Khan A, 2023. Global prevalence of listeriosis. In: Altaf S, Khan A and Abbas RZ (eds), Zoonosis, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan, Vol 4: 319–328. <https://doi.org/10.47278/book.zoon/2023.158>
14. Dhama K. et al. Listeriosis in animals, its public health significance (food-borne zoonosis) and advances in diagnosis and control: a comprehensive review // Veterinary Quarterly. 2015. T. 35. №. 4. C. 211–235.
15. Schuchat A., Swaminathan B., Broome C. V. Epidemiology of human listeriosis // Clinical microbiology reviews. 1991. T. 4. №. 2. C. 169–183.

Статья поступила / Received 09.06.2025

Получена после рецензирования / Revised 20.06.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Хорева Виктория Витальевна, ординатор кафедры инфекционных болезней¹. E-mail: vika2092000@mail.ru. ORCID: 0009-0008-7642-9264

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней¹, заместитель директора по клинико-аналитической работе², профессор кафедры инфекционных болезней³. ORCID: 0000-0003-2570-711X

Гопаца Галина Витальевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней¹, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии², зав. 7-м инфекционным отделением⁴. ORCID: 0000-0001-8703-7671

Ляпейкова Екатерина Александровна, зав. 10-м инфекционным отделением⁴. E-mail: Poleama@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5071-6328

Коннова Юлия Александровна, к.м.н., зав. 14-м инфекционным отделением⁵. E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3091-2433

About authors

Khoreva Victoria V., resident at Dept of Infectious Diseases¹. E-mail: vika2092000@mail.ru. ORCID: 0009-0008-7642-9264

Pshenichnaya Natalya Yu., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Infectious Diseases¹, deputy director for Clinical and Analytical Work², professor at Dept of Infectious Diseases³. ORCID: 0000-0003-2570-711X

Gopatsa Galina V., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases¹, senior researcher at Clinical Dept of Infectious Pathology², head of the 7th Infectious Diseases Dept⁴. ORCID: 0000-0001-8703-7671

Lyapeykova Ekaterina A., head of the 10th Infectious Diseases Dept⁴. E-mail: Poleama@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5071-6328

Konnova Yulia A., PhD Med, head of the 14th Infectious Diseases Dept⁵. E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3091-2433

¹ Central Research Institute of Epidemiology of, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁴ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

⁵ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 2, Moscow, Russia

Автор для переписки: Хорева Виктория Витальевна. E-mail: vika2092000@mail.ru

Correspondence author: Khoreva Victoria V. E-mail: vika2092000@mail.ru

Для цитирования: Хорева В.В., Пшеничная Н.Ю., Гопаца Г.В., Ляпейкова Е.А., Коннова Ю.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика листериоза в г. Москве. Медицинский алфавит. 2025; [16]: 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-34-39>

For citation: Khoreva V. V., Pshenichnaya N. Yu., Gopatsa G. V., Lyapeykova E. A., Konnova Yu. A. Clinical and epidemiological features of listeriosis in Moscow. Medical alphabet. 2025; [16]: 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-34-39>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-16-39-42

Атипичные клинические проявления летального случая генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, входящей в клональный комплекс cc11

К. О. Миронов, Н. С. Чурилова, И. С. Королева

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Доля генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ), вызванных *Neisseria meningitidis* серогруппы W (NmW), в последние годы имеет тенденцию к увеличению, при этом данные возбудители вносят наибольшую долю в летальность по сравнению с возбудителями других серогрупп, которая достигает 29 %. Особую эпидемиологическую настороженность вызывают случаи, обусловленные возбудителями с сиквенс-типом ST-11, выявление которых было ассоциировано с многократными причинами случаев эпидемиологического неблагополучия за рубежом.

Цель исследования – описание летального случая ГФМИ, обусловленного NmW с анализом антигенных и генетических свойств возбудителя.

Материал и методы. При описании клинической картины использована информация из донесения о регистрации летального исхода от ГФМИ, поступившего в Референс-центр по мониторингу за бактериями менингитами. Использованы общепринятые микробиологические и молекулярно-биологические методы исследования возбудителя с применением программных и информационных ресурсов базы данных PubMLST.

Результаты и обсуждение. Описана клиническая картина летального случая ГФМИ у пациентки, госпитализированной в крайне тяжелом состоянии с диагнозом «Острый гастроэнтероколит, гиповолемический шок II степени», у которой прижизненно в ликворе определена NmW. При типировании возбудителя определен не описанный ранее сиквенс-тип ST-18929, входящий в клональный комплекс «ST-11 complex» (cc11), и характерный для этого клонального комплекса антигенный профиль – W: P1.5.2: F1–1. Анализ полногеномной последовательности возбудителя продемонстрировал незначительные отличия от штаммов клонального комплекса cc11, циркулирующих на территории Москвы в 2013–2020 годах.

Заключение. Описанный случай является ярким примером атипичной картины ГФМИ, вызванной штаммом Nm W. Наиболее генетически близкие возбудители ГФМИ той же серогруппы неоднократно выделялись на территории Москвы в предыдущие годы, что не позволяет с уверенностью говорить об импорте на территорию России возбудителей с повышенными вирулентными свойствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокопроизводительное секвенирование, клональный комплекс cc11, менингококковая инфекция, мультилокусное секвенирование-типирование, серогруппа W

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без внешнего финансирования.

Atypical clinical manifestations of a fatal case of generalized meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W, part of the clonal complex cc11

K. O. Mironov, N. S. Churilova, I. S. Koroleva

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

SUMMARY

The proportion of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W (NmW) has increase in recent years. NmW contribute the largest mortality ratio (up to 29%) compared to other serogroups. IMD caused by NmW with the sequence type ST-11 has been associated with multiple causes of epidemiological problems abroad, are of particular epidemiological concern.

The aim of the study was to describe a fatal case of IMD caused by NmW with an analysis of the antigenic and genetic pathogen's features.

Materials and methods. The description of clinical manifestations was taken from the GMI registration report form received by the Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis. The microbiological and molecular biological methods for the pathogen investigation were performed by generally accepted once using the plugins and information of the PubMLST database.

Results and discussion. The clinical manifestations of IMD fatal case with a diagnosis of «acute gastroenterocolitis, grade II hypovolemic shock» was described. The IMD was caused by NmW extracted from the cerebrospinal fluid. Pathogen typing detects the previously undescribed sequence type ST-18929 from the ST-11 complex (cc11), and the antigenic profile characteristic of this clonal complex, W: P1.5.2: F1–1. Whole genome analysis of the pathogen demonstrated minor differences from the cc11 clonal complex strains circulating in Moscow in 2013–2020.

Conclusion. The described case is a striking example of the atypical clinics of IMD caused by the NmW. The most genetically similar IMD pathogens of W serogroup have been repeatedly isolated in Moscow in previous years, which does not allow us to speak with confidence about the import of increased virulence pathogens into Russia.

KEYWORDS: invasive meningococcal disease, multilocus sequence typing, ST-11 complex (cc11), whole genome sequencing

CONFLICT OF INTEREST. All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Funding. No external funding was received.

Введение

Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) – опасное жизнеугрожающее инфекционное заболевание. На территории России ГФМИ наиболее часто вызывается *N. meningitidis* серогрупп А, В, С и W. Следует отметить, что эпидемиологические проявления ГФМИ, вызванные *N. meningitidis* разных серогрупп имеют свои характерные особенности, которые неоднократно были описаны в предыдущих исследованиях [1, 2].

Важным инструментом микробиологического мониторинга возбудителей, проводимого в рамках эпидемиологического надзора за ГФМИ, является применение основанных на ПЦР и секвенировании молекулярно-биологических методов внутривидовой характеристики возбудителей. Ранее с использованием мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) [3] были определены клональные комплексы возбудителей разных серогрупп и охарактеризованы особенности их циркуляции. Применение МЛСТ позволяет идентифицировать циркулирующие возбудители, определять их клональную структуру и особенности циркуляции, а также выявить импортированные на наблюдаемую территорию штаммы, обладающие повышенными вирулентными свойствами [4].

Случаи ГФМИ, обусловленные NmW, за 14-летний период наблюдения составляют не более 6%, при этом данные возбудители вносят наибольшую долю в летальность

по сравнению с возбудителями других серогрупп, которая достигает 29% [1, 2]. Особую эпидемиологическую настороженность вызывают случаи, обусловленные возбудителями с сиквенс-типом ST-11, которые начиная с 2000 года, были многократной причиной случаев эпидемиологического неблагополучия за рубежом, а также причиной возникновения нескольких пандемических волн [2, 5]. В связи с этим цель данного сообщения – описание летального случая генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленного NmW, с определением антигенных и генетических свойств возбудителя.

Материалы и методы

При описании клинической картины использована информация из донесения о регистрации летального исхода от ГФМИ, которое в соответствии с Постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 11 от 04.02.2016 года «О предоставлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера», поступило в Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами [6].

Выделение культуры и другие бактериологические исследования выполнены согласно МУК 4.2.4067–24 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов».

Исследования методом ПЦР проведены с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® *N. meningitidis* / *H. influenzae* / *S. pneumoniae*-FL» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12380) и «АмплиСенс® NmABCW-FL» (№ РЗН 2020/9659).

Фрагментное секвенирование проведено с использованием реагентов и оборудования фирмы «Applied Biosystems» (США). Проведение высокопроизводительного секвенирования и процедура сборки геномов выполнены с использованием методик и подходов, описанных в [7].

Для характеристики генетических взаимоотношений возбудителей использованы результаты секвенирования, депонированные в базу данных PubMLST, а также проведено полногеномное секвенирование трех московских штаммов, вызвавших ГФМИ в 2024 году. При обработке результатов секвенирования использован программный модуль Интернет-ресурса PubMLST Genome Comparator (схема «*N. meningitidis* cgMLST v3») для анализа данных по «основному геному» (core genome), включающему 1329 генетических локусов [8].

Результаты

Описание случая

Гражданка Т. (52 года) Демократической Социалистической Республики Шри-Ланка прибыла в Санкт-Петербург с целью трудовой деятельности в октябре 2022 года. Специальность – швея, последнее посещение работы 25.11.2024, проживала в хостеле. Заболела 26.11.2024; жалобы на боли в животе, жидкий стул, многократную рвоту. В тот же день бригадой скорой помощи госпитализирована в стационар с диагнозом «Острый гастроэнтероколит, гиповолемический шок II степени» в крайне тяжелом состоянии. Прижизненно 27.11.2024 в ликворе методом ПЦР определена NmW и в реакции латекс-агглютинации определен антиген Y/W135.

С момента поступления в стационар у пациентки отмечалось нарастание симптомов полиорганной недостаточности на фоне гемодинамической нестабильности, развитие септического шока. Через 30 минут после начала реанимационных мероприятий констатирована биологическая смерть 27.11.2024.

Эпидемиологический анамнез установить не удалось из-за тяжести состояния и языкового барьера. На 02.12.2024 силами городской поликлиники освидетельствовано 146 контактных лиц (124 в хостеле и 22 по месту работы), среди которых, на основании Санитарных правил и норм (СанПиН 3.3686–21) «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», проведены противоэпидемические мероприятия (химио-профилактика и вакцинация) и установлено медицинское наблюдение с ежедневной термометрией, осмотром носоглотки и кожных покровов. О случаях ГФМИ среди контактных лиц информация на момент окончания исследования возбудителя (декабрь 2024 года) не поступала.

Исследование возбудителя

При исследовании бактериальной культуры (штамм «МНтх»), выделенной из сыворотки крови, а также при

исследовании секционного материала и ликвора методом ПЦР определен вид микроорганизма – *N. meningitidis* и серогруппа – W.

В соответствии с международными стандартами внутривидовой характеристики (типирования) изолятов *N. meningitidis* и руководствуясь положениями информационно-методического письма Роспотребнадзора № 2/12355–2022–27 от 10.06.2022 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации» (пункт 3.3), касающихся молекулярно-биологического мониторинга возбудителей гнойного бактериального менингита, проведено исследование антигенных и генетических свойств обнаруженного патогена.

С использованием основанной на фрагментном секвенировании «классической» 7-локусной схемы МЛСТ [3, 4] определен не встречавшийся ранее аллельный профиль «2, 3, 4, 3, 8, 1310, 6», которому присвоен сиквенс-тип ST-18929, входящий в клональный комплекс «ST-11 complex» (cc11), и характерный для этого клонального комплекса антигенный профиль – W: P1.5,2: F1–1. Аллельный профиль сиквенс-типа ST-18929 имеет отличие от сиквенс-типа ST-11 по одному локусу – *pdhC*-1310.

Штаммы, секвенированные в данном исследовании, депонированы в базы данных PubMLST и VGArus, им присвоены идентификационные номера id161810–161813 и crie079742–079745 соответственно.

Обсуждение

На момент подготовки публикации (май 2025 года) база данных PubMLST содержала информацию о 84 российских NmW (включая штаммы, типированные в данном исследовании), из них 76 были ассоциированы с ГФМИ. Подавляющее большинство российских NmW от больных ГФМИ входили в клональный комплекс cc11 (61 или 84%), из них (58 или 79%) имели сиквенс-тип ST-11.

Штаммы клонального комплекса cc11 неоднократно выделялись во многих странах, включая Россию, с 1980-х годов. В разные периоды времени штаммы клонального комплекса cc11 были ассоциированы со случаями повышения заболеваемости ГФМИ в зарубежных странах, начиная с 2000 года было описано несколько генетических линий (lineage, обозначаемых также как «подсемейства»), ассоциированных с пандемическим распространением возбудителей этого клонального комплекса [2, 5], которые также неоднократно выделялись на территории России в текущий межэпидемический период [1, 4].

Поскольку основанная на фрагментном секвенировании схема МЛСТ не обладает достаточной дискриминирующей способностью для идентификации генетических линий внутри клонального комплекса cc11, и не позволяет проводить характеристику штаммов для описания эпидемиологически связанных случаев ГФМИ, был проведен анализ полногеномных данных по «основному геному». При анализе использованы данные о 31 российском штамме NmW, полногеномные последовательности которых были получены ранее и трех штаммов, секвенированных в данном исследовании.

Анализ генетических взаимоотношений штамма «МНтх» демонстрирует минимальные отличия от штаммов клонального комплекса cc11, циркулирующих на территории Москвы в 2013–2020 годах, выделенных как от больных ГФМИ, так и от носителей (очаги ГФМИ среди мигрантов в Москве), которые составляют от 9 (0,68%) до 57 (4,2%) несовпадений по cgMLST. Отличия от московских штаммов, вызвавших ГФМИ в 2024 году, не ассоциированными с выездом на территории других стран: количество несовпадений в аллельном профиле, составляют 13, 35 и 38.

Заключение

Представленный случай является ярким примером атипичной картины заболевания. Атипичное клиническое течение ГФМИ не является редкостью. Подобные случаи были описаны в литературе неоднократно и их обзор с эпидемиологических позиций в отношении NmW приведен в работе [2]. В связи с этим, требуется повышение осведомленности медицинского персонала о симптомах ГФМИ, их дифференциальной диагностики, а также атипичном течении заболевания. Описанный летальный случай от ГФМИ вызван штаммом, сиквенс-тип которого ранее не был описан; полное обозначение штамма – W: P1.5,2: F1–1: ST-18929 (cc11). Несмотря на это наиболее генетически близкие возбудители ГФМИ той же серогруппы неоднократно выделялись на территории Москвы в предыдущие годы, также были определены незначительные генетические отличия от штаммов, выделенных в том же году, что не позволяет с уверенностью говорить об импорте на территорию России возбудителя с повышенными вирулентными свойствами.

Список литературы / References

1. Давыденко М. А., Чурилова Н. С., Королева И. С. Эпидемиологические проявления гнойного бактериального менингита в Российской Федерации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024. Т. 23, № 5. С. 33–41. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41>
Davydenko M. A., Churilova N. S., Koroleva I. S. Epidemiological manifestations of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2024; 23 (5): 33–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41>
2. Королева М. А., Миронов К. О., Королева И. С. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловлен-

- ной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018. № 3. С. 16–23. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2018.3.16-23>
- Koroleva M. A., Mironov K. O., Koroleva I. S. Epidemiological characteristics of generalized meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W in the world and in the Russian Federation [Epidemiologiia i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy]. 2018; (3): 16–23. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2018.3.16-23>
3. Maiden M. C., Bygraves J. A., Feil E., Morelli G., Russell J. E., Urwin R., Zhang Q., Zhou J., Zurth K., Caugant D. A., Feavers I. M., Achtman M., Spratt B. G. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. PNAS. 1998. № 95. P. 3140–3145. DOI: <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.6.3140>
 4. Миронов К. О. Опыт использования молекулярно-биологического мониторинга в эпидемиологическом надзоре за менингококковой инфекцией в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. № 1. С. 93–99. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1.93-99>
Mironov K. O. Experience of the use of molecular and biological monitoring in the epidemiological surveillance of meningococcal infection in Russia [Epidemiologiia i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy]. 2019; 1: 93–99. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1.93-99>
 5. Lucidarme J., Hill D. M., Bratcher H. B., Gray S. J., du Plessis M., Tsang R. S., Vazquez J. A., Taha M. K., Ceyhan M., Efron A. M., Gorla M. C., Findlow J., Jolley K. A., Maiden M. C., Borrow R. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. J. Infect. 2015. Vol. 71, № 5. P. 544–552. DOI: <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jinf.2015.07.007>
 6. Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами. Available at: <https://www.crie.ru/scientific-work/referens-tsentry/referens-tsentry-rospotrebnadzora/referens-centr-po-monitoringu-za-bakterialnymi-meningitami/>
Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis. Available at: <https://www.crie.ru/scientific-work/referens-tsentry/referens-tsentry-rospotrebnadzora/referens-centr-po-monitoringu-za-bakterialnymi-meningitami/>
 7. Миронов К. О., Корчагин В. И., Михайлова Ю. В., Янушевич Ю. Г., Шеленков А. А., Чагарян А. Н., Иванчик Н. В., Козлов Р. С., Акимкин В. Г. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97, № 2. С. 113–118. DOI: <https://dx.doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118>
Mironov K. O., Korchagin V. I., Mikhailova Y. V., Yanushevich Y. G., Shelencov A. A., Chagaryan A. N., et al. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains causing invasive infections using whole-genome sequencing. [Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii]. 2020; 97 (2): 113–118. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118>
 8. Jolley K. A., Bray J. E., Maiden M. C. J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. Wellcome Open Res. 2018. № 3. 124. DOI: <https://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1>

Вклад авторов. Сбор и анализ материала – Чурилова Н. С., Миронов К. О., Королева И. С.; написание текста – Миронов К. О.; редактирование – Королева И. С.

Authors' contribution. Aanalysis of the material and genetic investigation – Mironov K. O., Churilova N. S., Koroleva I. S.; text writing – Mironov K. O.; editing – Koroleva I. S.

Статья поступила / Received 22.05.2025

Получена после рецензирования / Revised 03.06.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

About authors

Миронов Константин Олегович, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов. E-mail: mironov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-8207-9215

Чурилова Надежда Сергеевна, м.н.с. лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных менингитов. E-mail: churilova@cmd.su. ORCID: 0000-0001-5344-5829

Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., советник директора по аналитической работе в области гнойных бактериальных менингитов, заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных менингитов. E-mail: irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Автор для переписки: Миронов Константин Олегович. E-mail: mironov@pcr.ru

About authors

Mironov Konstantin O., DM Sci (habil.), head of the Laboratory of Molecular Methods for Studying Genetic Polymorphisms. E-mail: mironov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-8207-9215

Churilova Nadezhda S., junior researcher at the Laboratory of Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Meningitis. E-mail: churilova@cmd.su. ORCID: 0000-0001-5344-5829

Koroleva Irina S., DM Sci (habil.), advisor to the Director for Analytical Work in the Field of Purulent Bacterial Meningitis, head of the Laboratory of Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Meningitis. E-mail: irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Mironov Konstantin O. E-mail: mironov@pcr.ru

Для цитирования: Миронов К. О., Чурилова Н. С., Королева И. С. Атипичные клинические проявления летального случая генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, входящей в клональный комплекс cc11. Медицинский алфавит. 2025; (16): 39–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-39-42>

For citation: Mironov K. O., Churilova N. S., Koroleva I. S. Atypical clinical manifestations of a fatal case of generalized meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W, part of the clonal complex cc11. Medical alphabet. 2025; (16): 39–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-39-42>



Клинический случай энтеровирусного энцефалита у ребенка

Ю. В. Мальцева, А. Ю. Королева

ФГБОУ ВО «Орловский Государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел, Россия

РЕЗЮМЕ

В большинстве случаев энтеровирусная инфекция (ЭВИ) характеризуется неосложненным течением и протекает в форме герпангины, синдрома «рука-нога-рот», вирусной экзантемы и энтерита. Наиболее редкие и осложненные формы ЭВИ у детей, ассоциированы с поражением центральной нервной системы. Каждый десятый случай энцефалита у ребенка заканчивается тяжелой инвалидизацией или летальным исходом, в связи с чем энцефалит является значимым бременем для здравоохранения, что обуславливает актуальность нашей работы.

Цель: продемонстрировать клинический случай энтеровирусного энцефалита у ребенка. Продемонстрированный нами клинический случай отражает полиморфизм клинических проявлений ЭВИ: дебют заболевания у ребенка сопровождался появлением фебрильной лихорадки и симптомов энтерита с последующим развитием энцефалита. Диагностический поиск подтвердил этиологию энтеровирусного энцефалита положительным анализом ликвора методом ПЦР, при этом из других локусов вирус выделить не удалось, по данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга патологических изменений не отмечено. Таким образом, продемонстрированный нами клинический случай позволил обратить внимание врачей на редкую форму энтеровирусного энцефалита с реализацией у ребенка долгосрочных неврологических нарушений, что требует разработки специфических методов профилактики и совершенствования методов реабилитации, позволив снизить риск развития инвалидизации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: энтеровирусная инфекция, дети, энцефалит, клинический случай, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данная статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

A clinical case of enterovirus encephalitis in a child

Yu. V. Mal'ceva, L. Y. Koroleva

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

SUMMARY

In most cases, enterovirus infection (EVI) is characterized by an uncomplicated course and occurs in the form of herpangina, hand-foot-mouth syndrome, viral exanthema and enteritis. The most rare and complicated forms of EVI in children are associated with damage to the central nervous system. Every tenth case of encephalitis in a child ends in severe disability or death, and therefore encephalitis is a significant burden for public health, which determines the relevance of our work.

Objective: to demonstrate a clinical case of enterovirus encephalitis in a child. The clinical case we demonstrated reflects the polymorphism of the clinical manifestations of EVI: the onset of the disease in a child was accompanied by the appearance of febrile fever and symptoms of enteritis, followed by the development of encephalitis. The diagnostic search confirmed the etiology of enterovirus encephalitis with a positive analysis of cerebrospinal fluid by PCR, while it was not possible to isolate the virus from other loci, according to multispiral computed tomography of the brain, no pathological changes were noted. Thus, the clinical case we demonstrated made it possible to draw the attention of doctors to a rare form of enterovirus encephalitis with the realization of long-term neurological disorders in a child, which requires the development of specific methods of prevention and improvement of rehabilitation methods, allowing to reduce the risk of disability.

KEYWORDS: enterovirus infection, children, encephalitis, clinical case, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This article has not been previously published or submitted for consideration and publication in another journal.

Введение

Актуальность проблемы энтеровирусной инфекции (ЭВИ) у детей обусловлена как многообразием клинических форм с вовлечением в патологический процесс не только респираторной, но и центральной нервной, сердечно-сосудистой систем, так и широкой распространенностью заболевания: ежегодно во всем мире зарегистрировано около миллиарда случаев заболевания [1–4].

В большинстве случаев ЭВИ характеризуется неосложненным течением и протекает в форме герпангины, синдрома «рука-нога-рот» (HFMD), вирусной экзантемы и энтерита. Начало заболевания сопровождается появлением фебрильной лихорадки длительностью до трех суток. В случаях HFMD у детей отмечают наличие язв на языке, слизистой оболочке ротовой полости, а также везикулярной или мелкой эритематозной, макулопапулезной сыпи на руках, стопах, коленях или ягодицах. Герпангина характеризуется появлением изъязвлений в ротовой полости, миндалин, мягком небе, слизистой оболочке щек или язычке, что может сопровождаться выраженным болевым синдромом [1].

Наиболее редкие и осложненные формы ЭВИ у детей, ассоциированы с поражением центральной нервной и сердечной сосудистой систем. В большинстве случаев энцефалит сопровождается появлением миоклонических подергиваний во время сна, за которыми следует летаргия, сонливость, судороги, атаксия, паралич черепно-мозговых нервов, в том числе паралич лицевого нерва, дисфагия, нистагм и блуждающий взгляд [3]. У детей также могут наблюдаться незначительные симптомы повышения тонуса симпатического отдела центральной нервной системы (ЦНС): бессонница, обильное потоотделение, паралитическая непроходимость кишечника, нейрогенный мочевой пузырь. У пациентов с полиомиелитоподобным синдромом наблюдается асимметричная острая слабость в конечностях в отсутствии нарушения чувствительности. Так, например, через 3–7 дней после HFMD или герпангины дети внезапно перестают ходить или поднимать руки, а при попытке встать падают. В некоторых случаях у детей после поражения ЦНС от нескольких часов до 2 дней могут появиться признаки сердечно-легочной недостаточности с последующим развитием шока. Во время эпидемии

ЭВИ у детей, Тайвань 1998 г., у больных, находившихся на интубации, отмечен летальный исход практически в 80% случаев заболевания. В настоящее время уровень летальности в случаях осложненного течения ЭВИ снизился и составляет менее 10%, что связано с усовершенствованием методов интенсивной терапии, внедрением метода экстракорпоральной мембраной оксигинации. Однако в ряде случаев осложненные формы ЭВИ у детей характеризуются появлением таких долгосрочных последствий поражения ЦНС, как дисфункция пищеварительного тракта, неврологические осложнения, задержка нервно-психического развития ребенка [1,3,5,6].

Стоит отметить, что по данным зарубежных авторов, каждый десятый случай энцефалита у ребенка заканчивается тяжелой инвалидизацией или летальным исходом, в связи, с чем энцефалит является значимым бременем для здравоохранения, что обуславливает актуальность нашей работы [7].

Цель: продемонстрировать клинический случай энтеровирусного энцефалита у ребенка.

Материалы и методы

Проведен анализ клинического случая энтеровирусного энцефалита. Публикация согласована с администрацией медицинской организации, одобрена этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловского Государственного университета имени И. С. Тургенева». Получено добровольное информированное согласие законного представителя ребенка на публикацию клинического случая.

Больной В., 3 года с 14.11.22 по 23.11.22 находился на стационарном лечении в инфекционном корпусе БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой» (БУЗ ОО «НКМЦ им. З. И. Круглой»).

При поступлении мама предъявляла жалобы на повышение температуры тела у ребенка до 37,9С, шаткость походки, слабость.

Из анамнеза заболевания известно, ребенок заболел 02.11.22, когда появилась фебрильная лихорадка в течение двух дней, частый жидкий стул до 4–5 эпизодов за сутки без патологических примесей. Был осмотрен педиатром по месту жительства, назначено лечение: оральная регидратация, симптоматическая, жаропонижающая терапия. На фоне проводимой терапии состояние с положительной динамикой: лихорадка снизилась до субфебрильных цифр, характер стула нормализовался. Однако, 12.11.22 отмечено повторное повышение температуры тела до 38,5С, в связи с чем был вновь осмотрен педиатром: при осмотре ротовой полости слизистой оболочке единичные афты, единичные папулезные элементы сыпи на коже правой ладони. Проведена коррекция симптоматической терапии. Амбулаторно ребенку 08.11.22 назначен посев кала на патогенную флору, ПЦР кала на энтеровирусы – результаты отрицательные. Из анамнеза заболевания также известно, что старший ребенок с 01.11.22 переносил острое инфекционное заболевание с экзантемой, диарей; был назначен ПЦР кала на энтеровирусы – результат положительный.

14.11.2022 мама отметила появление вышеперечисленных жалобы, в связи с чем обратилась в БУЗ ОО «НКМЦ им. З. И. Круглой», где ребенок был осмотрен неврологом и с предварительным диагнозом: острый вирусный

энцефалит, вероятно, энтеровирусной этиологии направлен на госпитализацию в инфекционно-боксированное отделение БУЗ ОО «НКМЦ им. З. И. Круглой».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей нормально протекавшей беременности, вторых срочных оперативных родов на сроке 39 недель. Масса тела при рождении 3730г, рост 55 см. Выписан из роддома на пятые сутки в удовлетворительном состоянии. С рождения до года находился на грудном вскармливании, по физическому и нервно-психическому развитию не отставал. На диспансерном учете не состоял. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные инфекции, острая кишечная инфекция, коронавирусная инфекция (февраль 2022).

Ребенок привит по индивидуальному графику, поствакцинальных реакций и осложнений зарегистрировано не было. Аллергоанамнез отягощен: амоксициллин+клавулановая кислота отмечено появление кожной аллергической реакции. Наследственность не отягощена.

Данные объективного осмотра при поступлении.

Состояние ребенка тяжелое по роду заболевания. Сознание не нарушено. Умеренно выражена слабость. При напряжении – незначительный интенционный тремор верхних конечностей. Самостоятельно устойчиво не стоит, в положении сидя пошатывается, ходит неустойчиво, с поддержкой. Мелкие движения рук не затруднены. Речь несколько замедлена, с элементами скандирования. Рвоты не было. Менингеальные симптомы отрицательны. Т тела 37,0гр. SpO2 98%. Аппетит умеренно снижен, глотание не нарушено. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы умеренно бледные. На коже правой ладони – единичный папулезный элемент до 5 мм. Зев: неяркая гиперемия небных дужек, единичная афта на небной дужке в стадии эпителизации. Периферические лимфоузлы шейной группы диаметром 0,5 см., при пальпации мягко-эластической консистенции, подвижные, безболезненные. Дыхание через нос не затруднено. Над легкими дыхание пузырьное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 26/мин. Сердечные тоны ритмичные, удовлетворительной звучности, ЧСС 128/мин. Живот правильной формы, мягкий, не вздут, доступен пальпации во всех отделах, Печень +1 см, селезенка не пальпируется. Диурез достаточный, стул в стационаре стул неоформленный, 2–3 раза в сутки без патологических примесей.

Консультация невролога 14.11.22: Состояние ребенка тяжелое по роду заболевания. Сознание ясное. Выполняет команды. Глазные щели D=S, фотореакция сохранена. Носогубные складки симметричны. Слух не нарушен. Нистагма нет. Глоточный рефлекс – N. Голова по средней линии. Язык по средней линии. Мышечный тонус умеренно снижен. Двигательная активность в норме. Пассивные движения в полном объеме. Глубокие рефлексы живые. D=S. Рефлекс Бабинского положителен с обеих сторон. Стоит, пошатываясь, ходьба с атаксией, ходит с поддержкой матери с широко расставленными ногами.

Заключение: у ребенка имеет место течение нейротропной инфекции – острого вирусного энцефалита, возможно, энтеровирусной этиологии.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования

Общий анализ крови 14.11.2022: лейкоциты $11.7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 69.80%, моноциты 5.5%, гранулоциты 24.7%,

эритроциты $4.85 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 134.00 г/л, гематокрит 39.70 %, тромбоциты $162 \times 10^9/л$, СОЭ 5.00 мм/ч. В динамике общий анализ крови от 17.11.2022 и 21.11.2022 без значимых патологических изменений.

Толстая капля (микроскопия) на диплококки 14.11.2022: диплококки не обнаружены.

Биохимический анализ крови 14.11.2022: лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 967.3 МЕ/л (195.0–450.0), щелочная фосфатаза 553.80 МЕ/л (70.00–270.00), С-реактивный белок 0.00 мг/л, ПКТ менее 0,5 нг/мл. В биохимическом анализе крови 17.11.2022 ЛДГ 431,8 МЕ/л (195.0–450.0), ЩФ 256 МЕ/л (70.00–270.00), нарастания маркеров острофазового воспаления не отмечено.

ПЦР крови 14.11.2022 на Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, HSV 1,2 типа, Herpes virus 6 типа, Varicella Zoster virus отрицательные

Посев крови на стерильность 15.11.22 – нет роста микрофлоры.

Исследования методом ПЦР (Real-time CFX-96) мазка из носа, глотки 15.11.22: РНК SARS-Cov-2 отрицательно

Мазок из зева 15.11.22: *Streptococcus sp.* 103 (непатогенная флора). Мазок из носоглотки 15.11.22: *N. meningitidis* не обнаружены

Иммунохроматографический анализ кала 14.11.2022, 15.11.2022 аденовирус, кампилобактерии, ротавирус, энтеровирус не обнаружены.

Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) 14.11.22: бесцветная, прозрачная, реакция Панди положительная, белок 0.10 г/л (0.15–0.45), цитоз 59/3, лимфоциты 66.00 %, нейтрофилы 34.00 %.

Анализ ликвора методом ПЦР (Real-time CFX-96) 14.11.2022 ДНК *Neisseria meningitidis*, ДНК *Haemophilus influenzae*, ДНК *Streptococcus pneumoniae*, ДНК Epstein-Barr virus, ДНК Cytomegalovirus, ДНК HSV 1,2 типа, ДНК Herpes Simplex virus 6 типа, ДНК Varicella Zoster virus не обнаружено; РНК Enterovirus – положительно.

Ликвор РАЛ – методом 14.11.22: *N. meningitidis B / E. coli, H. influenzae b, S. pneumoniae, Streptococcus group B, N. meningitidis group A, N. meningitidis group C* – не обнаружено

Посев СМЖ 15.11.22: нет роста микрофлоры.

Соскоб из зева методом ПЦР 15.11.22 и 17.11.22: РНК Enterovirus отрицательный.

ЭКГ 15.11.22: Ритм синусовый с ЧСС 114 в мин. Вертикальное положение электрической оси сердца.

Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга 16.11.22: при серии МР томограмм взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях визуализируются суб- и супратенториальные структуры. Очаговых и диффузных изменений в веществе головного мозга не выявлено. После внутривенного введения контрастирующего препарата очагов патологического накопления не определяется. Срединные структуры не смещены. Боковые желудочки мозга не расширены, симметричны. III и IV желудочки не расширены. Внутренние слуховые проходы не расширены. Объемных образований в области мостомозжечковых углов не обнаружено. Глазные яблоки не изменены, явных патологических образований в их проекции не выявлено. Периневральные пространства зрительных нервов не расширены. Дополнительных образований ретробульбарной клетчатке не выявлено. Сигнал от зрительных нервов не изменен. Гипофиз в размерах не увеличен, имеет обычный

сигнал. Субарахноидальные конвексительные пространства и межгирусные борозды не расширены. Боковые щели мозга не расширены. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия. Пневматизация фациальных синусов не изменена. Заключение: Очаговых и диффузных изменений в веществе головного мозга не выявлено.

По данным эхокардиографии, УЗИ органов брюшной полости 16.11.2022 патологических изменений не выявлено.

Ребенок повторно консультирован неврологом 16.11.22: Состояние ребенка тяжелое за счет интоксикации и неврологической симптоматики. Не лихорадит. Рвоты, судорог не было. Сознание ясное. К осмотру негативен. Вступает в речевой контакт. Менингеальные симптомы отрицательны. Глазные щели D=S, движения глазных яблок в полном объеме, зрачки – реакция на свет живая, асимметрии лица нет. Носогубные складки симметричны. Слух не нарушен. Нистагма нет. Речь скандированная, глоточный рефлекс – N, глотание не нарушено. Язык по средней линии. Мышечный тонус диффузно снижен. Двигательная активность в норме. Пассивные движения в полном объеме. Сухожильные рефлексы живые, симметричны. Мышечная сила – 4–4,5 б. Патологических рефлексов нет. Стоять без поддержки не может. Предметы удерживает в руках, отмечается тремор. Нарушений функции тазовых органов нет.

Заключение: у ребенка имеет место течение острого энтеровирусного энцефалита с мозжечковой симптоматикой. Даны рекомендации по тактике ведения пациента.

Консультация окулиста 17.11.22: офтальмологической патологии не обнаружено.

Согласно действующим рекомендациям назначено лечение: ацикловир (в/в), интерферон альфа-2b (per rect.), дексаметазон (внутривенно), ацетазолamid (per os), инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (в/в), гопантеновая кислота (per os), однократно – сеанс обменного плазмафереза

Телемедицинская консультация с ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 21.11.2022: Энцефалит энтеровирусной этиологии, среднетяжелая форма. Синдром мозжечковой атаксии (церебеллит). Рекомендовано завершение курса противовирусной, гормональной терапии, продолжение иммуномодулирующей, нейрометаболической терапии.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка с улучшением: симптомы интоксикации купированы. Неврологическая симптоматика – без признаков прогрессии. Рвоты, судорог в стационаре не было. Сознание ясное. Речь не нарушена, элементы скандирования не выражены. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой симптоматики не отмечается. Двигательная активность достаточная. Сохраняется незначительная слабость, тремор конечностей (с положительной динамикой), неустойчивость и тремор ног при ходьбе. В объективном соматическом статусе – без особенностей. Диурез достаточный. Стул оформленный. Для продолжения лечения, последующей реабилитации ребенок направлен в неврологическое отделение БУЗ ОО «НКМЦ им. З.И. Круглой» с диагнозом: Энтеровирусный энцефалит, среднетяжелое течение. Церебеллит.

Результаты и их обсуждение

Продемонстрированный нами клинический случай отражает полиморфизм клинических проявлений ЭВИ с вовлечением ЦНС: дебют заболевания у ребенка сопровождался

появлением фебрильной лихорадки и симптомов энтерита, которые были купированы в течение нескольких дней. Однако на десятый день от начала заболевания у ребенка лихорадка приобрела двухволновый характер с последующим развитием синдрома «рука-нога-рот» и энцефалита. Патогномоничные клинические признаки в совокупности с анамнестическими данными (семейный контакт со старшим братом) позволили при поступлении ребенка в стационар предположить течение энтеровирусной инфекции и определить дальнейшую диагностическую и терапевтическую тактику введения пациента. По данным исследования, проведенного в Тайване, 2023 г. вероятность передачи инфекции в семье между детьми составляет практически 80%, при этом в 50% случаев заболевание протекает бессимптомно, и только в 0,2–1% случаев сопровождается поражением ЦНС [8].

Диагностический поиск подтвердил этиологию энтеровирусного энцефалита положительным анализом ликвора методом ПЦР, при этом из других локусов вирус выделить не удалось, по данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга патологических изменений не отмечено. По данным зарубежных авторов, этиологию энцефалита удастся верифицировать в 50% случаев, при исследовании спинномозговой жидкости методом ПЦР – в 1,1–4,5% случаев. Компьютерная томография головного или спинного мозга в большинстве случаев не позволяет выявить значимых изменений при инфекции ЦНС, обусловленной ЭВИ [1,8].

Таким образом, продемонстрированный нами клинический случай позволил обратить внимание врачей на редкую форму энтеровирусного энцефалита с реализацией у ребенка долгосрочных неврологических нарушений, что требует разработки специфических методов профилактики и совершенствования методов реабилитации, позволив снизить риск развития инвалидизации.

Список литературы / References

1. Chang LY, Lin HY, Gau SS et al. Enterovirus A71 neurologic complications and long-term sequelae. *J Biomed Sci.* 2019; 26 (1): 57.
2. Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2023; 36 (3): 177–185.
3. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96 (1): 12–19.
4. Kuo CY, Ku CL, Lim HK et al. Life-Threatening Enterovirus 71 Encephalitis in Unrelated Children with Autosomal Dominant TLR3 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2022; 42 (3): 606–617.
5. Jubelt B, Lipton HL. Enterovirus/picornavirus infections. *Handb Clin Neurol.* 2014; 123 (1): 379–416.
6. Macaya A, Felipe-Rucián A. Enterovirus y complicaciones neurológicas [Enterovirus and neurological complications]. *An Pediatr (Barc).* 2017; 86 (3): 107–109.
7. Palmas G, Duke T. Severe encephalitis: aetiology, management and outcomes over 10 years in a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child.* 2023; 108 (11): 922–928.
8. Fall A, Forman M, Morris CP et al. Enterovirus characterized from cerebrospinal fluid in a cohort from the Eastern United States. *J Clin Virol.* 2023; 161 (2): 105401.

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author contributions: all authors contributed equally to the preparation of this publication.

Статья поступила / Received 25.04.2025
Получена после рецензирования / Revised 15.05.2025
Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Мальцева Юлия Вадимовна, К.М.Н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8698-3241
Королева Лилия Юрьевна, ст. преподаватель кафедры внутренних болезней, ORCID: 0009-0000-7817-0200

ФГБОУ ВО «Орловский Государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел, Россия

Автор для переписки: Мальцева Юлия Вадимовна. E-mail: 79155022098@ya.ru

About authors

Maltseva Yulia V., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Medicine, ORCID: 0000-0002-8698-3241
Koroleva Liliya Yu., senior lecturer at Dept of Internal Medicine, ORCID: 0009-0000-7817-0200

Oryol State University named after I. S. Turgenev, Oryol, Russia

Corresponding author: Maltseva Yulia V. E-mail: 79155022098@ya.ru

Для цитирования: Мальцева Ю.В., Королева Л.Ю. Клинический случай энтеровирусного энцефалита у ребенка. *Медицинский алфавит.* 2025; (16): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-43-46>

For citation: Maltseva Yu. V., Koroleva L. Y. A clinical case of enterovirus encephalitis in a child. *Medical alphabet.* 2025; (16): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-43-46>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-16-46-53

Изменение генетического разнообразия ВИЧ-1 среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, проживающих в России в период 2004–2025 гг.

И. А. Лаповок¹, А. А. Кириченко¹, А. В. Шлыкова¹, Д. Е. Киреев¹, А. А. Попова^{1,2}, А. В. Покровская^{1,3}, Р. С. Амиров¹, В. Г. Акимкин¹

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Исторически мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), являются стигматизированным сообществом в России, что негативно сказывается на профилактике ВИЧ-инфекции в этой уязвимой группе и осложняет исследование генетических вариантов ВИЧ-1.

Целью нашего исследования была характеристика вариантов ВИЧ-1, в образцах, полученных в 2004–2025 гг. от МСМ, проживающих в России. **Материалы и методы.** Были проанализированы нуклеотидные последовательности фрагмента гена *pol* ВИЧ-1 (2253–3369 н.п.) из баз данных RuHIV и GenBank от 562 ВИЧ-инфицированных МСМ, проживающих в РФ. Было проведено генотипирование, филогенетический и кластерный анализ и расчет *p*-дистанции среди наиболее часто встречаемых генетических вариантов ВИЧ-1.

Результаты. К суб-субтипу А6 относились 44,84% образцов, к субтипу В – 35,94% образцов, причем доля ВИЧ-1 суб-субтипа А6 статистически достоверно росла в период 2004–2025 гг. Был выявлен рост *p*-дистанции среди вирусов суб-субтипа А6 (с 0,044 до 0,054) и субтипа В (с 0,05 до 0,072) в 2004–2025 гг. Получены доказательства как размывания границ уязвимой группы МСМ, так и продолжающейся циркуляции субтипа В среди МСМ в России. Показано влияние миграции на увеличение числа случаев инфицирования редкими и рекомбинантными формами ВИЧ-1 среди МСМ в России в последние годы.

Заключение. Показана важность исследования уязвимой группы МСМ для эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России. Выявлен вклад миграции в генетическое разнообразие вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в стране.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. ВИЧ-1, МСМ, генетический вариант, суб-субтип А6, рекомбинант, *p*-дистанция, молекулярный кластер.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in HIV-1 genetic diversity among men who have sex with men living in Russia in the period 2004–2025

I. A. Lapovok¹, A. A. Kirichenko¹, A. V. Shlykova¹, D. E. Kireev¹, A. A. Popova^{1,2}, A. V. Pokrovskaya^{1,3}, R. S. Amirov¹, V. G. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Historically, men who have sex with men (MSM) are a stigmatized community in Russia, and this fact has negatively affects HIV prevention in this vulnerable group and complicates the study of HIV-1 genetic variants.

The aim of our study was to characterize HIV-1 variants in samples obtained in 2004–2025 from MSM living in Russia.

Materials and methods. Nucleotide sequences of the HIV-1 *pol* gene fragment (2253–3369 bp) from the RuHIV and GenBank databases from 562 HIV-infected MSM living in the Russian Federation were analyzed. Genotyping, phylogenetic and cluster analysis were performed and *p*-distance calculation among the most common HIV-1 genetic variants was carried out.

Results. Sub-subtype A6 comprised 44.84% of samples, subtype B – 35.94% of samples, and the proportion of HIV-1 sub-subtype A6 statistically significantly increased in the period 2004–2025. An increase of the *p*-distance was found among sub-subtype A6 (from 0.044 to 0.054) and subtype B (from 0.05 to 0.072) viruses in 2004–2025. We obtained the evidence of both the blurring of the boundaries of the vulnerable MSM group and the ongoing circulation of subtype B among MSM in Russia. The influence of migration on the increase in the number of cases of rare and recombinant forms of HIV-1 infections among MSM in Russia in recent years was shown.

Conclusion. The importance of studying the vulnerable MSM group for epidemiological surveillance of HIV infection in Russia is shown. The contribution of migration to the genetic diversity of HIV-1 variants circulating in the country was revealed.

KEYWORDS: HIV-1, MSM, genetic variant, sub-subtype A6, recombinant, *p*-distance, molecular cluster.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Генетическое разнообразие ВИЧ-1 в России постепенно изменяется – несмотря на то, что в стране в целом доминирует ВИЧ-1 суб-субтипа А6, в последние годы растет доля других генетических форм вируса. Если в 2000–2001 гг. на долю А6 (в то время до обновления номенклатуры относимом к субтипу А1 [1]) приходилось более 91% случаев ВИЧ-инфекции, то в 2007–2008 гг. доля этого генетического варианта снизилась почти до 87%, а в 2014–2015 гг. составляла лишь 70,55% [2]. В целом, в 2010–2019 гг. 71,18% случаев ВИЧ-инфекции приходилось на суб-субтип А6 [3].

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на генетическое разнообразие ВИЧ-1, является миграция. Завозимые в Россию с мигрантами генетические варианты ВИЧ-1 начинают циркулировать на ее территории, внося вклад в эпидемию в стране.

Чаще всего в Россию приезжают мигранты из стран СНГ. В частности, по данным Росстата, миграционный прирост в Россию в 2024 году составил 568,5 тыс. человек, основную часть которого обеспечили граждане СНГ (около 441 тыс. человек), из них 128 тыс. – граждане Таджикистана, 107 тыс. – Узбекистана, 105 тыс. – Киргизии¹. В связи с этим важно отметить особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в этом регионе. Ранее нами было показано, что на территории стран Центральной Азии активно циркулируют (а в Узбекистане и Кыргызстане доминируют) AG-рекомбинантные формы ВИЧ-1, в том числе – уникальные рекомбинанты [3]. В исследовании 2018 года была выдвинута гипотеза о происхождении набирающей вес в России рекомбинантной формы CRF63_02A6 с территории Узбекистана [4; 5]. Таким образом, можно предположить, что именно миграционные потоки являются основой значительного роста доли рекомбинантов ВИЧ-1 в России.

¹ Сайт Росстат URL: <https://ssl.rosstat.gov.ru/>

Эпидемия ВИЧ-инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), исторически имела свои особенности. До середины 1990-х гг. в РСФСР и России отмечались лишь единичные случаи ВИЧ-инфекции, связанные с инфицированием МСМ, но позже потребление инъекционных наркотиков (ПИН) стало основным путем инфицирования ВИЧ-1 в стране, сделав влияние МСМ на эпидемию ВИЧ-инфекции в стране незначительным [3, 6, 7]. Однако в последние годы вклад уязвимой группы МСМ в эпидемию ВИЧ-инфекции в России неуклонно растёт: если в конце 2020 г. с МСМ было связано 2,8 % случаев ВИЧ-инфекции в стране, то в конце 2021 г. – около 3 %, а в конце 2023 г. – 4,1 %². В то же время неофициальная оценка вероятной распространённости ВИЧ-1 в среде МСМ в разных регионах страны колеблется от 5 до 25 % [7].

Исторически МСМ является стигматизированным сообществом в России [7, 8], что негативно сказывается на профилактике ВИЧ-инфекции в этой уязвимой группе, а также осложняет исследование вариантов ВИЧ-1, циркулирующих среди МСМ.

В прошлом в среде МСМ доминировал ВИЧ-1 субтипа В [3, 6, 7], генетически близкий к варианту, циркулирующему в странах Западной Европы. Это чаще всего объяснялось половыми контактами российских МСМ с иностранными гражданами из стран Западной Европы, что сочеталось с изолированностью МСМ сообщества в СССР и России. Но в последние годы в эпидемии ВИЧ-инфекции среди российских МСМ было обнаружено увеличение доли суб-субтипа А6, и циркуляция BG-рекомбинантов, генетически близких к вирусам, выявляемым среди МСМ в Испании и Португалии [7, 9]. Несмотря на значимость упомянутых особенностей эпидемии ВИЧ-инфекции среди МСМ, они были получены на основании образцов, собранных в 2006–2016 гг. Учитывая рост доли МСМ в эпидемии ВИЧ-инфекции в России, исследование в этой области требует актуализации.

Целью нашего исследования была характеристика вариантов ВИЧ-1, в образцах, полученных в 2004–2025 гг. от МСМ, проживающих в России.

Материалы и методы

Анализу подвергались нуклеотидные последовательности (сиквенсы) (n=463) региона pol (позиции 2253–3369 относительно референсного штамма HXB-2, номер GenBank K03455), кодирующего протеазу, и фрагмент обратной транскриптазы ВИЧ-1 из Российской базы данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам – RuHIV (<https://ruhiv.ru/>), полученные в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. Дополнительно из базы данных GenBank были выгружены сиквенсы 99 образцов ВИЧ-1, описанных в статье Kazennova с соавторами [7]. Основными критериями отбора сиквенсов были известные данные о дате или годе забора образца, месте проживания людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), ставших источником образцов, и принадлежность к уязвимой группе МСМ.

Сиквенсы подвергались последовательному анализу, включающему следующие этапы:

- 1) предварительное определение генетического варианта с помощью онлайн-приложения HIVBlast³, на основе поиска в международных базах данных генетически наиболее близких референтных нуклеотидных последовательностей;
- 2) филогенетический анализ в программе «MEGA 6.0» [10]. Для филогенетического анализа геномов, генетически близких к циркулирующим в России вариантам ВИЧ-1, применяли подборку референтных сиквенсов образцов ВИЧ-1, циркулирующих в странах бывшего СССР [3];
- 3) оценка генетической гетерогенности на основе подсчета средней p-дистанции (и минимального и максимального ее показателя) в программе «MEGA 6.0» [10] для наиболее часто выявляемых генетических вариантов;
- 4) кластерный анализ с помощью программы «ClusterPicker 1.2.3» (порог генетической дистанции 4,5 % с bootstrap поддержкой более 90 %).

Достоверность полученных количественных различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (значимы при $p < 0,001$)⁴, качественных различий – критерия Фишера (значимы при $\phi_{эмп} > 2,31$)⁵.

Результаты

Исследованная коллекция образцов

В общей сложности была сформирована коллекция сиквенсов числом 562, кодирующих исследуемый фрагмент генома вариантов ВИЧ-1 в образцах от ЛЖВ, собранных в периоды 2004–2015 гг. (n=108), 2016–2020 гг. (n=160) и 2021–2025 гг. (n=294).

Основная часть образцов от МСМ граждан РФ была получена от ЛЖВ, проживающих в Центральном (ЦФО) (n=153, 27,22 %), Южном (ЮФО) (n=69, 12,28 %) и Северо-Западном (СЗФО) (n=64, 11,39 %) федеральных округах. Также, коллекция включала образцы от граждан РФ, проживающих в следующих федеральных округах: Приволжском (ПФО) (n=22, 3,92 %), Сибирском (СФО) (n=14, 2,49 %), Уральском (УФО) (n=13, 2,31 %), Северо-Кавказском (СКФО) (n=5, 0,89 %) и Дальневосточном (ДВФО) (n=4, 0,71 %).

Кроме этого, 218/562 (38,79 %) образцов были получены от иностранных граждан (мигрантов), длительно (не менее 1 месяца) проживающих на территории г. Москва и Московского региона (ЦФО): 5 образцов были получены в 2020 г., а 213 – в период 2021–2025 гг. В основном данные ЛЖВ были гражданами стран Центральной Азии (168/218, 77,06 %): Узбекистана (n=74), Таджикистана (n=47), Кыргызстана (n=36), Казахстана (n=9) и Туркменистана (n=2). Еще 15 ЛЖВ были из других стран региона бывшего СССР: Армении (n=6), Белоруссии (n=4), Украины (n=4) и Азербайджана (n=1). Гражданами Кубы были 27 (12,39 % иностранцев, гражданами Нигерии – 2 ЛЖВ, а еще 6 человек были родом из Перу, Колумбии, Конго, Мексики, Ганы и Вьетнама.

² Референс-центр по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями. URL: <http://www.hivrussia.info>

³ Los Alamos National Laboratory. HIV sequence database. URL: <https://www.hiv.lanl.gov/>

⁴ Онлайн калькулятор расчета t-критерия Стьюдента. URL: <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>

⁵ Онлайн калькулятор расчета критерия Фишера. URL: <https://www.psychol-ok.ru/statistics/fisher/>

Анализ генетических вариантов ВИЧ-1 среди граждан РФ и иностранных граждан

В общей сложности 252/562 (44,84 %, 95 % ДИ 40,73–48,95) образцов во всей выборке относились к суб-субтипу А6, 202 (35,94 %, 95 % ДИ 31,98–39,91) – к субтипу В, 22 (3,91 %, 95 % ДИ 2,31–5,52) – BG-рекомбинантам, генетически близким к упомянутым выше [9] (рис. 1, рис. 2а). 21 (3,74 %, 95 % ДИ 2,17–5,30) образец относился к CRF63_02A6, а 30 (5,34 %, 95 % ДИ 3,48–7,20) – к уникальным AG-рекомбинантным формам. Еще 35 (6,23 %, 95 % ДИ 4,23–8,23) образцов относились к другим генетическим вариантам ВИЧ-1: CRF56_cpx (n=7), CRF19_cpx (n=6), CRF20_BG (n=6), CRF18_cpx (n=4), субтип С (n=4), CRF01_AE (n=2), BF1-рекомбинанты (n=2), CRF24_BG (n=1), CRF02_AG (n=1), CRF03_AB (n=1), субтип G (n=1).

Большинство образцов ВИЧ-1, не относящихся к суб-субтипу А6 и субтипу В, было получено от иностранных граждан (табл. 1).

В частности, лишь 2 образца ВИЧ-1 упомянутых выше уникальных AG-рекомбинантных форм были получены от ЛЖВ граждан РФ: от жителей СФО в 2019 г. и ПФО в 2023 г., соответственно. Остальные образцы были получены в 2021–2025 гг. от граждан Армении (n=1) и стран Центральной Азии (n=27): Узбекистана (n=18), Кыргызстана (n=4), Казахстана (n=3), Таджикистана (n=2).

BG-рекомбинанты ВИЧ-1, типичные для сообщества МСМ в Европе [9], были обнаружены в образцах не только российских граждан (n=13), но и в образцах граждан стран Центральной Азии (n=9).

Нетипичные для РФ варианты ВИЧ-1 CRF18/19/20/24 были обнаружены в образцах от граждан Кубы (n=16), но также кубинский CRF20_BG был выявлен в образце гражданина РФ, полученном в ЦФО в 2023 г.

Вирусы субтипа С были выявлены только у иностранных граждан из Кубы (n=2) и Узбекистана (n=2), равно как и один образец субтипа G – от гражданина Нигерии.

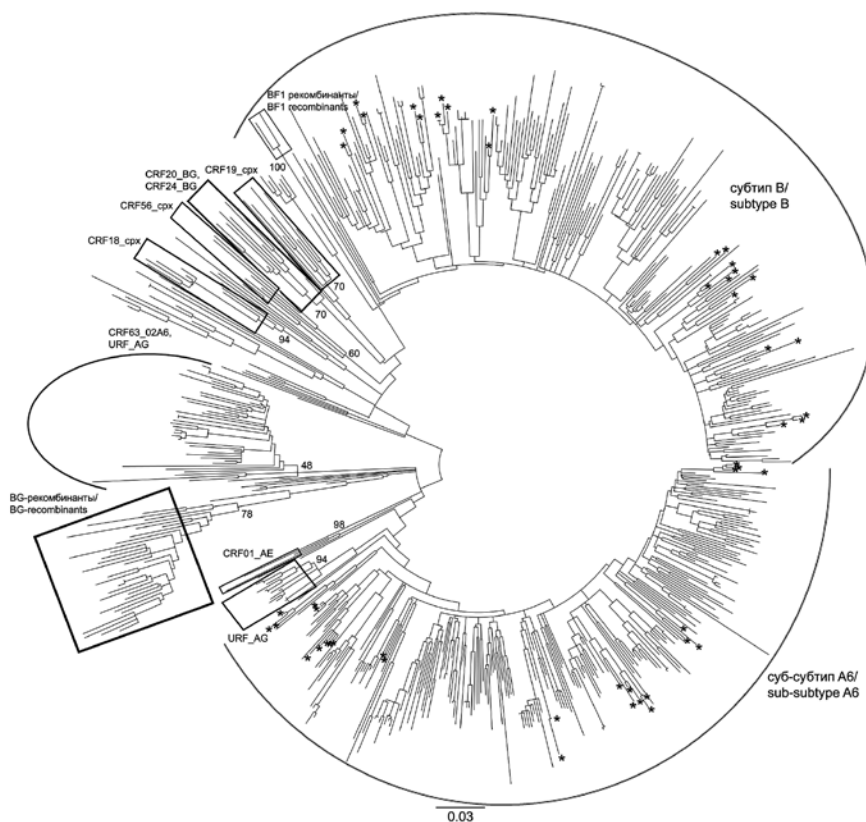


Рисунок 1. Результат филогенетического и кластерного анализа. Филогенетический анализ проведен в программе Mega6.0. с использованием метода наибольшего правдоподобия GTR+G+I модели нуклеотидных замен и bootstrap поддержкой 500. Кластерный анализ выполнен в программе ClusterPicker 1.2.3, с порогом генетической дистанции 4,5% и bootstrap поддержкой более 90%. Звездочками выделены образцы, формирующие молекулярные кластеры, смешанные по времени забора образца и смешанные по времени и гражданству ЛЖВ. Частота формирования ветвей (в %) для сиквенсов, не относящихся к субтипу В и суб-субтипу А6, в 500 независимых построениях указана в виде цифр.

Таблица 1
Распределение обнаруженных вариантов ВИЧ-1 среди образцов от граждан РФ и иностранных граждан разных регионов мира

Генетический вариант	Все ЛЖВ	Граждане РФ	Иностранные граждане				
			Центральная Азия	Латинская Америка	Закавказье	Африка	Другие регионы
A6	252	145	94	4	3	1	5
B	202	171	18	8	2	-	3
CRF63_02A6	21	6	14	-	-	1	-
URF_AG	30	2	27	-	1	-	-
C	4	-	2	2	-	-	-
CRF18_cpx	4	-	-	4	-	-	-
CRF19_cpx	6	-	-	6	-	-	-
CRF20_BG	6	1	-	5	-	-	-
CRF24_BG	1	-	-	1	-	-	-
CRF56_cpx	7	2	3	1	1	-	-
BG-рекомбинанты	22	13	9	-	-	-	-
BF1-рекомбинанты	2	1	1	-	-	-	-
CRF01_AE	2	1	-	-	-	1	-
CRF02_AG	1	1	-	-	-	-	-
CRF03_AB	1	1	-	-	-	-	-
G	1	-	-	-	-	1	-
Всего	562	344	168	31	7	4	8

Наконец у двух ЛЖВ был выявлен CRF01_AE, наиболее часто встречаемый в странах Юго-Восточной Азии [11]: один ЛЖВ был родом из Ганы, другой – россиянин, но имевший опыт длительного проживания в Таиланде.

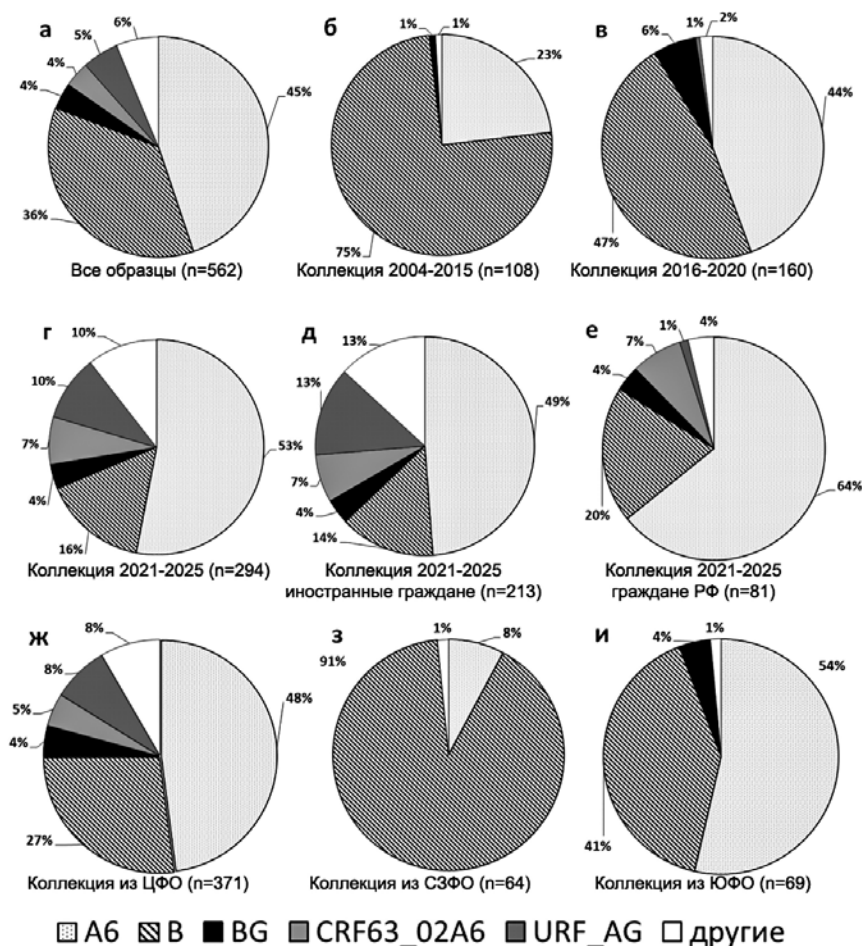


Рисунок 2. Результат генотипирования исследованных образцов ВИЧ-1 (n=562) на основе анализа с помощью HIVBlast, филогенетического и кластерного анализа.

Анализ генетических вариантов ВИЧ-1 в разные временные периоды

Было выявлено значительное различие в распределении генетических вариантов ВИЧ-1 в трех выборках по времени забора образца для исследования (рис. 2 б, в, г): если в коллекции 2004–2015 гг. (n=108) доминирующим генетическим вариантом был субтип В, а на долю суб-субтипа А6 приходилось 23,15 % (95 % ДИ 15,19–31,10), то в период 2016–2020 гг. (n=160) доли субтипа В и суб-субтипа А6 и были приблизительно равны: 46,88 % (95 % ДИ 39,15–54,61) и 44,38 % (95 % ДИ 36,68–52,07) для В и А6, соответственно. В период 2021–2025 гг. (n=294) уже 53,06 % (95 % ДИ 47,36–58,77) образцов ВИЧ-1 относились к суб-субтипу А6, а на долю субтипа В приходилось лишь 15,65 % (95 % ДИ 14,49–19,80). Обнаруженное увеличение доли суб-субтипа А6 с 2004 по 2025 гг. было статистически значимым (среднее $\phi_{эмп} = 3,67$).

При этом, 31,29 % (95 % ДИ 25,99–36,59) образцов 2021–2025 гг. были представлены другими генетическими вариантами. Выявленное генетическое разнообразие в этот временной период было связано с высокой долей образцов от иностранных граждан в коллекции (213/294, 72,45 %) и сильным различием в генетическом разнообразии ВИЧ-1 в образцах от граждан РФ (81, 27,55 %) и мигрантов (рис. 2 д, е). Для сравнения, выборка 2004–2015 гг. состояла только из образцов от граждан РФ, а выборка 2016–2020 гг. содержала лишь 5/160 (3,1 %) образцов от мигрантов, среди которых не было чрезвычайно редких генетических форм: 3 образца относились к суб-субтипу А6, и по одному – к субтипу В и BG-рекомбинанту, соответственно.

Анализ генетических вариантов ВИЧ-1 в трех федеральных округах РФ

Так как большинство образцов ВИЧ-1 было получено от ЛЖВ, проживающих в ЦФО, СЗФО и ЮФО, был проведен анализ генетических вариантов ВИЧ-1 отдельно для каждого из этих регионов.

Поскольку основное количество образцов от иностранных граждан, оказавших влияние на генетическое разнообразие ВИЧ-1 среди МСМ в 2021–2025 гг., были собраны в Москве, степень генетической гетерогенности ВИЧ-1 в образцах из ЦФО (n=371) отличалась от таковой в других регионах. Так, по сравнению с образцами из ЦФО (рис. 2 ж), в коллекции образцов ВИЧ-1, собранных в СЗФО (n=64) (рис. 2 з), 58, 90,63 % (95 % ДИ 87,53–99,57) было представлено субтипом В. Это согласуется с вышеописанными результатами о различиях в генетическом разнообразии ВИЧ-1 в трех временных периодах, так как 56/64 (87,50 %) образцов в СЗФО были собраны в период 2004–2015 гг. Наконец, в коллекции из ЮФО (n=69) (рис. 2 и) доля субтипа В была значительна (28, 40,58 % образцов, 95 % ДИ 28,99–52,17), но уступала суб-субтипу А6 (37, 53,62 %, 95 % ДИ 41,86–65,39). В данном регионе образцы ВИЧ-1 собирались преимущественно в период 2016–2020 гг. (49/69, 71,01 %), который, как было показано выше, отмечался ростом доли суб-субтипа А6 в популяции вируса среди МСМ. Для сравнения, в коллекции из ЦФО только 26 (7,01 %) образцов были собраны в период 2004–2015 гг. и 91 (24,53 %) – в период 2016–2020 гг.

Анализ гетерогенности ВИЧ-1 суб-субтипа А6 и субтипа В

Мы провели анализ гетерогенности популяции доминирующих в исследуемой коллекции вирусов суб-субтипа А6 и субтипа В на основе анализа общей р-дистанции сиквенсов. Учитывая описанное выше влияние миграции на генетическое разнообразие ВИЧ-1 в группе МСМ, анализ проводился как для всех образцов, так и отдельно для граждан РФ и иностранных граждан.

Показатель р-дистанции для образцов суб-субтипа А6 статистически достоверно увеличивался в период с 2004 по 2025 гг. ($p < 0,001$): среди образцов, собранных в 2004–2015 гг. (n=25), р-дистанция составила 0,044 (0,011–0,099), для образцов 2016–2020 гг. (n=71) – 0,047 (0,001–0,076), а для образцов 2021–2025 гг. (n=156) – 0,054 (0–0,093). Рост р-дистанции в период 2021–2025 гг. был связан с иностранными гражданами: р-дистанция среди образцов, полученных от мигрантов

Таблица 2
Результаты кластерного анализа, проведенного с помощью программы ClusterPicker 1.2.3

Группа образцов	Всего образцов	Образцов внутри кластеров	Общее число кластеров	Тип кластеров			
				Несмешанные	смешанные по времени	смешанные по гражданству	смешанные по обоим признакам
Коллекции по времени забора образца							
2004–2015	108	25 (23,15%)	16	6	9	-	1
2016–2020	160	68 (42,50%)	33	16	12	-	5
2021–2025	294	114 (38,78%)	44	30	6	3	5
Генетический вариант ВИЧ-1							
Все варианты	562	207 (36,83%)	72	51	13	3	5
A6	252	97 (38,49%)	29	20	5	1	3
B	202	71 (35,15%)	29	19	8	-	2
CRF63_02A6	21	8 (38,09%)	2	1	-	1	-
URF_AG	30	16 (53,33%)	5	5	-	-	-
C	4	2 (50%)	1	1	-	-	-
CRF18_cpx	4	3 (75%)	1	1	-	-	-
CRF19_cpx	6	2 (33,33%)	1	1	-	-	-
CRF20_BG	6	2 (33,33%)	1	1	-	-	-
CRF56_cpx	7	2 (28,57%)	1	1	-	-	-
BG-рекомб-ты	22	2 (9,09%)	1	1	-	-	-
BF1-рекомб-ты	2	2 (100%)	1	-	-	1	-

(n=104), составила 0,058 (0–0,095) по сравнению с гражданами РФ (n=52) – 0,046 (0,001–0,078), что также было статистически значимо (p<0,001).

Для вирусов субтипа В, собранных в 2004–2015 гг. (n=81), 2016–2020 гг. (n=75) и 2021–2025 гг. (n=46), р-дистанция составила 0,05 (0,006–0,108), 0,064 (0–0,097) и 0,072 (0,001–0,101). Как и в случае суб-субтипа А6, гражданство ЛЖВ оказывало влияние на показатель р-дистанции. Среди образцов от иностранных граждан коллекции 2021–2025 гг. (n=30) этот показатель составил 0,071 (0,001–0,1), в то время как среди всех образцов от граждан РФ (n=171) и от граждан РФ коллекции 2021–2025 гг. (n=16) р-дистанция оказалась 0,060 (0–0,108) и 0,057 (0,002–0,079), соответственно. Все полученные различия были статистически значимы (p<0,001).

Анализ молекулярных кластеров

Было сформировано, в общей сложности, 72 молекулярных кластера, образованные 207/562 (36,83%) всех образцов (табл. 2). Основное количество кластеров (42/72, 58,33%) было сформировано 2 образцами, 3 образцами были сформированы 14 кластеров, 4 образцами – 8 кластеров, 5 образцами – 4 кластера, 6 образцами (CRF63_02A6) – 1 кластер и 7 образцами (суб-субтип А6) – 2 кластера. Только один кластер был сформирован 9 образцами суб-субтипа А6.

В основном формировались «несмешанные» кластеры, т.е. кластеры, сформированные образцами, полученными в один временной промежуток только от граждан РФ или только от иностранных граждан.

Чаще всего кластеры образовывали образцы суб-субтипа А6 (29 кластеров, 97/252, 38,49% образцов этого генетического варианта) и субтипа В (29 кластеров, 71/202, 35,15% образцов).

Наибольший интерес представляли 3 типа кластеров: «смешанные по времени» кластеры, сформированные образцами из разных коллекций по времени забора образца (2004–2015, 2016–2020 или 2021–2025 гг.), «смешанные по гражданству»,

образованные образцами, полученными от гражданина РФ и мигранта, а также смешанные по обоим указанным признакам.

К смешанным только по времени относились 13 кластеров, из которых 8 было образовано вирусами субтипа В, а 5 – образцами ВИЧ-1 суб-субтипа А6. Еще 2 и 3 кластера, смешанные по времени и гражданству ЛЖВ, были сформированы образцами субтипа В и суб-субтипа А6, соответственно.

В 8 смешанных только по времени кластерах субтипа В попали 20/202 (9,9%) образцов. Еще 2 смешанных по времени кластера, образованные вирусами субтипа В, полученными от ЛЖВ из Москвы в 2016 г. и ПФО в 2019 г., включали также по одному образцу, полученному в 2023 г. от граждан Кыргызстана и Таджикистана, соответственно. В общей сложности 24/202 (11,88%) геномов субтипа В формировали кластеры, включающие образцы, собранные в разные временные промежутки, в том числе 2 кластера, смешанных и по гражданству ЛЖВ.

В свою очередь, 5 смешанных по времени кластеров суб-субтипа А6 были сформированы только 15/252 (5,95%) образцами. Однако был выявлен один смешанный по гражданству кластер, сформированный образцами, полученными от жителя Челябинска в 2022 г. и гражданина Таджикистана – в 2024 г. Кроме этого, было выявлено 3 кластера, смешанных по обоим признакам. Один был сформирован 6 образцами, полученными в 2023–2024 гг. от проживающих в Москве граждан Кыргызстана, Таджикистана и Узбекистана, и одним образцом, полученным в 2019 г. от жителя Москвы. Другой кластер был сформирован тремя образцами, полученными от жителей Краснодара (ЮФО) в 2015 (n=1) и 2017 (n=2) гг., а также образцом, полученным в Москве от гражданина Кыргызстана в 2024 г. Наконец, один кластер был сформирован образцом 2018 года от жителя Москвы и образцом, полученным в 2021 г. от проживающего там же гражданина Узбекистана. Таким образом, кластеры, смешанные либо по времени, либо по обоим признакам, включали 28/252 (11,11%) образцов суб-субтипа А6.

Отдельного внимания заслуживают кластеры, образованные вирусами AG-рекомбинантов. Большой кластер CRF63_02A6, включающий 5 образцов, полученных в 2023–2024 гг. от мигрантов, проживающих в Москве, также содержал один образец от ЛЖВ гражданина РФ из СФО. Ни один из кластеров, образованных уникальными AG-рекомбинантами, не относился к смешанным по времени или по гражданству ЛЖВ: все были сформированы образцами от иностранных граждан стран Центральной Азии (n=15) и Армении (n=1), полученных в период 2021–2025 гг. на территории Москвы.

Наконец, единственный кластер BF1-рекомбинанта был образован образцом, полученным в 2023 г. от жителя ПФО и образцом, полученным в 2024 г. от гражданина Узбекистана, проживающего в Москве.

Обсуждение

С середины 1990-х годов основной уязвимой группой ЛЖВ в России были потребители инъекционных наркотиков (ПИН), что было связано как с ростом потребления наркотических средств в России в конце прошлого века, так и с легкостью инфицирования человека через внутривенные инъекции: от максимальной вероятности в 95 % до 1 случая из 150 рискованных инъекций [12]. В настоящее время основной уязвимой группой ЛЖВ в России являются лица, заразившиеся в результате гетеросексуальных контактов. Так, на конец 2023 года более 77 % новых случаев ВИЧ-инфекции стали следствием гетеросексуальных контактов⁶. Между тем, вероятность инфицирования вследствие пассивного анального полового акта, практикуемого МСМ, близка к этому показателю для ПИН (от 1 из 20 до 1 из 300 случаев), в то время, как вероятность инфицирования ВИЧ-1 в результате пассивного гетеросексуального контакта составляет от 1 из 200 до 1 из 2000 случаев [12]. Это, в частности, объясняет причину доминирования МСМ среди других уязвимых групп ЛЖВ по всему миру⁷.

В своем исследовании мы проанализировали генетические варианты ВИЧ-1, циркулирующие среди МСМ в России в 2004–2025 гг. Распределение числа исследованных сиквенсов по годам забора образца с вирусом от ЛЖВ было неравномерным, что является следствием недообследованности уязвимой группы МСМ в России как в прошлые годы, так и в настоящее время. Стигматизация МСМ в стране приводит к сокрытию истинных обстоятельств инфицирования ВИЧ-1 и избеганию скрининга на ВИЧ-инфекцию, как такового.

Значительным ограничением нашего исследования является то, что основное количество (более 66 %) образцов было получено от ЛЖВ из г. Москвы и ЦФО, что несомненно повлияло на результаты анализа генетических вариантов. В частности, лишь 14 (2,49 %) образцов ВИЧ-1 были получены от ЛЖВ из СФО, где высока доля CRF63_02A6 в эпидемии ВИЧ-инфекции [4; 5; 13]. Небольшое число образцов из СФО могло стать причиной низкой частоты встречаемости (3,74 %) CRF63_02A6 в исследуемой коллекции.

Нами был выявлен значительный вклад миграции в генетическое разнообразие ВИЧ-1 среди МСМ в период 2021–2025 гг. В частности, кубинские варианты ВИЧ-1 (CRF18/19/20/24)

были выявлены в образцах от граждан Кубы, инфекция ВИЧ-1 CRF56_srx – среди граждан стран Центральной Азии и Нигерии. Кроме этого, подавляющее число инфекций уникальными AG-рекомбинантными формами ВИЧ-1 (27/30, 90 %) было связано с гражданами стран Центральной Азии, что неудивительно, так как именно этот регион является вероятной «колыбелью», как циркулирующего в России CRF63_02A6, так и новых AG-рекомбинантных форм [3; 5].

Выявленные нами различия в генетическом разнообразии ВИЧ-1 в образцах, полученных из ЦФО, СЗФО и ЮФО могут быть объяснены не столько географическими, сколько временными особенностями формирования коллекции: если в коллекции из СЗФО доминировали образцы, собранные в период 2004–2015 гг. (87,50 %), а из ЮФО – образцы 2016–2020 гг. (71,01 %), то в коллекции из ЦФО на долю образцов 2004–2020 гг. приходилось только 31,54 % (117/371) проб. Кроме того, значительная доля образцов от иностранных граждан в коллекции из ЦФО (218/371, 58,76 %) оказала свое влияние на различия в генетическом разнообразии ВИЧ-1 в этом регионе по сравнению с СЗФО и ЮФО.

Более того, иностранные граждане оказывают влияние не только на генетическое разнообразие ВИЧ-1 в целом, но даже на степень гетерогенности относительно единого вирусного суб-субтипа А6: если между вирусами от граждан РФ показатель общей р-дистанции в период 2004–2025 гг. находился в пределах 0,044–0,047, то в образцах от мигрантов, собранных лишь в 2021–2025 гг. он составил 0,058. Аналогичный эффект миграции был обнаружен и для субтипа В: был отмечен рост р-дистанции от 0,05 до 0,072 среди вирусов этого варианта с 2004 по 2025 гг. за счет ВИЧ-1 от иностранных граждан в 2021–2025 гг. (0,071).

Формирование молекулярных кластеров лишь 36,83 % исследуемых вирусов и присутствие в 58,33 % кластеров только двух образцов ВИЧ-1 говорит об отсутствии доминирования среди МСМ в России какого-то ограниченного набора вариантов вируса, циркулирующих и передающихся среди МСМ в течение длительного времени, что подтверждает ранее обозначенную тенденцию к размыванию границ уязвимой группы МСМ [7]. Это может быть объяснено тем, что некоторое количество МСМ в России практикуют потребление наркотиков или имеют сексуальных партнеров, общих с представителями других групп риска.

Несмотря на то, что суб-субтип А6 был основным вариантом вируса во всей исследуемой нами коллекции, доля образцов этого генетического варианта, образовавших молекулярные кластеры (38,49 %), была схожа с долей таких же образцов субтипа В (35,15 %). Также примерно равные доли образцов суб-субтипа А6 и субтипа В формировали кластеры, смешанные по времени или по времени и гражданству ЛЖВ: 11,11 % и 11,88 %, соответственно.

С одной стороны, это говорит о множественных проникновениях вируса суб-субтипа А6 в сообщество российских МСМ из других уязвимых групп. С другой стороны, это свидетельствует об активной передаче одних и тех же вариантов ВИЧ-1 субтипа В среди МСМ, на фоне случаев новых заносов вируса в уязвимую группу.

⁶ Референс-центр по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями. URL: <http://www.hivrusia.info>

⁷ 2024 global AIDS report – The Urgency of Now: AIDS at a Crossroads. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-2024>

Результаты кластерного анализа для 8 (38,09%) образцов CRF63_02A6 не позволяют сделать каких-либо достоверных выводов о тенденции распространения этого генетического варианта среди MSM в России, прежде всего из-за небольшой выборки образцов этого генетического варианта (n=21). Между тем, формирование 6/8 образцов этого вируса совместного кластера может свидетельствовать о циркуляции отдельного варианта среди MSM на территории Москвы и незначительности заносов новых вирусов CRF63 в уязвимую группу.

Кластерный анализ оказал значительную помощь в установлении генетической принадлежности вирусов уникальных АГ-рекомбинантных форм, подтверждая факт циркуляции этих вирусов преимущественно среди иностранных граждан стран Центральной Азии: 15/16 образцов, формировавших кластеры, были получены от граждан стран этого региона. Причем два кластера были сформированы 4 и 5 образцами, соответственно, что может свидетельствовать об эпидемиологической связи этих ЛЖВ между собой.

Закключение

Наша работа показывает важность исследования уязвимой группы MSM для эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России и выявляет вклад миграции в генетическое разнообразие вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в стране. Для эффективного противодействия распространению ВИЧ-1 среди MSM в России большое значение имеет профилактическая и просветительская работа среди этой уязвимой группы с привлечением общественных организаций и представителей иностранных диаспор, а также сотрудничество с подобными организациями в зарубежных странах.

Сведения об авторах

Лаповок Илья Андреевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции¹. E-mail: i_lapovok@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6328-1415
Кириченко Алина Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции¹. E-mail: kirichenko@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7116-0138
Шлыкова Анастасия Вениаминовна, научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии¹. E-mail: murzakova_a.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1390-8021
Киреев Дмитрий Евгеньевич, к.б.н., зав. лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции¹. E-mail: dmitkireev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7896-2379
Попова Анна Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом¹, доцент кафедры инфекционных болезней². E-mail: asya-med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9484-5917
Покровская Анастасия Вадимовна, д.м.н., старший научный сотрудник¹, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института³. E-mail: pokrovskaya@cmd.su. ORCID: 0000-0002-2677-0404
Амиров Рамиз Сафа оглы, врач клинической лабораторной диагностики клинично-диагностической лаборатории¹. E-mail: Amirov@cmd.su. ORCID: 0009-0004-3242-6142
Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор¹. E-mail: arimkin@cmd.su. ORCID: 0000-0001-8139-0247

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Автор для переписки: Лаповок Илья Андреевич. E-mail: i_lapovok@mail.ru

Для цитирования: Лаповок И.А., Кириченко А.А., Шлыкова А.В., Киреев Д.Е., Попова А.А., Покровская А.В., Амиров Р.С., Акимкин В.Г. Изменение генетического разнообразия ВИЧ-1 среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, проживающих в России в период 2004–2025 гг. Медицинский алфавит. 2025; (16): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-46-53>

Список литературы / References

- Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. Infect. Genet. Evol. 2016; 46: 150–8. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.10.018>.
- Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. Тер. архив 2017; 89 (11): 44–9. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891144-49>
- Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. Ter. archive 2017; 89 (11): 44–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891144-49>
- Лаповок И.А., Кириченко А.А., Шлыкова А.В. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2010–2019 гг. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2022; 12 (3): 31–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.31-40>
- Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 genetic variants circulating in Eastern Europe and Central Asia in 2010–2019. Epidemiol. infectious diseases. Actual. issues. 2022; 12 (3): 31–40. <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.31-40>
- Baryshev P., Bogachev V., Gashnikova N. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia. AIDS Res. Hum. Retroviruses 2014; 30(6): 592–7. <https://doi.org/10.1089/AID.2013.019>.
- Kostaki E.-G., Karamitros T., Bobkova M., et al. Spatiotemporal Characteristics of the HIV-1 CRF02_AG/CRF63_02A1 Epidemic in Russia and Central Asia. AIDS Res. Hum. Retroviruses 2018; 34(5): 415–20. <https://doi.org/10.1089/AID.2017.0233>.
- Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. AIDS Rev. 2013; 15(4):204–12. PMID: 24192601.
- Kazennova E., Lago V., Gromov K., et al. Genetic Variants of HIV Type 1 in Men Who Have Sex with Men in Russia. AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2017;33(10):1061–4. <https://doi.org/10.1089/AID.2017.0078>.
- Лаповок И.А., Кириченко А.А., Шлыкова А.В. и др. Анализ генетических вариантов ВИЧ-1 среди мужчин-мигрантов гомосексуальной ориентации, проживающих в Москве. Журнал инфектологии. 2023; 15 (2 S2): 71–2. EDN: <https://elibrary.ru/qtszlb>.
- Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., et al. Analysis of HIV-1 genetic variants among homosexual male migrants living in Moscow. Journal of Infectology. 2023; 15 (2 S2): 71–2. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qtszlb>.
- Murzakova A., Kireev D., Baryshev P., et al. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype G in the Russian Federation. Viruses. 2019; 11 (4): 348. <https://doi.org/10.3390/v11040348>.
- Tamura K., Stecher G., Peterson D., et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. Mol. Biol. Evol. 2013; 30 (12): 2725–9. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst1197>.
- Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Васильев А.В. и др. Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена pol и способы их разрешения. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010; 2(3): 42–48. УДК: 577.156+616.9.
- Kazennova E.V., Lapovok I.A., Vasiliev A.V., et al. Problems of HIV-1 subtyping based on pol gene analysis and methods for their resolution. HIV infection and immunosuppression. 2010; 2 (3): 42–48. (In Russ.). UDC: 577.156+616.9.
- Shaw G.M., Hunter E. HIV transmission. Review. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2 (11): a006965. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006965>.
- Лукьяненко Н.В., Киреев Д.Е., Лаповок И.А. и др. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Алтайском крае в 2022 г. // Якутский медицинский журнал. 2024; 4 (88): 80–84. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2024.88.19>
- Lukyanenko N. V., Kireev D. E., Lapovok I. A. and others. Analysis of the incidence of HIV infection in the Altai Territory in 2022 // Yakut Medical Journal. 2024; 4 (88): 80–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2024.88.19>

Статья поступила / Received 09.07.2025

Получена после рецензирования / Revised 14.07.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

About authors

Lapovok Ilya A., PhD Bio Sci, senior researcher at Laboratory of Diagnostics and Molecular Epidemiology of HIV Infection¹. E-mail: i_lapovok@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6328-1415
Kirichenko Alina A., PhD Med, senior researcher at Laboratory of Diagnostics and Molecular Epidemiology of HIV Infection¹. E-mail: kirichenko@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7116-0138
Shlykova Anastasia V., researcher at Laboratory of Diagnostics and Molecular Epidemiology of HIV Infection¹. E-mail: murzakova_a.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1390-8021
Kireev Dmitry E., PhD Bio Sci, head of the Laboratory of Diagnostics and Molecular Epidemiology of HIV Infection¹. E-mail: dmitkireev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7896-2379
Popova Anna A., PhD Med, senior researcher at Specialized Research Department for AIDS Prevention and Control¹, associate professor at Dept of Infectious Diseases². E-mail: asya-med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9484-5917
Pokrovskaya Anastasia V., DM Sci (habil.), senior researcher¹, professor at Dept of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Phthisiology of Medical Institute³. E-mail: pokrovskaya@cmd.su. ORCID: 0000-0002-2677-0404
Amirov Ramiz Safa, physician of clinical laboratory diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory¹. E-mail: Amirov@cmd.su. ORCID: 0009-0004-3242-6142
Akimkin Vasily G., RAS academician, DM Sci (habil.), professor, director¹. E-mail: arimkin@cmd.su. ORCID: 0000-0001-8139-0247

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: E-mail: i_lapovok@mail.ru

For citation: Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., Kireev D.E., Popova A.A., Pokrovskaya A.V., Amirov R.S., Akimkin V.G. Changes in HIV1 genetic diversity among men who have sex with men living in Russia in the period 2004–2025. Medical alphabet. 2025; (16): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-46-53>

Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов отделений диализа (обзор литературы)

А. В. Любимова, Е. Н. Колосовская, О. В. Дмитриева, В. С. Высоцкий, М. А. Молчановская

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о частоте развития инфекционных осложнений, их этиологии, факторах риска и профилактике у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ. Наиболее частым осложнением являются катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Их частота значительно варьирует в разных странах. Сложность в сопоставлении данных представляет расчет частоты инфекций с использованием разных знаменателей. Наиболее частыми возбудителями являются грамположительные микроорганизмы. При применении центральных венозных катетеров риск развития инфекционных осложнений выше, чем при использовании других типов сосудистого доступа. Меры профилактики включают в себя рекомендации по профилактике катетер-ассоциированных инфекций кровотока, также рассматривается эффективность санации носителей метициллин-резистентного стафилококка, применение противомикробных средств вокруг участка кожи постановки центрального венозного катетера, антимикробных заглушек, программ профилактики инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемодиализ, факторы риска развития инфекционных осложнений, профилактика инфекций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiology of healthcare associated infections in dialysis patients (literature review)

A. V. Liubimova, E. N. Kolosovskaya, O. V. Dmitrieva, V. S. Vysotskii, M. A. Molchanovskaya

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The article presents data on the incidence of infectious complications, their etiology, risk factors and prevention in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. The most frequent complication is catheter-associated bloodstream infections. Their incidence varies considerably from country to country. Calculating the frequency of infections using different denominators is a challenge in comparing data. Gram-positive microorganisms are the most frequent pathogens. Central venous catheters have a higher risk of infectious complications than other types of vascular access. Prophylaxis measures include recommendations for prevention of catheter-associated bloodstream infections, and the effectiveness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrier sanitation, antimicrobial agents around the central venous catheter skin site, antimicrobial locks, and infection prevention programs are also considered.

KEYWORDS: hemodialysis, risk factors for infectious complications, infection prevention.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Средняя продолжительность жизни больных, находящихся на программном гемодиализе, составляет более 10–15 лет, реже до 20 лет. В современном мире живут почти 4 миллиона человек на заместительной почечной терапии (ЗПТ), а гемодиализ (ГД) остается самой распространенной формой ЗПТ, на которую приходится примерно 69% всех ЗПТ и 89% всего диализа [1].

К началу 2021 года в РФ функционировало суммарно 747 отделений/центров ЗПТ, подавляющая часть которых являлась центрами экстракорпоральной ЗПТ. 699 отделений по своему статусу являлись отделением/центром диализа, в 136 – проводился перитонеальный диализ, трансплантация почки выполнялась в 44 центрах с разной степенью интенсивности [2]. По информации, поступившей в базу данных Регистра диализного общества (РДО), на 31.12.2020 г. в России ЗПТ получали 60547 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) 5 ст. [3].

Проведение ГД сопряжено с развитием ряда осложнений. Их можно разделить на ранние и поздние. Первые

связаны с процедурой ГД. Вторая группа осложнений является результатом течения хронической почечной недостаточности (ХПН). Особое место занимают осложнения инфекционного характера. Инфекционные осложнения напрямую связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью пациентов на ГД и являются одними из наиболее опасных для жизни пациентов, а также приносят существенный экономический ущерб [4]. Инфекционные заболевания являются второй ведущей причиной смерти среди пациентов ГД, и летальность от инфекционных заболеваний значительно выше у пациентов с диализом, чем у населения в целом. Инфекции, возникающие при проведении ГД, этиологически обусловлены как условно-патогенной микрофлорой, так и вирусами, в том числе, вирусами гепатита В, С и др. Среди инфекционных осложнений, вызванных условно-патогенной микрофлорой, выделяют инфекции места выхода катетера и туннельные инфекции, а также перитониты, связанные с перитонеальным диализом. Важно отметить, что инфекционные осложнения

ведут к дальнейшему ухудшению здоровья пациента за счет гематогенного распространения возбудителей, что приводит к эндокардиту, остеомиелиту, септическому артрит, эпидуральному абсцессу, септическому шоку и даже смерти [5]. Кроме того, пациенты, находящиеся на хроническом ГД, подвергаются более высокому риску заражения инфекциями, вызванными микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, и смерти в результате инфекции из-за необходимости лечения с использованием инвазивных устройств, частого воздействия антибиотиков и нарушения иммунитета [6].

Для снижения рисков возникновения инфекций необходимо уделять особое внимание скоординированным совместным усилиям с использованием многостороннего подхода. Профилактические меры, такие как гигиена рук, рациональное использование антибиотиков, иммунизация и минимизация использования центральных венозных катетеров (ЦВК), имеют решающее значение для сокращения инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью [7].

Частота развития инфекционных осложнений у пациентов с ХПН бактериальной этиологии

Количество научных исследований, в которых показана частота возникновения катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КА-ИКР) при проведении ГД, относительно не велико. При этом сложно сравнить данные, полученные в разных исследованиях, так как для расчета показателей разные авторы часто использовали различные знаменатели: катетеро-дни, пациенто-месяцы, сеансы гемодиализа (табл. 1).

Наиболее серьезными осложнениями при проведении ГД являются генерализованные формы – септицемия и бактериемия, которые чаще всего связаны с инфицированием сосудистого доступа. Бактериemia может возникать при нарушении целостности мембраны, высокой бактериальной контаминации диализата или загрязнении контура крови при репроцессинге диализаторов. Бактериemia может быть вторичной по отношению к локальной инфекции (легких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы).

По данным исследования частота бактериемии, связанная с сосудистым доступом, составляла 0,3 на 100 человеко-месяцев при использовании нативной артерио-

венозной фистулы, 0,7 на 100 пациентов-месяцев – артериовенозных трансплантатов, 4,6 на 100 пациентов-месяцев для ЦВК с манжетой и 7,3 на 100 пациентов-месяцев для не-манжетного ЦВК [18]. В исследовании показано, что ЦВК с манжетой, покрытой серебром, не имеют никаких преимуществ по сравнению с ЦВК с манжетой, не покрытой серебром. При изучении частоты КА-ИКР, вызванной Гр- микрофлорой было выявлено, что частота бактериемий зависела от типа катетера: при использовании нетуннелизованных ЦВК она составляла 4,77 на 1000 дней диализа, артериовенозных трансплантатов – 0,24, туннелизованных ЦВК – 0,21 и артериовенозных фистул – 0,11 [19]. При использовании фистулы в качестве эталона соотношение ИКР составляло 1,84 с артериовенозным трансплантатом ($P=0,29$), 4,85 с постоянным ЦВК ($P<0,001$) и 14,88 с временным катетером ($P<0,001$) [20]. В другом исследовании выполнено сравнение частоты возникновения инфекций в ситуации сравнения с артериовенозной фистулой, где RR составил 1,47 (95 % ДИ 0,36–5,96) для артериовенозных трансплантатов, 8,49 (95 % ДИ 3,03–23,78) манжетированных ЦВК и 9,87 (95 % ДИ, 3,46–28,20) для неманжетированных ЦВК [12].

Этиология инфекционных осложнений проведения ГД

Этиологические агенты, вызывающие инфекционные осложнения процедур ГД, представлены двумя группами возбудителей: вирусами и условно-патогенными микроорганизмами. Большинство представителей среди бактериальной микрофлоры – грамположительные бактерии. Бактериальные инфекции чаще всего этиологически связаны с грамположительной флорой кожи, особенно со стафилококками, при этом худший прогноз наблюдается при выявлении метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) [21].

По данным другого исследования, от пациентов на гемодиализе, страдающих инфекционной патологией, выделено 118 микроорганизмов, среди которых 99 (83,89 %) были грамположительными и 19 (16,1 %) – граммотрицательными. Среди грамположительных изолятов преобладали коагулазонегативные стафилококки (88, 74,57 %). Из граммотрицательных изолятов наиболее часто встречались как *Stenotrophomonas maltophilia*, так и *Escherichia coli*, по пять

Таблица 1
Частота КА-ИКР, сообщенная в публикациях

Год	Страна	Количество пациентов	Частота КА-ИКР	Источник
2015	Китай	865	7,74 на 1000 катетеро-дней	[8]
2013	США	16721 5984	ЦВК* 4,0 на 1000 катетеро-дней ГДК** 5,1 на 1000 катетеро-дней	[9]
2021	Палестина	НД***	1,5 на 100 пациенто-месяцев	[10]
2014	США	619	3,33 на 1000 сеансов ГД, 1,03 на 1000 пациенто-дней	[11]
2004	Канада	527	28,81 на 10000 сеансов ГД, 11,97 на 10000 катетеро-дней	[12]
2017	США	6005 центров ГД	0,64 на 100 пациенто-месяцев	[13]
2017	Канада	1131	0,57 на 100 катетеро-дней	[14]
2018	Сингапур	НД***	2,3 на 100 пациенто-месяцев	[15]
2019	Германия	281	6,8 на 100 пациенто-месяцев	[16]
2015	Иран	220	11,4/1000 катетер-дней и 15,1/1000 сеансов диализа	[17]

Примечание. *ЦВК – центральный венозный катетер, **ГДК – гемодиализный катетер, ***НД – нет данных.

(4,23 %) положительных культур. Среди последних двое были продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) (1,69 %) [10]. Добавочная смертность у пациентов инфекциями, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), вызванных *S. aureus*, составила по данным исследования 20,2 % ($P < 0,001$), при этом, длительность пребывания в больнице увеличилась на 12 дней, а стоимость лечения достигла 5978 долларов США [22].

Увеличивается количество штаммов, резистентных ко многим антибиотикам, особенно устойчивых к метициллину или ванкомицину (MRSA или VRSA), которые на сегодняшний день являются наиболее распространенными бактериями, вызывающими КА-ИКР [23]. В систематическом обзоре 2015 года, посвященном частоте колонизации VRE, представлены результаты 23 исследований (4842 пациентов из 100 центров диализа). Общая превалентность колонизации VRE составила 6,2 % (95 % ДИ 2,8 %–10,8 %), со значительной вариабельностью между центрами. Недавнее использование любого антибиотика (OR=3,62; 95 % ДИ 1,22–10,75), в частности ванкомицина (OR=5,15, 95 % ДИ 1,56–17,02), но также использование антибиотиков, отличных от ванкомицина (OR=2,92, 95 % ДИ 0,99–8,55) и недавняя госпитализация (OR=4,55, 95 % ДИ 1,93–10,74) значительно увеличивают вероятность VRE колонизации. У колонизированных пациентов был значительно более высокий риск инфекции, вызванной VRE (OR=21,62, 95 % ДИ 5,33–87,69), чем у не колонизированных пациентов [24].

Кишечная палочка и другие грамотрицательные бактерии занимают второе место в этиологической структуре инфекционных осложнений ГД. По данным исследования среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее частыми возбудителями КА-ИКР являются *Escherichia coli* (49,5 %), *Enterobacter spp.* (13,1 %), *Klebsiella spp.* (11,1 %), *Proteus mirabilis* (6,1 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (5,1 %) [19]. При этом *Enterobacteriaceae* ($n=84$) были чувствительны к гентамицину в 88 % случаях, к ципрофлоксацину в 81 %, к пиперациллин-тазобактаму в 91 % и меропенему в 100 % случаях. В исследовании в Пакистане за 7 месяцев 2014 года было получено 1400 образцов крови, из которых положительными оказались 46 проб (3,3 %). Превалентность микроорганизмов с широким спектром бета-лактамаз составила 37 %, устойчивыми к карбапенемам были 15 % изолятов, MRSA – 2 % [25].

В исследовании, проводимом в течение 3-х лет (544377 дней ГД) показано, что у 84 пациентов было выявлено 95 случаев бактериемии (0,175 на 1000 дней ГД), вызванных грамотрицательными бактериями. Причинами развития бактериемии было наличие ЦВК (16,8 %, $n=16$), инфицированные язвы (14,7 %, $n=14$), инфекции мочевого тракта (10,5 %, $n=10$), инфекции желчевыводящих путей (9,5 %, $n=9$) и интраабдоминальные источники инфицирования (9,5 %, $n=9$). При этом трехмесячная летальность составила 25,3 % ($n=24$) [19].

Определенное этиологическое значение имеют такие условно патогенные организмы как *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia*. Также пациенты на гемодиализе отличаются повышенным риском развития туберкулеза.

Факторы риска возникновения инфекционных осложнений у пациентов с ХПН бактериальной этиологии

Факторами риска развития инфекционного осложнения при проведении процедуры ГД являются: сосудистый доступ (преимущественно нетуннелизированные катетеры), длительность госпитализации, количество сеансов ГД.

Сосудистый доступ является основным фактором риска бактериемии, госпитализации и смертности среди пациентов, находящихся на ГД. Катетер-ассоциированная бактериемия является наиболее тяжелой инфекцией, связанной с ЦВК, и ее интенсивность линейно возрастает с продолжительностью использования катетера [6].

Тип сосудистого доступа существенно определяет возможность развития инфекционных осложнений. По сравнению с артериовенозными фистулами (АВФ) и артериовенозными трансплантатами (АВТ), ЦВК обычно определяют самый высокий риск смертности от всех причин, в том числе, инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено, в том числе, наличием микрофлоры на коже, колонизирующей катетеры. Вызванные таким образом случаи инфекции могут привести к госпитализации, потере доступа и смерти.

Все постоянные сосудистые катетеры заселяются микроорганизмами в течение 24 часов после введения; эти микроорганизмы размножаются с образованием биопленок и впоследствии могут попадать в кровоток. Использование надлежащей стерильной техники во время установки катетера и при каждом сеансе ГД имеют важное значение, так же, как и профилактическое местное применение антибиотиков и противомикробных фиксаторов катетера, снижают риск инфекционных осложнений (уровень доказательности от умеренного до высокого) [1].

Исследование, включавшее информацию из 6005 центров ГД в США, показало, что частота инфекционных осложнений различалась в зависимости от типа катетера. Общий показатель частоты составил 0,64 на 100 пациенто-месяцев, при этом – 2,16 при использовании ЦВК, 0,26 – АВФ и 0,39 – АВТ [1]. Риск развития инфекции был в восемь раз выше при использовании ЦВК, чем при использовании АВФ, и увеличивался при длительном использовании катетера.

Трансплантаты или АВФ являются предпочтительными сосудистыми доступами при хроническом ГД. Однако многие пациенты с терминальной почечной недостаточностью обращаются в медицинские учреждения, часто требуя срочного начала гемодиализа через временный сосудистый доступ.

В систематическом обзоре, посвященном эпидемиологической оценке преимуществ мест катетеризации было установлено, что катетеризация подключичной вены является предпочтительней, чем бедренной при кратковременной катетеризации, так как катетеризация бедренной вены связана с более высокими рисками колонизации катетера (14,18 % или 19/134 против 2,21 % или 3/136) ($n=270$, одно РКИ, RR=6,43, 95 % ДИ 1,95–21,21) и тромбоза (21,55 % или 25/116 против 1,87 % или 2/107) ($n=223$, одно РКИ, RR=11,53 95 % ДИ 2,80–47,52). Существенных различий между катетеризацией бедренных и внутренних яремных вен не обнаружено [26].

Эффективность нескольких коммерческих гемодиализных катетеров, покрытых антибактериальными агентами, была проверена в клинических испытаниях с катетер-ассоциированными инфекциями, вызванными такими бактериями,

как *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, с многообещающими результатами. Недавно были предложены новые биомедицинские материалы и инженерные методы, такие как микро/наноструктурирование поверхности и конъюгация антимикробных пептидов, ферментов, катионов металлов и гидрофильных полимеров (например, полиэтиленгликоля) на поверхности [27].

В ряде исследований выявлены дополнительные факторы риска инфекционных осложнений у пациентов, находящихся на ГД (табл. 2).

Профилактика возникновения инфекционных осложнений, вызванных условно-патогенной микрофлорой, у пациентов с ХПН бактериальной этиологии

На сегодняшний день разработаны следующие стратегии профилактики:

- Выявление носителей *S. aureus* у пациентов с ЦВК и их санация интраназальным мупироцином [33, 34].
- Уход за местом установки катетера со строгим соблюдением правил асептики и поддержании его в сухом состоянии. Максимальные меры предосторожности при стерильном вмешательстве: мытье рук, ношение маски, шапочки, стерильных перчаток и стерильного халата, а также накрытие пациента большими стерильными простынями при установке ЦВК.
- Использование антисептиков (1 % хлоргексидин-спирт или 10% повидон-йод).
- Использование ЦВК, обработанных противомикробными препаратами (хлоргексидином/сульфадиазином серебра или рифампицином, миконазолом). Однако, данная мера имеет скрытый риск экспрессии резистентных бактерий и высокую стоимость.
- Использование закрытой инфузионной системы.

Выявление носителей *S. aureus* у пациентов с ЦВК и их санация интраназальным мупироцином

В исследовании, проведенном Grothe C., было показано, что вероятность колонизации катетера для гемодиализа *S. aureus* была на 87 % ниже в группе пациентов, получавших мупироцин, чем в контрольной группе (OR=0,13 интервал 95 % ДИ 0,05–0,34, $p < 0,001$). Риск бактериемии был на 82 % ниже в группе, получивших мупироцин, чем в контрольной группе (OR=0,18, 95 % ДИ 0,08–0,42, $p < 0,001$) [31].

Санация носительства *S. aureus* с помощью мупироцина заметно снизила количество инфекций (снижение примерно на 50 %) и расходы на здравоохранение по сравнению с лечением инфекций, в случае их возникновения. Потенциальная годовая экономия средств Medicare (в долларах США 1996 г.) прогнозировалась на уровне 784000–1 117 000 долларов США на 1000 пациентов, находящихся на гемодиализе, в зависимости от того, какой протокол профилактики использовался. Мупироцин не нашел широкого применения в условиях ГД из-за опасений возникновения резистентности, хотя сообщения о резистентности к мупироцину в основном поступали при его длительном применении и у госпитализированных пациентов. Следует пересмотреть использование протоколов деколонизации *S. aureus* у катетер-зависимых пациентов, находящихся на ГД [35].

Таблица 2
Факторы риска инфекционных осложнений у пациентов, находящихся на ГД

Фактор риска	Источник
Пожилый возраст	[28]
Диабет	[8], [20]
Низкий сывороточный альбумин	[20]
Низкий уровень гемоглобина	[20]
Отсутствие приема пероральных препаратов для предотвращения тромбообразования в катетере	[8]
Плохая гигиена пациента	[12]
Длительное использование катетера	[28]
Загрязнение диализного раствора	[28]
Отсутствие посещений нефролога до диализа	[8]
Заранее установленный постоянный сосудистый доступ	[8]
Установка катетера с левой стороны	[8]
Большое количество постановок катетера	[8]
Наличие предыдущей ИКР	[12]
Местная инфекция	[12]
Нозальное носительство MRSA	[11], [29–32]

Применение антибиотиков или противомикробных агентов вокруг участка кожи постановки ЦВК: кожная мазь мупироцина [36], полиспорин (бацитрацин-полимиксин-грамидин) [37] и йод-повидон [38].

Мета-анализ показал, что местное применение противомикробных препаратов уменьшает как КА-ИКР (0,10 против 0,45 эпизода / 100 катетеро-дней), так и инфекцию в месте постановки катетера (0,06 против 0,41 эпизода / 100 катетеро-дней) [39]. В систематическом обзоре (10 исследований, 786 пациентов) было показано, что применение мупирациновой мази уменьшало риск бактериемии, связанной с катетером (OR=0,17, 95 % ДИ 0,07–0,43) и снижало риск развития инфекций, связанных с катетером и вызванных *S. aureus*. Риск развития катетер-ассоциированных бактериемий снижался при применении полиспорина (OR=0,40, 95 % ДИ 0,19–0,86) и мази повидон-йода (OR=0,10, 95 % ДИ 0,01–0,72) [40].

Местные противомикробные мази, наносимые на место выхода катетера, рекомендуются во время установки катетера и во время каждого сеанса ГД. Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют использовать мазь с тройным антибиотиком полиспорина (бацитрацин/грамидин/полимиксин В) или мазь с повидон-йодом, которые, как было показано, связаны со снижением на 75–93 % частоты КА-ИКР. Применение полиспориновой мази также было связано со значительным снижением смертности, а длительное наблюдение в течение 6 лет не было связано с изменением микробиологических изолятов с течением времени. Мупироцин также связан со снижением частоты инфекций кровотока на 85 %; однако есть сообщения о развитии устойчивых микробов при длительном рутинном использовании мупироцина [36].

Губчатые повязки, пропитанные хлоргексидином, признаны альтернативой мазям для профилактического использования при нетуннельных катетерах. Использование повязок, пропитанных хлоргексидином, было связано со снижением частоты инфекций кровотока на 70 %. Данные исследований, проведенных среди пациентов с катетерами, используемыми для гемодиализа, противоречивы. Исследование, сравнивающее губчатую повязку,

пропитанную хлоргексидином, с прозрачной повязкой на месте выхода катетера, не выявило различий в частоте инфекции кровотока. Напротив, в недавнем проекте по улучшению качества сообщалось о 50%-ном снижении частоты инфекций кровотока при использовании прозрачных повязок, пропитанных хлоргексидином (менялись еженедельно), по сравнению с контрольной группой, использующей сухие марлевые повязки и мазь с антибиотиком, наносимой на место выхода катетера (менялись три раза, еженедельно) [36].

Применение антимикробных заглушек

Мета-анализ, который включал 816 пациентов с ЦВК, показал, что использование антимикробных заглушек снижает риск бактериемии в 7,72 раза [41]. В систематический обзор, касающийся применению антимикробных заглушек для профилактики КА-ИКР, были включены одиннадцать исследований (924 пациента), в которых изучались заглушки на основе антибиотиков и 5 исследований (661 пациент) – заглушки не на основе антибиотиков. Было выявлено, что заглушки на основе антибиотиков значительно снижают КА-ИКР ($RR=0,44$, 95% ДИ 0,38–0,50). Эффективность была выше при использовании дополнительных профилактических мер для предотвращения первого эпизода инфекции, связанной с катетером. Частота удаления катетера была значительно снижена ($RR=0,35$, 95% ДИ 0,23–0,55) [42]. При сравнении гентамицин-цитрата по сравнению с гепарином частота ИКР снизилась на 73% (с 1,68 до 0,45 на 1000 катетеро-дней, $p=0,001$). Также наблюдалось снижение летальности (hazard ratio 0,36; 95% ДИ 0,22–0,58) и резистентности к гентамицину (с 0,40 до 0,22 на 1000 человеко-лет) [43]. В открытом рандомизированном исследовании замков для неманжетированных катетеров было проведено сравнение гентамицина / гепарина (группа А) и тауролидина / цитрата (группа В) в качестве растворов катетер-замков у 119 пациентов с хроническим гемодиализом, в качестве контрольной группы были 58 пациентов с гепариновым замком (группа С). Эпизоды бактериемии развивались у 6 и 8 пациентов в группах А и В соответственно, что значительно меньше, чем в группе С (20 пациентов). Длительность стояния катетера до бактериемии 90 дней составляла 82% для группы А и 78% для группы В, что значительно выше, чем в группе С (26%) [44]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании было выявлено 11 бактериемий в группе тауролидин-цитрат и 23 в группе гепарина (1,4 и 2,4 эпизода / 1000 пациентов-дней соответственно, $P=0,1$). Не было значительного преимущества тауролидин-цитрата в сравнении с гепарином в сроках до первой бактериемии (отношение рисков, 0,66, 95% ДИ, 0,2–1,6; $P=0,4$). Тауролидин-цитрат был связан с меньшим количеством инфекций, вызванных грамотрицательными организмами, чем гепарин (0,2 против 1,1 инфекции / 1000 пациентов-дней, $P=0,02$). Однако, для грамположительных организмов не было различий (1,1 против 1,2 инфекции / 1000 пациентов-дней, $P=0,8$). Наблюдалась повышенная потребность в тромболитической терапии в группе тауролидин-цитрата по сравнению с «гепариновой» группой (коэффициент риска 2,5, 95% ДИ, 1,3–5,2, $P=0,008$) [45].

В обзоре (49 исследований, 7020 пациентов) сравнивали гепарин 5000 ЕД/мл, антибиотические замки (антибиотики с тринатрийцитратом, этилендиаминтетрауксусной кислотой, гепарином 5000 ЕД/мл, низкие дозы гепарина или урокиназы) и этанольные замки. Было показано большая эффективность антибиотических замков в предотвращении катетер-ассоциированных осложнений инфекции кровотока [46].

Программы профилактики инфекций

Несмотря на то, что с 1970-х годов были созданы программы профилактики инфекций, у немногих центров диализа есть собственная программа, если диализ находится не в больнице. Эффективная программа профилактики инфекций требует инфраструктуры, которая обеспечивает профилактику инфекции в качестве первоочередной задачи, активного участия многодисциплинарной команды, наблюдения за результатами и процессами с обратной связью, обучения персонала и пациентов, последовательного использования доказательной практики. Программа должна быть интегрирована в существующую программу оценки качества и повышения эффективности. Обзор тематических исследований показывает, что с эффективной программой профилактики инфекции становится частью культуры, снижает риск заражения и повышает безопасность пациентов [47]. Применение антимикробных препаратов способствует появлению и распространению организмов с множественной лекарственной устойчивостью. Тридцать-сорок процентов пациентов с хроническим гемодиализом получают по меньшей мере одну дозу противомикробных препаратов в амбулаторных центрах в течение одного года. До 30% этих противомикробных препаратов назначаются ненадлежащим образом. Преобладающими причинами являются: неспособность дезэскалации к антимикробным препаратам более узкого спектра, несоблюдение определений инфекций, особенно инфекций кожи и мягких тканей. Проведение процедур, связанных с сосудистым доступом, не соответствуют рекомендациям. Ванкомицин, цефалоспорины третьего или четвертого поколения и цефазолин являются наиболее распространенными антибиотиками, которые назначаются ненадлежащим образом. Программы управления применением антибиотиков снижают как неадекватное противомикробное воздействие, так и связанные с этим расходы. Эффективные стратегии включают: обучение, соблюдение рекомендаций применения и формы выписки антибиотиков, терапию с дезэскалацией к антимикробным препаратам более узкого спектра, аудит и обратную связь. Должна быть определена группа специалистов, которые будут руководить программой применения антибиотиков. Административная и финансовая поддержка этой команды имеет важное значение. После реализации программы необходимы регулярный мониторинг соблюдения стратегий и выявление факторов, препятствующих их соблюдению. Эффективность программы также должна оцениваться через регулярные промежутки времени [48].

В исследовании, охватывающем 37 диализных центров США, было выявлено, что частота соблюдения руководства по постановке и уходу за катетером была высокой, за исключением полного укрывания пациента простыней во время катетеризации (79%) и использования мази в месте постановки катетера (3%). Ежедневная обработка кожи 0,5%

хлоргексидином и 70% спиртом проводилась в 67% случаях, регулярное использование антисептической мази в месте постановки катетера – в 3% случаях. Перед формированием фистулы обработка предплечья проводилась только в 61%. Постановке фистулы препятствовали предпочтения пациента (69%) и недостаток хирургических ресурсов (39%, $p=0,01$) [49].

В течение 4 месяцев два наблюдателя проводили аудит за деятельностью медицинского персонала в отделении диализа. Тридцать пять случайно распределенных периодов наблюдения продолжительностью 60 мин охватывали одну сессию гемодиализа. Наблюдатели оценили общее количество случаев, когда было необходимо применить стандартные меры предосторожности и количество случаев, когда они фактически были реализованы на практике. Доля случаев, когда перчатки были фактически использованы, составляла 18,7%. Мытье рук после контакта с пациентом проводилось только в 32,4% случаев и только в 3% – перед контактом [50].

Закключение

Риск развития инфекции у пациентов, находящихся на диализе, значительно выше, чем в общей популяции. Ведущими факторами риска развития инфекционных осложнений являются центральный венозный доступ, нетуннелизированные катетеры, длительность госпитализации, количество сеансов гемодиализа.

Стратегии по снижению риска заражения, связанного с доступом к диализу, остаются высоким клиническим приоритетом.

Список литературы / References

- Bello A.K., Okpechi I.G., Osman M.A., Cho Y.H., Htay H., Jha V., Wainstein M., Johnson D.W. Epidemiology of haemodialysis outcomes. [in English]. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Jun; 18 (6): 378–395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35194215; PMCID: PMC8862002.
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021, т. XXIII № 3. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34
- Gauthier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020. XIII message of the register of the Russian Transplant Society. Bulletin of transplantology and artificial organs. 2021, i.e. XXIII No. 3. [in Russ.]. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34.
- Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ. 2022; 24(4):2.
- Andrusev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for stage 5 chronic kidney disease in the Russian Federation 2016–2020. Brief report on data from the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis*. 2022; 24 (4): 2. [in Russ.].
- Abbasi S.H., Aftab R.A., Chuo S.S. Risk factors associated with nosocomial infections among end stage renal disease patients undergoing hemodialysis: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Jun 22; 15 (6): e0234376. DOI: 10.1371/journal.pone.0234376. PMID: 32569265; PMCID: PMC7307739.
- Lacson E. Jr., Lazarus J.M., Himmelfarb J., Ikizler T.A., Hakim R.M. Abdominal Fistula First with Catheters Last. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50(3): 379–395.
- Ponce D., Nitsch D., Ikizler T.A. Strategies to Prevent Infections in Dialysis Patients. *Semin Nephrol*. 2024 Jan 9; 151467. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2023.151467. Epub ahead of print. PMID: 38199826.
- Miduri J.K., Ranganath S. Prevention and Treatment of Multidrug-Resistant Organisms in End-Stage Renal Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 Jan; 26 (1): 51–60. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.09.003. PMID: 30876618
- Wang K., Wang P., Liang X., Lu X., Liu Z. Epidemiology of haemodialysis catheter complications: a survey of 865 dialysis patients from 14 haemodialysis centres in Henan province in China. *BMJ Open*. 2015 Nov 20; 5 (11): e007136. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007136. PMID: 26589425; PMCID: PMC4663418.
- Napalkov P., Felici D.M., Chu L.K., Jacobs J.R., Begelman S.M. Incidence of catheter-related complications in patients with central venous or hemodialysis catheters: a health care claims database analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Oct 16; 13:86. DOI: 10.1186/1471-2261-13-86. PMID: 24131509; PMCID: PMC4015481.
- AbuTaha S.A., Al-Kharaz T., Belkebir S., Abu Taha A., Zyouf S.H. Patterns of microbial resistance in bloodstream infections of hemodialysis patients: a cross-sectional study from Palestine. *Sci Rep*. 2022 Oct 26; 12 (1): 18003. DOI: 10.1038/s41598-022-21979-7. PMID: 36289278; PMCID: PMC9605991.
- Gnass M., Gielish C., Acosta-Gnass S. Incidence of nosocomial hemodialysis-associated bloodstream infections at a county teaching hospital. *Am J Infect Control*. 2014 Feb; 42 (2): 182–4. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.08.014. PMID: 24485373.
- Taylor G., Gravel D., Johnston L., Embil J., Holton D., Paton S. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program: Canadian Hospital Epidemiology Committee. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control*. 2004 May; 32 (3): 155–60. DOI: 10.1016/j.ajic.2003.05.007. PMID: 15153927.
- Nguyen D.B., Shugart A., Lines C., Shah A.B., Edwards J., Pollock D., Sievert D., Patel P.R. National Healthcare Safety Network (NHSN) Dialysis Event Surveillance Report for 2014. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul 7; 12 (7): 1139–1146. DOI: 10.2215/CJN.11411116. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28663227; PMCID: PMC5498356.
- Thompson S., Wiebe N., Klarenbach S., Pelletier R., Hemmelgarn B.R., Gill J.S., Manns B.J., Tonelli M. Alberta Kidney Disease Network. Catheter-related bloodstream infections in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017 Dec 8; 18 (1): 357. DOI: 10.1186/s12882-017-0773-5. PMID: 29221439; PMCID: PMC5723103.
- Yap H.Y., Pang S.C., Tan C.S., Tan Y.L., Goh N., Achudan S., Lee K.G., Tan R.Y., Choong L.H., Chang T.T. Catheter-related complications and survival among incident hemodialysis patients in Singapore. *J Vasc Access*. 2018 Nov; 19 (6): 602–608. DOI: 10.1177/1129729818765055. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29582680.
- Delistefani F., Wallbach M., Müller G.A., Koziolek M.J., Grupp C. Risk factors for catheter-related infections in patients receiving permanent dialysis catheter. *BMC Nephrol*. 2019 May 31; 20 (1): 199. DOI: 10.1186/s12882-019-1392-0. PMID: 31151433; PMCID: PMC6544915.
- Samani S., Saffari M., Charkhchian M., Khaki A. Incidence and risk factors of bloodstream catheter-related infections in hemodialysis patients. *Comparative Clinical Pathology*. 2015. T. 24. Pages 275–279.
- Dahlberg P. J., Agger W. A., Singer J. R., Yutuc W. R., Newcomer K. L., Schaper A., Rooney B. L. Subclavian hemodialysis catheter infections: a prospective, randomized trial of an attachable silver-impregnated cuff for prevention of catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995 Sep; 16 (9): 506–11. DOI: 10.1086/647169. PMID: 8537627.
- Eleanor C. Murray, Aleksandra Marek, Peter C. Thomson, John E. Coia, Gram-negative bacteraemia in haemodialysis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 30, Issue 7, July 2015, Pages 1202–1208. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv205>.
- Fysarakis M., Samonis G., Valachis A., Daphnis E., Karageorgopoulos D.E., Falagas M.E., Stylianou K., Kofteridis D.P. Incidence, clinical, microbiological features and outcome of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Int J Med Sci*. 2013 Sep 20; 10 (12): 1632–8. DOI: 10.1016/j.ijms.2013.07.10. PMID: 24151435; PMCID: PMC3804789.
- Lata C., Girard L., Parkins M., James M.T. Catheter-related bloodstream infection in end-stage kidney disease: a Canadian narrative review. *Can J Kidney Health Dis*. 2016 May 5; 3: 24. DOI: 10.1186/s40697-016-0115-8. PMID: 27152201; PMCID: PMC4857243.
- Su C.H., Chang S.C., Yan J.J., Tseng S.H., Chien L.J., Fang C.T. Excess mortality and long-term disability from healthcare-associated Staphylococcus aureus infections: a population-based matched cohort study. *PLoS One*. 2013 Aug 6; 8 (8): e71055. DOI: 10.1371/journal.pone.0071055. PMID: 23940689; PMCID: PMC3735502.
- Swartz R. D., Messana J. M., Boyer C. J., Lunde N. M., Weitzel W. F., Hartman T. L. Successful use of cuffed central venous hemodialysis catheters inserted percutaneously. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4:1719–1725.
- Zacharioudakis I. M., Zervou F. N., Ziakas P. D., Rice L. B., Mylonakis E. Vancomycin-resistant enterococci colonization among dialysis patients: a meta-analysis of prevalence, risk factors, and significance. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan; 65 (1): 88–97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.05.016. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25042816.
- Jamil B., Bokhari M. T., Saeed A., Mukhtar Bokhari M. Z., Hussain Z., Khalid T., Bukhari H., Imran M., Abbasi S. A. Bacteremia: Prevalence and antimicrobial resistance profiling in chronic kidney diseases and renal transplant patients. *J Pak Med Assoc*. 2016 Jun; 66 (6): 705–9. PMID: 27339573.
- Ge X., Cavallazzi R., Li C., Pan S. M., Wang Y. W., Wang F. L. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14; 2012 (3): CD004084. DOI: 10.1002/14651858.CD004084.pub3. PMID: 22419292; PMCID: PMC6516884.
- Balkci E., Yilmaz B., Tahmasebifar A., Baran E. T., Kara E. Surface modification strategies for hemodialysis catheters to prevent catheter-related infections: A review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021 Mar; 109 (3): 314–327. DOI: 10.1002/jbm.b.34701. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32864803.
- Garnacho-Montero J., Aldabó-Pallás T., Palomar-Martínez M., Vallés J., Almirante B., Garcés R., Grifl F., Pujol M., Arenas-Giménez C., Mesalles E., Escobedo-Ortega A., de Cuelto M., Ortiz-Leyba C. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2008 Dec; 34 (12): 2185–93. DOI: 10.1007/s00134-008-1204-7. Epub 2008 Jul 12. PMID: 18622599.
- Eells S. J., Kalantar-Zadeh K., Bolaris M. A., May L., Miller L. G. Body site Staphylococcus aureus colonization among maintenance hemodialysis patients. *Nephron*. 2015; 129 (2): 79–83. DOI: 10.1159/000369348. Epub 2015 Jan 22.
- Gebrselassie H. M., Lo Priore E., Marshall J. Effectiveness of methicillin-resistant Staphylococcus aureus decolonization in long-term haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2015 Nov; 91 (3): 250–6. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.08.015. Epub 2015 Aug 29.
- Grothe C., Taminato M., Belasco A., Sesso R., Barbosa D. Screening and treatment for Staphylococcus aureus in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2014 Dec. 15; 202. DOI: 10.1186/1471-2369-15-202.
- Frein von Rheinbaben S., Kabisch A., Engeßer J., Ahrendt S., Dabers T., Kohler C., Holtfreter S., Bräker B. M., Stracke S. Staphylococcus aureus colonization in hemodialysis patients: a prospective 25 months observational study. *BMC Nephrol*. 2019 May 6; 20 (1): 153. DOI: 10.1186/s12882-019-1332-z. PMID: 31060511; PMCID: PMC6503363.
- Liakopoulos V., Petinaki E., Efthimiadi G., Klapsa D., Giannopoulou M., Dovas S., et al. Clonal relatedness of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the haemodialysis unit of a single university centre in Greece. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2599–2603. doi: 10.1093/ndt/gfn186.
- Yu V. L., Goetz A., Wagener M., Smith P. B., Rihs J. D., Hanchett J., et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 1986; 315: 91–96.
- Fisher M., Golestaneh L., Allon M., Abreo K., Mokrzycki M. H. Prevention of Bloodstream Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan 7; 15 (1): 132–151. doi: 10.2215/CJN.06820619. Epub 2019 Dec 5. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Apr; 17 (4): 568–569. PMID: 31806658; PMCID: PMC6946076.
- Fisher M., Golestaneh L., Allon M., Abreo K., Mokrzycki M. H. Prevention of Bloodstream Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan 7; 15 (1): 132–151. DOI: 10.2215/CJN.06820619. Epub 2019 Dec 5. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Apr; 17 (4): 568–569. PMID: 31806658; PMCID: PMC6946076.
- Lok C. E., Stanley K. E., Hux J. E., Richardson R., Tobe S. W., Conly J. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 169–179.
- Fong I. W. Prevention of haemodialysis and peritoneal dialysis catheter related infection by topical povidone-iodine. *Postgrad Med J*. 1993; 69 (Suppl 3): S15–17.
- James M. T., Laupland K. B., Tonelli M., Manns B. J., Cullen B. F., Hemmelgarn B. R.; Alberta Kidney Disease Network. Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 24; 168 (21): 2333–9. DOI: 10.1001/archinte.168.21.2333. PMID: 19029498.
- McCann M., Moore Z. E. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010 Jan 20; (1): CD006894. DOI: 10.1002/14651858.CD006894.pub2.
- Jaffer V., Selby N. M., Taal M. W., Fluck R. J., McIntyre C. W. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51: 233–241.
- Yahav D., Rozen-Zvi B., Gafter-Gvili A., Leibovici L., Gafter U., Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 1; 47 (1): 83–93. DOI: 10.1086/588667.
- Moore C. L., Besarab A., Ajluni M., Sai V., Peterson E. L., Johnson L. E., Zervos M. J., Adams E., Yee J. Comparative effectiveness of two catheter locking solutions to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul; 9 (7): 1232–9. DOI: 10.2215/CJN.11291113. Epub 2014 Jun 26.
- Filiopoulos V., Hadjiyannakos D., Koutis I., Trompouki S., Michal T., Lazarou D., Vassopoulos D. Approaches to prolong the use of uncuffed hemodialysis catheters: results of a randomized trial. *Am J Nephrol*. 2011; 33 (3): 260–8. DOI: 10.1159/000324685. Epub 2011 Mar 2.

45. Solomon L.R., Cheesbrough J.S., Ebah L., Al-Sayed T., Heap M., Millband N., Waterhouse D., Mitra S., Curry A., Saxena R., Bhat R., Schulz M., Diggle P. A randomized double-blind controlled trial of tauridione-citrate catheter locks for the prevention of bacteraemia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jun; 55 (6): 1060–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.11.025. Epub 2010 Mar 6. PMID: 20207458.
46. Sheng K.X., Zhang P., Li J.W., Cheng J., He Y.C., Böhlke M., Chen J.H. Comparative efficacy and safety of lock solutions for the prevention of catheter-related complications including infectious and bleeding events in adult haemodialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 May; 26 (5): 545–552. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.12.003. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31857208.
47. Hess S., Bren V. Essential components of an infection prevention program for outpatient hemodialysis centers. *Semin Dial*. 2013 Jul-Aug; 26 (4): 384–98. DOI: 10.1111/sdi.12102. Epub 2013 Jun 28.
48. D'Agata E.M. Antimicrobial use and stewardship programs among dialysis centers. *Semin Dial*. 2013 Jul-Aug; 26 (4): 457–64. DOI: 10.1111/sdi.12090. Epub 2013 Apr 22.
49. Trépanier P., Quach C., Gonzales M., Fortin E., Kaouache M., Desmeules S., Rocher I., Ngenda-Muadi M., Frenette C., Tremblay C. Quebec Healthcare-Associated Infections Surveillance Program Hemodialysis Group. Survey of infection control practices in hemodialysis units: preventing vascular access-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jul; 35 (7): 833–8. DOI: 10.1086/676862. Epub 2014 May 8.
50. Arenas Jiménez M.D., Sánchez-Payá J., Gonzales C., Rivera F., Antolin A. Audit on the degree of application of universal precautions in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Apr; 14 (4): 1001–3.

Статья поступила / Received 10.05.2025
Получена после рецензирования / Revised 01.06.2025
Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Любимова Анна Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. E-mail: lubimova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2275-9475

Колосовская Елена Николаевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. E-mail: kolosovskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6667-2377

Дмитриева Ольга Валерьевна, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. E-mail: dmitrolmed@mail.ru. ORCID: 0009-0001-3371-0872

Высоцкий Владимир Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. E-mail: Vladimir.Vysotskii@szgmu.ru. ORCID: 0009-0005-1891-3312

Молчановская Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. E-mail: M. Molchanovskaya@szgmu.ru. ORCID: 0000-0002-3938-7308

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Дмитриева Ольга Валерьевна. E-mail: dmitrolmed@mail.ru

About authors

Lyubimova Anna V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection. E-mail: lubimova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2275-9475

Kolosovskaya Elena N., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection. E-mail: kolosovskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6667-2377

Dmitrieva Olga V., postgraduate student at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection. E-mail: dmitrolmed@mail.ru. ORCID: 0009-0001-3371-0872

Vysotsky Vladimir S., PhD Med, associate professor at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection. E-mail: Vladimir.Vysotskii@szgmu.ru. ORCID: 0009-0005-1891-3312

Molchanovskaya Maria A., PhD Med, associate professor at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection. E-mail: M. Molchanovskaya@szgmu.ru. ORCID: 0000-0002-3938-7308

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Dmitrieva Olga V. E-mail: dmitrolmed@mail.ru

Для цитирования: Любимова А.В., Колосовская Е.Н., Дмитриева О.В., Высоцкий В.С., Молчановская М.А. Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов отделений диализа (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2025; (16): 54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-54-60>

For citation: Liubimova A.V., Kolosovskaya E.N., Dmitrieva O.V., Vysotskii V.S., Molchanovskaya M.A. Epidemiology of healthcare associated infections in dialysis patients (literature review). *Medical alphabet*. 2025; (16): 54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-54-60>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-16-60-63

Выявление активизации эпидемического процесса внутрибольничных гнойно-септических инфекций по результатам сравнения текущего уровня заболеваемости с ординаром

А.Г. Кудрявцева¹, М.Ю. Девятков², В.И. Сергеев²

¹ ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России, г. Пермь, Россия

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. На примере кардиохирургического стационара изучить возможность выявления активизации эпидемического процесса гнойно-септических инфекций (ГСИ) по результатам сравнения текущего уровня заболеваемости с ординаром.

Материалы и методы. Случаи ГСИ у оперированных взрослых пациентов кардиохирургического стационара выявляли активно на основе экспертизы историй болезни с использованием стандартных определений случаев. Контрольным (ординарным) уровнем считали заболеваемость, не превышающую верхнюю границу медианы месячных показателей за 2018–2022 гг. С ординаром сравнивали текущую месячную заболеваемость в 2023 г.

Результаты. Среднемесячный медианный показатель заболеваемости ГСИ взрослых пациентов кардиохирургического стационара за 2018–2022 гг. составил 16,1, верхняя доверительная граница медианы – 23,2 на 1000 оперированных больных. В анализируемом 2023 г. превышение фактической заболеваемости ГСИ над ординаром было обнаружено в июле. Рост заболеваемости произошел за счет увеличения количества случаев инфекции области хирургического вмешательства вследствие нарушения стандартной процедуры перевязки операционной раны оперированных пациентов.

Заключение. Выявление активизации эпидемического процесса внутрибольничных ГСИ в ходе оперативного слежения возможно по результатам сравнения текущего уровня заболеваемости с ординаром, рассчитанным на основе медианы месячных показателей предшествующего многолетнего периода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиохирургический стационар, гнойно-септические инфекции, ординарный уровень заболеваемости, оперативная оценка текущей заболеваемости

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Identification of the activation of the epidemic process of nosocomial purulent-septic infections based on the results of comparing the current incidence rate with the ordinary

L. G. Kudryavtseva¹, M. Yu. Devyatkov², V. I. Sergevnik²

¹ Federal Centre for Cardiovascular Surgery n.a. S. G. Sukhanov, Perm, Russia

² Perm State Medical University n.a. Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Using the example of a cardiac surgical hospital, to study the possibility of detecting the activation of the epidemic process of purulent septic infections (GSI) based on the results of comparing the current incidence rate with the ordinary.

Materials and methods. Cases of GSI in operated adult patients of a cardiac surgery hospital were actively identified based on examination of medical histories using standard case definitions. The control (ordinary) level was considered to be the incidence rate not exceeding the upper limit of the median monthly indicators for 2018–2022. The current monthly incidence in 2023 was compared with the resident.

Results. The average monthly median incidence of GSI in adult patients of a cardiac surgical hospital for 2018–2022 was 16,1, the upper confidence limit of the median was 23,2 per 1000 operated patients. In the analyzed 2023, the excess of the actual incidence of GSI over the ordinary was detected in July. The increase in morbidity occurred due to an increase in the number of cases of infection of the surgical intervention area due to a violation of the standard procedure for dressing the surgical wound of operated patients.

Conclusion. The identification of the activation of the epidemic process of nosocomial GSI during operational monitoring is possible based on the results of comparing the current incidence rate with the ordinary, calculated on the basis of the median monthly indicators of the previous multi-year period.

KEY WORDS: cardiac surgery hospital, purulent septic infections, ordinary morbidity rate, operational assessment of current morbidity

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В 1990 г. Б. Л. Черкасский сформулировал учение о предпосылках и предвестниках осложнения эпидемиологической ситуации, что явилось основой для рационализации предэпидемической диагностики как одного из направлений эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями [1, 2]. Определено, что понятие «осложнение эпидемиологической ситуации» означает «появление случаев заболевания данной инфекцией в местности, где она ранее в течение длительного времени не регистрировалась, либо увеличение числа случаев заболевания по сравнению со среднескользящим контрольным уровнем». Из этого следует, что своевременное выявление активизации эпидемического процесса возможно лишь по результатам динамической оценки текущей заболеваемости в сопоставлении со среднескользящими показателями, рассчитанными для изучаемой территории (учреждения) и принимаемыми в качестве контрольных (ординарных) [3, 4].

Предложено два варианта определения ординарного уровня заболеваемости. Первый предполагает расчет среднеарифметического показателя заболеваемости за ряд лет, второй – медианы показателей заболеваемости [5]. Считается, что применение медианы является предпочтительным, поскольку она может быть использована как в случае нормального распределения, так и при распределении показателей заболеваемости, отличном от нормального, что встречается значительно чаще [6].

Количество научных работ, в которых представлены результаты оценки текущего уровня заболеваемости в сравнении с ординарным, невелико, причем такие публикации, в основном, ориентированы на аэрозольные инфекции [7, 8, 9]. Что касается внутрибольничных гнойно-септических инфекций (ГСИ), то в научной литературе отсутствуют публикации по оценке интенсивности эпидемического процесса в сопоставлении с ординаром в условиях конкретной медицинской организации. Имеется лишь регламентирующий документ

по оценке текущей эпидемиологической ситуации – приказ МЗ РФ от 2023 г., обязывающий считать ростом заболеваемости ГСИ увеличение ее уровня за текущий месяц на 30% и более по сравнению со средним количеством случаев за предшествующие 6 месяцев [10]. Вместе с тем очевидно, что данные рекомендации не соответствуют принятому в эпидемиологии положению о том, что фоновой заболеваемостью для определения роста заболеваемости следует считать ее среднескользящий уровень.

Цель исследования: на примере кардиохирургического стационара изучить возможность выявления активизации эпидемического процесса ГСИ по результатам сравнения текущего уровня заболеваемости с ординаром.

Материалы и методы

Работа проведена в условиях стационара кардиохирургического профиля, где проводят операции на открытом и закрытом сердце, оперативные вмешательства на крупных сосудах, операции по поводу врожденных пороков сердца. Открытые операции сопровождаются стернотомией (разведением грудины) для получения доступа к коронарным сосудам, клапанам сердца и крупным сосудам и включают аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца и операции на крупных сосудах. Операции на сердце могут проводиться без стернотомии, при этом доступ к сердцу осуществляется путем разреза в межреберной области (минидоступ). На закрытом сердце проводят оперативные вмешательства, включающие стентирование коронарных артерий, имплантацию электрокардиостимулятора; операции по поводу устранения стеноза сонной артерии и др. Доступ к очагу поражения осуществляют инвазивным способом. Соотношение количества открытых и закрытых операций по годам и месяцам в целом стабильно и составляет в среднем 1:3.

Таблица
Заболееваемость гнойно-септическими инфекциями пациентов
кардиохирургического стационара в 2018–2022 гг.

Годы	Кол-во случаев	
	абс.	на 1000
2018	67	8,4
2019	78	14,5
2020	121	28,9
2021	96	19,7
2022	99	18,4

Операции осуществляют в специально выделенных операционных, после чего пациенты поступают в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), где могут находиться до суток и более в зависимости от клинического состояния. В дальнейшем пациенты переводятся в кардиохирургические отделения. После эндоваскулярных вмешательств в ряде случаев пациенты могут из операционной сразу переводиться в отделение, минуя ОАиР.

Случаи ГСИ взрослых пациентов кардиохирургического стационара (инфекция области хирургического вмешательства – ИОХВ, внутрибольничная пневмония – ВП, инфекция мочевыводящих путей – ИМП и инфекция кровотока – ИК) выявляли активно на основе экспертизы медицинских карт стационарных больных с использованием стандартных определений случаев [11]. Всего за 2018–2023 гг. было изучено 4632 истории болезни. Показатели заболеваемости ГСИ рассчитывали на 1000 пациентов. В случае микст-инфекции каждую клиническую форму учитывали отдельно.

Для расчета ординарного уровня заболеваемости был выбран пятилетний период – 2018–2022 гг. С ординаром сравнивали текущую (помесячную) заболеваемость, выявленную в 2023 г. Обычно, ординар предлагается определять для каждого месяца многолетнего периода. Однако такой вариант, по-видимому, следует рекомендовать для инфекций с выраженной сезонностью эпидемического процесса. Между тем для внутригодовой динамики эпидемического процесса ГСИ, как известно, сезонность не характерна [12, 13]. Поэтому мы сочли целесообразным рассчитать ординар на основе медианы

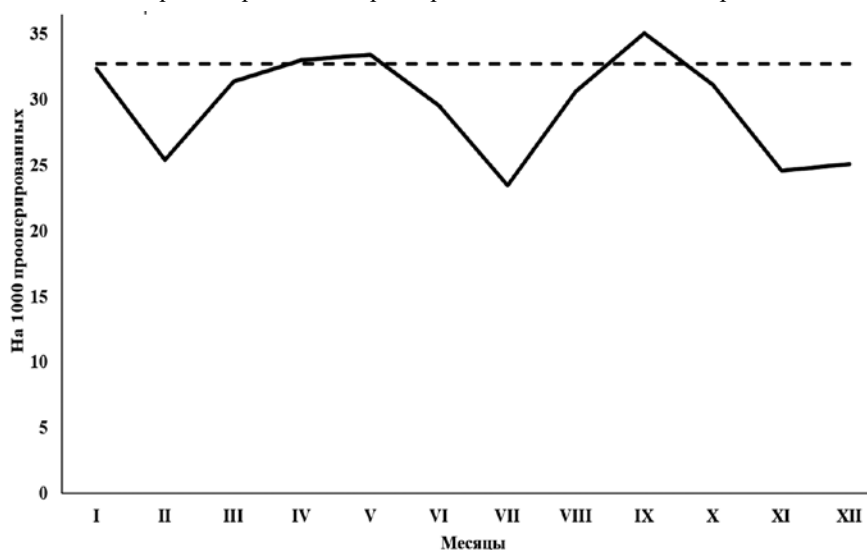


Рисунок 1. Внутригодовая динамика заболеваемости гнойно-септическими инфекциями за 2018–2022 гг. (в показателях на 1000 прооперированных). Пунктирная линия – верхний предел круглогодичной заболеваемости

месячных показателей за 2018–2022 гг. При этом в качестве ординарного уровня заболеваемости был принят уровень, не превышающий верхнюю доверительную границу медианы (ВДГМ). При этом ВДГМ рассчитывали в соответствии с рекомендациями [14, 15] по формуле

$$\text{ВДГМ} = 1 + n/2 + (z \times \sqrt{n/2}),$$

где n – объем выборки (12), z – критическое значение, равное 1,96 для 95 % ВДГМ.

Уровни заболеваемости выше ВДГМ расценивали как осложнение эпидемиологической ситуации, требующее проведения эпидемиологической диагностики.

Для создания базы данных и графической обработки результатов использовали программу MS Excel 2016. Статистическая обработка материалов проведена с помощью программы MedCalc® Statistical Software version 20.215 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023). Внутригодовую (помесячную) динамику эпидемического процесса ГСИ оценивали с учетом значения верхнего предела круглогодичной заболеваемости [16].

Результаты и обсуждение

При оценке многолетней динамики эпидемического процесса ГСИ взрослых пациентов кардиохирургического стационара установлено, что показатели заболеваемости по годам колебались от 8,4 до 28,9 на 1000 оперированных, составив в среднем за 2018–2022 гг. 18,0 на 1000 (таблица).

Изучение внутригодовой динамики эпидемического процесса ГСИ не выявило сезонных колебаний заболеваемости. В среднем за 5 лет месячные показатели интенсивности эпидемического процесса практически не превышали верхний предел круглогодичной заболеваемости (рис. 1).

Среднемесячный медианный показатель заболеваемости ГСИ пациентов кардиохирургического стационара за 2018–2022 гг. составил 16,1, ВДГМ – 23,2 на 1000 прооперированных. В анализируемом 2023 г. превышение фактической заболеваемости над ординаром было обнаружено в июле (рис. 2).

При анализе заболеваемости ГСИ в зависимости от вида оперативных вмешательств было установлено, что рост заболеваемости ГСИ в июле произошел за счет увеличения количества случаев инфекционных осложнений после операций на открытом сердце. Показатель заболеваемости ГСИ после открытых операций в июле 2023 г. составил 51,3 на 1000 оперированных, после закрытых операций – 2,4. При этом активизация эпидемического процесса ГСИ в июле было следствием увеличения количества больных ИОХВ. Так, количество ИОХВ увеличилось с 2-х в июне до 7 в июле, тогда как количество случаев ВП и ИК в июле по сравнению с июнем не изменилось, а случаи ИМП в эти два месяца не регистрировались.

Эпидемиологическое расследование причин увеличения количества случаев ИОХВ в июле выявило несоответствие стандартной процедуры

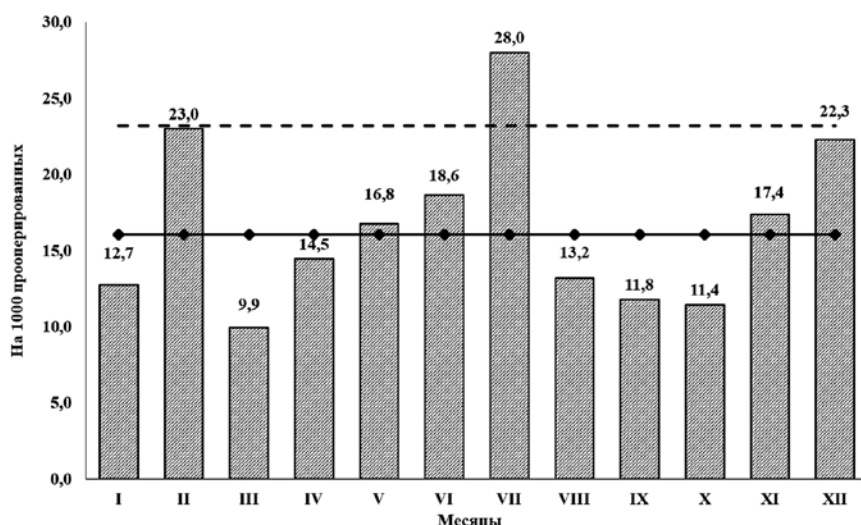


Рисунок 2. Заболеваемость ГСИ в 2023 г. в сравнении с ординарным уровнем заболеваемости (на 1000 пролеченных). Столбцы – заболеваемость ГСИ в 2023 г., линия с маркерами – медиана месячных показателей за 2018–2022 гг., штриховая линия – верхняя доверительная граница медианы

перевязки операционной раны в перевязочных кардиохирургических отделениях. В частности, имело место использование одного стерильного пинцета вместо двух, не соблюдалась последовательность обработки послеоперационной раны. Эти нарушения стали возможны в результате подмены основных перевязочных медицинских сестер на исполняющие обязанности и отсутствие на перевязках сердечно-сосудистых хирургов в связи с увеличением количества плановых отпусков в летний сезон.

Таким образом, выявление активизации эпидемического процесса внутрибольничных ГСИ в ходе оперативного слежения возможно по результатам сравнения текущего уровня заболеваемости с ординаром, рассчитанным на основе медианы месячных показателей предшествующего многолетнего периода.

Список литературы / References

- Черкасский Б.Л. Эпидемиологический диагноз. Л., Медицина. 1990. 208 с. Cherkassky B.L. Epidemiological diagnosis. L., Medicine. 1990. 208 p. (In Russ.).
- Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. М., Медицина. 2001. 560 с. Cherkassky B.L. Handbook of general epidemiology. M., Medicine. 2001. 560 p. (In Russ.).
- Сергеев В.И., Ключарева Н.М. Предэпидемическая диагностика заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями. Здоровье населения и среда обитания. 2018; 1 (298): 27–29. Sergeev V.I., Klyuchareva N.M. Pre-epidemic diagnosis of incidence of nosocomial purulent-septic infections. Public health and habitat. 2018; 1 (298): 27–29. (In Russ.).
- Симонова Е.Г., Сергеев В.И. Предэпидемическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезнями. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 31–37. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37. Simonova E.G., Sergeev V.I. Pre-epidemic diagnostics in the system of risk-oriented epidemiological surveillance of infectious diseases. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2018; 17 (5): 31–37. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37.
- Речкин В.И. Методика анализа многолетней динамики заболеваемости вирусными гепатитами / В.И. Речкин, А.И. Лебедев // Вирусные гепатиты А и В: сб. науч. тр. – Л., 1988. – С. 45–50. Rechkin V.I. Methodology for analyzing long-term dynamics of viral hepatitis morbidity / V.I. Rechkin, A.I. Lebedev // Viral hepatitis A and B: collection of scientific papers. L., 1988. P. 45–50. (In Russ.).
- ГОСТ Р 8.736–2011. Национальный стандарт Российской Федерации. Государственная система обеспечения единства измерений. Измерения прямые многократные. Методы обработки результатов измерений.

ГОСТ Р 8.736–2011. National standard of the Russian Federation. State system for ensuring the uniformity of measurements. Direct multiple measurements. Methods of processing measurement results. (In Russ.).

- Ботвинкин А.Д., Кравченко Н.А., Баянова Т.А. и др. Опыт расчета эпидемических порогов заболеваемости внебольничной пневмонией. Фундаментальная и клиническая медицина. 2022; 7 (2): 45–55. DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-45-55. Botvinkin A.D., Kravchenko N.A., Bayanova T.A. et al. Calculation of epidemic thresholds for incidence of community-acquired pneumonia. Fundamental and Clinical Medicine. 2022; 7 (2): 45–55. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-45-55.
- Карпова Л.С., Сомина А.А., Даниленко Д.М. и др. Оценка эффективности базовых линий и порогов интенсивности эпидемий по результатам традиционного надзора за гриппом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 4–13. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-4-13. Karpova L.S., Somina A.A., Danilenko D.M. et al. Evaluation of the Effectiveness of Baselines and Thresholds Intensity Epidemics. According to the Results of Traditional Surveillance for Influenza. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (3): 4–13. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-4-13.
- Vega T., Lozano J.E., Meerhoff T. et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2015; 9 (5): 234–246. DOI: 10.1111/irv.12330.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 апреля 2023 года N 172н «Об утверждении перечня индикаторов риска нарушения обязательных требований при осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора)». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 18, 2023 N 172n «On approval of the list of risk indicators of violation of mandatory requirements in the implementation of federal state sanitary and epidemiological control (supervision)». (In Russ.).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012.
- Садовников Е.Е., Поцелуев Н.Ю., Барбараш О.Л., Брусина Е.Б. Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в кардиохирургии. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023; 8 (4): 73–84. Sadovnikov E.E., Pospeluev N.Yu., Barbarash O.L., Brusina E.B. Epidemiological features of infections associated with medical care in cardiac surgery. Fundamental and Clinical Medicine. 2023; 8 (4): 73–84. (In Russ.).
- Бадамшина Г.Г., Зиятдинов В.Б. Анализ многолетней динамики заболеваемости родильниц инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Медицинский вестник Башкортостана. 2017. 12 (1): 5–8. Badamshina G.G., Ziatdinov V.B. Analysis of long-term dynamics of morbidity of women in labor with infections associated with the provision of medical care. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2017. 12 (1): 5–8. (In Russ.).
- Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Виноградов К.А. Интервальная оценка медианы и ее автоматизация. Врач и информационные технологии. 2013; 4: 40–49. Narkevich A.N., Narkevich A.A., Vinogradov K.A. Interval estimation of the median and its automation. 2013; 4: 40–49. (In Russ.).
- Altman D.G., Machin D., Bryant T.N., Gardner M.J. Statistics with confidence. Bristol: J.W. Arrowsmith Ltd, 2005. 240 p.
- Палышев И.П., Герасимов А.Н. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов. Теоретические проблемы эпидемиологии и иммунологии. Тезисы докладов конференции. Нальчик. 1986: 52–55. Paltyshev I.P., Gerasimov A.N. Methodology for determining the timing of the beginning and end of seasonal increases. Theoretical problems of epidemiology and immunology. Abstracts of conference reports. Nalchik. 1986: 52–55. (In Russ.).

Статья поступила / Received 13.04.2025

Получена после рецензирования / Revised 15.05.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Кудрявцева Лариса Геннадьевна, к.м.н., врач-эпидемиолог, зав. эпидемиологическим отделом¹. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2707-0768

Девятков Михаил Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии². E-mail: epidem2005@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8985-6822

Сергеев Виктор Иванович, д.м.н., проф. кафедры эпидемиологии². E-mail: viktor-sergeev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2729-2248

About authors:

Kudryavtseva Larisa G., PhD Med, epidemiologist, head of Epidemiological Dept¹. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2707-0768

Devyatkov Mikhail Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Epidemiology². E-mail: epidem2005@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8985-6822

Sergeev Viktor I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Epidemiology². E-mail: viktor-sergeev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2729-2248

¹ ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России, г. Пермь, Россия

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

Автор для переписки: Кудрявцева Лариса Геннадьевна. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru

¹ Federal Centre for Cardiovascular Surgery n.a. S.G. Sukhanov, Perm, Russia

² Perm State Medical University n.a. Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author: Kudryavtseva Larisa G. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru

Для цитирования: Кудрявцева Л.Г., Девятков М.Ю., Сергеев В.И. Выявление активизации эпидемического процесса внутрибольничных гнойно-септических инфекций по результатам сравнения текущего уровня заболеваемости с ординаром. Медицинский алфавит. 2025; (16): 60–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-60-63>

For citation: Kudryavtseva L.G., Devyatkov M. Yu., Sergeev V.I. Identification of the activation of the epidemic process of nosocomial purulent-septic infections based on the results of comparing the current incidence rate with the ordinary. Medical alphabet. 2025; (16): 60–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-60-63>

Аспекты иммунного ответа при инфекции, вызванной вирусом Западного Нила

А. А. Истин, О. Н. Красноруцкая, А. С. Безлепкин, В. И. Шевцова, Г. Г. Саломяхин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж, Россия

РЕЗЮМЕ

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – это зоонозная инфекция, вызванная вирусом Западного Нила (WNV), который относится к семейству Flaviviridae и роду Flavivirus. Вирус передаётся человеку через укусы инфицированных комаров, чаще всего из рода Culex. Актуальность данной инфекции остается на высоком уровне из-за распространения по миру и поражения центральной нервной системы. Также не разработаны методы специфической диагностики и лечения данного заболевания. Исследование иммунной системы может помочь в решении этих проблем. Иммунный ответ на вирус Лихорадки Западного Нила представляет собой сложное взаимодействие врождённых и адаптивных механизмов. В то время как иммунная система обычно эффективно контролирует инфекцию, в некоторых случаях чрезмерное воспаление или недостаточный иммунный ответ могут приводить к тяжёлым последствиям, включая поражение ЦНС. Понимание этих механизмов имеет ключевое значение для разработки вакцин и терапевтических подходов к лечению ЛЗН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лихорадка Западного Нила, иммунитет, клеточные механизмы, гуморальный ответ, цитокины, интерфероны.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aspects of the immune response in West Nile virus infection

A. A. Istin, O. N. Krasnorutskaya, A. S. Bezlepin, V. I. Shevtsova, G. G. Salomakhin

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko Voronezh, Russia

SUMMARY

West Nile fever (WNF) is a zoonotic infection caused by West Nile virus (WNV), which belongs to the family Flaviviridae and the genus Flavivirus. The virus is transmitted to humans through the bites of infected mosquitoes, most often from the genus Culex. The relevance of this infection remains at a high level due to its worldwide spread and damage to the central nervous system. Also, methods of specific diagnosis and treatment of this disease have not been developed. Research on the immune system can help solve these problems. The immune response to West Nile virus is a complex interaction of innate and adaptive mechanisms. While the immune system usually effectively controls infection, in some cases excessive inflammation or an insufficient immune response can lead to severe consequences, including damage to the central nervous system. Understanding these mechanisms is of key importance for the development of vaccines and therapeutic approaches to the treatment of WNF.

KEYWORDS: West Nile fever, immunity, cellular mechanisms, humoral response, cytokines, interferons

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вирус Западного Нила (ВЗН) – это одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к серокомплексу японского энцефалита, роду Flavivirus и семейству Flaviviridae [1]. Его жизненный цикл преимущественно включает птиц и комаров, в то время как люди, лошади и другие позвоночные считаются лишь случайными хозяевами [1].

Впервые вирус Западного Нила (ВЗН) был обнаружен в 1937 году в Уганде у женщины с недиагностированной лихорадкой. С тех пор он неоднократно вызывал вспышки относительно лёгких лихорадочных заболеваний в регионах Африки, Ближнего Востока, Азии и Австралии. [1, 2, 3]

Однако в 1990-х годах эпидемиология инфекции изменилась. Появились новые вспышки в Восточной Европе, и они характеризовались более высоким уровнем тяжёлых неврологических проявлений. В 1999 году ВЗН проник в Северную Америку, где стал причиной семи смертельных случаев в районе Нью-Йорка, а также значительного количества смертей птиц и лошадей. С тех пор он распространился на все 48 штатов Соединённых Штатов, а также на части Канады, Мексики, Карибского бассейна и Южной Америки. [3]

Риск развития тяжёлой инфекции, вызываемой вирусом Западного Нила (ВЗН), особенно высок у людей старшего

возраста и тех, кто страдает от ослабленного иммунитета [3]. В двух исследованиях было выявлено 20-кратное увеличение риска нейроинвазивных заболеваний и смертности у людей старше 50 лет [3].

Помимо возраста, существует несколько генетических факторов, которые могут сделать человека более уязвимым к инфекции ВЗН. Одним из таких факторов является дефицит хемокинового рецептора CCR 5. В исследованиях, где рассматривались люди с инфекцией ВЗН, была обнаружена более высокая частота (4,2 %) гомозигот CCR5Δ32 с утратой функции по сравнению с общей популяцией (1,0 %) [3].

Также существует мутация в гене, который кодирует изоформу 2'-5'-олигоденилатсинтетазы/L1 (OAC), что делает лабораторных мышей более восприимчивыми к ВЗН [18]. Кроме того, гипоморфный аллель человеческого ортолога OAS1 связан как с манифестной, так и с бессимптомной лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) [3]. Наконец, было выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) также могут быть связаны с ЛЗН. Эти полиморфизмы были обнаружены в генах, отвечающих за врожденный иммунный ответ, таких как IRF3 и Mx1, а также в эффекторных генах [3]. Таким образом, генетические вариации

в пути ответа на интерферон (ИФН), по-видимому, связаны с риском развития ЛЗН у людей.

Геном вируса Западного Нила (ВЗН) транслируется в один полипептид, который подвергается ко- и посттрансляционной модификации, образуя десять белков (рис. 1):

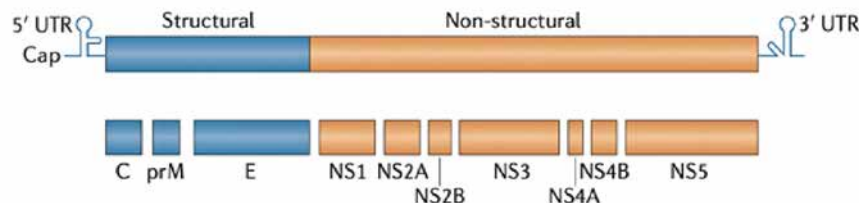


Рисунок 1. Белки генома ВЗН

1. Три структурных белка – капсид С, мембранный предшественник prM и оболочка Е – формируют вирион.
2. Семь неструктурных белков – NS 1, NS 2A, NS 2B, NS 3, NS 4A, 2K, NS 4B и NS 5 – участвуют в цикле репликации вируса, помогают ему «уклоняться» от врожденного иммунитета хозяина и влияют на патогенез ВЗН [3].
3. Пептид 2K – играет важную роль в перестройке цитоплазматических мембран и транспортировке белка NS 4A по пути Гольджи.

Восприимчивость к ВЗН значительно различается у разных видов хозяев [4, 5]. У большинства людей инфекция проходит бессимптомно или в легкой форме, проявляясь головной болью, слабостью и/или лихорадкой. Тем не менее, у небольшого процента пациентов, инфицированных ВЗН (менее 1%), развивается нейроинвазивное заболевание (менингит, энцефалит или острый вялый паралич). В таких случаях смертность составляет 10–30%. У 30–60% пациентов с клиническим развитием болезни могут возникнуть долгосрочные физические и нейрокогнитивные последствия, такие как астения, миалгии, потеря памяти или слуха, депрессия и двигательные нарушения.

Патогенез ЛЗН включает три основных этапа:

1. Первичная репликация в месте укусов комаров.
2. Репликация в лимфоузлах и проникновение в кровь.
3. Поражение эндотелия сосудов, оболочек и вещества мозга,

Чтобы противостоять ВЗН, организм использует несколько механизмов защиты: врожденный иммунитет на ранней стадии и адаптивный (гуморальный и клеточный) иммунитет на более поздних этапах.

Врожденный иммунный ответ

Последние исследования показали, что макрофаги играют важнейшую роль в борьбе с инфекцией, вызванной ВЗН. Эти клетки способны ограничить распространение вируса напрямую уничтожая вирус; увеличивая презентацию антигена для В- и Т-клеток; а также продуцируя провоспалительные или противовирусные цитокины и хемокины.

Защитная функция макрофагов подтверждается экспериментами на мышах, которые подтвердили, что при селективном истощении этих клеток заболевание обостряется [5].

В ответ на инфекцию, вызванную ВЗН, макрофаги активизируются, что приводит к выделению различных цитокинов, включая интерферон (ИФН) I типа, фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интер-

лейкин-8 (ИЛ-8) и другие. Некоторые из этих цитокинов обладают противовирусными свойствами и способны подавлять репликацию вируса, по крайней мере, в лабораторных условиях [5].

Однако, несмотря на свою защитную роль в запуске механизмов врожденного иммунитета, макрофаги также могут стать мишенями для ВЗН [5].

На основе функциональных и поверхностных маркеров можно выделить две субпопуляции дендритных клеток: плазматоцитоподобные (pDC) и миелоидные (mDC).

pDC не обладают способностью к фагоцитозу и менее эффективны в захвате и представлении антигенов Т-клеткам. Однако они продуцируют высокие уровни интерферона I типа в присутствии вирусов или бактерий, что делает их ключевыми участниками противовирусного иммунитета [5].

В pDC наблюдаются низкие уровни репликации ВЗН, но провоспалительные цитокины вырабатываются быстро и могут накапливаться до значительных уровней. Этот цитокиновый ответ зависит не от репликации вируса, а от эндосомального TLR 7 и может быть индуцирован РНК очищенных вирионов флавивируса [5, 6].

Моноцитарные дендритные клетки (mDC) распределены по всему организму и постоянно циркулируют в нем, что позволяет им переносить антигены из мест инфекции на периферии в лимфоидные ткани. Как антигенпрезентирующие клетки, они передают сигналы о наличии инфекции В- и Т-клеткам, способствуя быстрому развитию адаптивных иммунных реакций.

В отличие от пассивно функционирующих дендритных клеток (pDC), mDC легче заражаются вирусом Западного Нила и, как полагают, играют ключевую роль как в распространении вируса, так и в раннем включении иммунной системы. Например, ВЗН эффективно инфицирует mDC в лабораторных условиях, вызывая продукцию интерферона (ИФН) и провоспалительных цитокинов, которая может быть нарушена при старении [5, 6, 7].

Цитокины являются важными медиаторами воспалительных процессов, которые контролируют различные иммунные реакции в организме.

Цитокины представляют собой сигнальные белки, которые вырабатываются как иммунными, так и неиммунными клетками млекопитающих. Их активация и регуляция играют ключевую роль в раннем этапе репликации вируса Западного Нила (ВЗН) [6, 7]. Эти цитокины участвуют во всех механизмах защиты от ВЗН, но также могут способствовать иммунопосредованному повреждению мозговых тканей.

Среди множества цитокинов ключевыми в формировании иммунитета против ВЗН являются интерлейкины (ИЛ), хемокины и лиганды суперсемейства факторов некроза опухоли. Это подтверждается транскриптомным профилированием инфицированных ВЗН клеток и тканей с использованием ДНК-микрочипов или секвенирования РНК [6, 7].

Все больше доказательств свидетельствует о том, что иммунный ответ хозяина, опосредованный цитокинами, играет ключевую роль в лихорадке Западного Нила (ЛЗН) и их исходе.

Во-первых, клинические данные подтверждают, что различные цитокиновые профили, которые зависят от пола, состояния здоровья и полиморфизмов человека в иммунокодирующих генах, коррелируют с разными исходами инфекции. Это открывает путь к использованию родственных биомаркеров для прогнозирования тяжести заболевания ЛЗН в клинических условиях [5, 6, 7].

Во-вторых, применение цитокинов в качестве агонистов или блокирование их эффектов с помощью фармацевтических или генетических средств на моделях мышей продемонстрировало их способность значительно изменять фенотипы заболеваний, связанных с ВЗН. Таким образом, более глубокое понимание роли цитокинов в развитии воспалительных заболеваний нервной системы (ВЗН) может не только улучшить диагностику и прогнозирование, но и стать основой для разработки новых иммуномодулирующих методов лечения неврологических расстройств, вызванных ВЗН.

Интерлейкины (ИЛ) представляют собой белки, регулирующие рост, дифференцировку и активацию клеток в процессе противовирусной защиты. На данный момент были подробно изучены ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-22 и ИЛ-23, в то время как о роли остальных ИЛ в иммунном ответе на ВЗН известно гораздо меньше.

Хемокины – это специальные молекулы, которые играют ключевую роль в процессе движения клеток. Они взаимодействуют с рецепторами, связанными с G-белком, что способствует направленному перемещению клеток в ходе гомеостаза и воспаления. Эти белки делятся на четыре подсемейства: С-хемокины, СС-хемокины, СХС-хемокины и СХ3С-хемокины. Они различаются по количеству и расположению консервативных N-концевых остатков цистеина. [9, 10]

В ответ на инфекцию ВЗН на моделях млекопитающих были замечены изменения в экспрессии хемокинов и их рецепторов. Исследования, посвященные рецепторам хемокинов, таким как Ccr2, Ccr5, Ccr7, Cxcr2, Cxcr3, Cxcr4 и Cx3cr1, в моделях, инфицированных ВЗН, позволили понять, насколько важны хемокины в разные периоды и в разных органах. Однако следует отметить, что каждый из этих рецепторов может связываться с несколькими хемокинами, и на данный момент существует ограниченное количество информации о роли конкретных хемокинов в инфекции ВЗН, включая CCL2, CCL7 и CXCL10. Таким образом, чтобы понять точное значение различных хемокинов в процессе ЛЗН, необходимы дополнительные исследования. [9, 10, 11]

Гуморальный ответ

Интерфероны (ИФН) типа I играют ключевую роль в контроле репликации вируса Западного Нила (ВЗН) и защите от инфекции. Исследования, проведенные в 1950-х годах, продемонстрировали, что ИФН I типа обладает мощным противовирусным действием в отношении ВЗН.

Более поздние исследования подтвердили, что передача сигналов ИФН I типа необходима для защиты, контроля репликации вируса и ограничения его тропизма к тканям [11]. Мыши, лишенные способности вырабатывать ИФН- β , проявляют повышенную восприимчивость, сопровождающуюся неконтролируемой репликацией вируса как на периферии, так и в центральной нервной системе (ЦНС) [8, 9].

Помимо своей роли во врожденном иммунитете, передача сигналов ИФН I типа способствует ранней активации В-клеток формированию эффекторных ответов CD 8+ Т-клеток против ВЗН [9] и контролирует регуляторные ответы Т-клеток [9]. Хотя, по-видимому, ИФН I типа обладают более выраженной противовирусной активностью, в одном исследовании также было выявлено, что ИФН- λ , ИФН III типа, также участвует в борьбе с ВЗН *in vitro*. ИФН- λ , по-видимому, играет незначительную роль в предотвращении инфицирования клеток вирусоподобными частицами ВЗН (VLP), но, по-видимому, не способен эффективно ингибировать репликацию вируса [12].

В качестве защитного механизма ВЗН применяет различные стратегии, направленные на подавление сигналов, инициируемых интерферонами (ИФН) типов I и III. [12, 13, 14]

Было выявлено несколько механизмов, блокирующих ответы на ИФН I типа:

1. Ингибирование фосфорилирования Tyk2.
2. Лизосомальная и протеосомальная деградация IFNAR 1.
3. Перераспределение клеточного холестерина.
4. Активация развернутого белкового ответа.

NS 2A, NS 2B, NS 3, NS 4A и NS 4B, как предполагается, блокируют фосфорилирование STAT1 и STAT2, предотвращая их перемещение в ядро и последующую выработку ISG [12, 13, 14]. NS 5 также принимает участие в ингибировании фосфорилирования STAT1 и, возможно, дополнительно участвует в деградации STAT2 [8, 9].

Недавно было показано, что синтез вирусной некодирующей субгеномной РНК (sfRNA) подавляет передачу сигналов ИФН I типа, хотя механизм действия этого процесса остается не до конца ясным. ВЗН, по всей видимости, обладает мощным блокирующим действием на передачу сигналов ИФН- λ . Он препятствует индуцированному ИФН- λ фосфорилированию Tyk2, STAT1 и STAT2. Существует предположение, что это торможение может происходить на уровне рецепторов ИФН- λ , однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Лихорадка Западного Нила продолжает оставаться проблемой здравоохранения во всем мире. Изучение характеристик цитокинов является важным этапом в понимании общей регуляции иммунных реакций, вызванных вирусом Западного Нила (ВЗН).

Цитокины IL-1 β , IL-23, IL-17A, CCL7, CXCL10, TRAIL, CD40L и BAFF защищают мышей от острой инфекции ВЗН. В то же время, IL-10 и IL-22 способствуют развитию ВЗН. IL-6 и IL-12 не оказывают видимого эффекта во время инфекции, а роли CCL2, TNF- α и FasL остаются неясными.

Выявление точной функции конкретного цитокина может быть непростой задачей. В этом обзоре мы хотим подчеркнуть два ключевых вывода:

1. На экспрессию и функции этих веществ влияют различные биологические факторы, такие как источник клеток, мишень, стадия иммунного ответа, а также наличие одних или отсутствие других цитокинов.
2. Разнообразные условия эксперимента, включая штаммы вирусов, методы лабораторных исследований и время сбора образцов, могут объяснить противоречивые и даже парадоксальные результаты, связанные с ролью цитокинов во время инфекции.

Исход инфекции, вызванной вирусом Западного Нила, зависит не только от скорости уничтожения вируса, но и от силы воспалительной реакции, вызванной цитокинами. Исследования на людях и лабораторных животных показывают, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-12p70, CXCL10 и интерлейкин-6, могут оставаться повышенными даже после выздоровления от инфекции.

Это значит, что успешное лечение должно включать в себя использование противовоспалительных препаратов. Они помогут справиться с обострением воспалительного процесса во время острой фазы и предотвратить развитие долгосрочных неврологических нарушений.

Эксперименты на мышах показали, что терапия, направленная на модуляцию нейровоспалительных процессов, может улучшить исход инфекции ЛЗН. Эти исследования были проведены Getts et al. в 2012 году и McCandless et al. в 2008 году.

Однако, учитывая сложность нейровоспалительных процессов, необходимо разработать специальные методы лечения, которые позволят максимально использовать

нейропротекторные свойства иммунной системы, одновременно минимизируя риски развития иммунопатологии [16].

Для понимания их роли в иммунопатогенезе ЛЗН требуются дополнительные исследования, направленные на анализ значения важных цитокинов, которые были описаны в клинических исследованиях на людях, таких как IL-15, CCL8, CCL11, CCL13 и CCL20.

Список литературы / References

1. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008; 371 (9611): 500–9.
2. Lindenbach, B.D.; Rice, C.M. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe, H.P., editor. *Fields Virology*. Lippincott, Williams, & Wilkins; Philadelphia: 2001. p. 991–1041.DM
3. Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med*. 2010 Mar; 30 (1): 47–65. DOI: 10.1016/j.cll.2009.10.006. PMID: 20513541; PMCID: PMC2905782.
4. Quicke, K. M., & Suthar, M. S. (2013). The innate immune playbook for restricting West Nile virus infection. *Viruses*, 5 (11), 2643–2658. <https://doi.org/10.3390/v5112643>
5. Diamond, M. S., & Gale, M., Jr (2012). Cell-intrinsic innate immune control of West Nile virus infection. *Trends in immunology*, 33 (10), 522–530. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.05.008>
6. Quicke, K. M., & Suthar, M. S. (2013). The innate immune playbook for restricting West Nile virus infection. *Viruses*, 5 (11), 2643–2658. <https://doi.org/10.3390/v5112643>
7. Zimmerman, M. G., Bowen, J. R., McDonald, C. E., Pulendran, B., & Suthar, M. S. (2019). West Nile Virus Infection Blocks Inflammatory Response and T Cell Costimulatory Capacity of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *Journal of virology*, 93 (23), e00664–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00664-19>
8. Suthar MS, Diamond MS, Gale M Jr. West Nile virus infection and immunity. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Feb; 11 (2): 115–28. DOI: 10.1038/nrmicro2950. PMID: 23321534.
9. Fredericksen B. L. (2014). The neuroimmune response to West Nile virus. *Journal of neurovirology*, 20 (2), 113–121. <https://doi.org/10.1007/s13365-013-0180-z>
10. Luo, H., & Wang, T. (2018). Recent advances in understanding West Nile virus host immunity and viral pathogenesis. *Fl000Research*, 7, 338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13362.1>
11. Benzarti E, Murray KO, Ronca SE. Interleukins, Chemokines, and Tumor Necrosis Factor Superfamily Ligands in the Pathogenesis of West Nile Virus Infection. *Viruses*. 2023 Mar 22; 15 (3): 806. DOI: 10.3390/v15030806. PMID: 36992514; PMCID: PMC10053297.
12. Thackray, L. B., Shrestha, B., Richner, J. M., Miner, J. J., Pinto, A. K., Lazear, H. M., Gale, M., Jr, & Diamond, M. S. (2014). Interferon regulatory factor 5-dependent immune responses in the draining lymph node protect against West Nile virus infection. *Journal of virology*, 88 (19), 11007–11021. <https://doi.org/10.1128/JVI.01545-14>
13. Daffis S., Samuel M. A., Suthar M. S., Keller B. C., Gale M., Jr., Diamond M. S. Interferon regulatory factor IRF-7 induces the antiviral alpha interferon response and protects against lethal West Nile virus infection. *J. Virol*. 2008; 82: 8465–8475. DOI: 10.1128/JVI.00918-08.
14. Samaan, Z., McDermaid Vaz, S., Bawor, M., Potter, T. H., Eskandarian, S., & Loeb, M. (2016). Neuropsychological Impact of West Nile Virus Infection: An Extensive Neuropsychiatric Assessment of 49 Cases in Canada. *PloS one*, 11 (6), e0158364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158364>

Статья поступила / Received 02.04.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.05.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторах

Истин Александр Александрович, ординатор кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии. SPIN-код: 3811–1840. ORCID:0009-0005-5123-2076

Красноруцкая Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии. SPIN-код: 3953–4656. AuthorID: 727938. ORCID: 0000-0003-4796-7334

Безлепкин Антон Сергеевич, ординатор кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии.

Шевцова Вероника Ивановна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-1707-436X

Саломакхин Георгий Георгиевич, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии. SPIN-код: 3155–9939. AuthorID: 690475

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Автор для переписки: Истин Александр Александрович. E-mail: istin2013@yandex.ru

About authors

Istin Alexander A., resident at Dept of Infectious Diseases and Clinical Immunology. SPIN-code: 3811–1840. ORCID:0009-0005-5123-2076

Krasnorutskaya Olga N., DM Sci (habil), associate professor, head of Dept of Infectious Diseases and Clinical Immunology. SPIN-code: 3953–4656. AuthorID: 727938. ORCID: 0000-0003-4796-7334

Bezlepkin Anton S., resident at Dept of Infectious Diseases and Clinical Immunology.

Shevtsova Veronika I., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases and Clinical Immunology. ORCID: 0000-0002-1707-436X

Salomakhin Georgy G., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases and Clinical Immunology. SPIN-code: 3155–9939. AuthorID: 690475

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Voronezh, Russia

Corresponding author: Istin Alexander A. E-mail: istin2013@yandex.ru

Для цитирования: Истин А.А., Красноруцкая О.Н., Безлепкин А.С., Шевцова В.И., Саломакхин Г.Г. Аспекты иммунного ответа при инфекции, вызванной вирусом Западного Нила. *Медицинский алфавит*. 2025; (16): 64–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-64-67>

For citation: Istin A. A., Krasnorutskaya O. N., Bezlepkin A. S., Shevtsova V. I., Salomakhin G. G. Aspects of the immune response in West Nile virus infection. *Medical alphabet*. 2025; (16): 64–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-64-67>



Показатели суммарного эффекта регуляции

В. Г. Пузырев

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Время обучения в школе, затем в университете – достаточно длительный и долгий процесс, который требует большого количества затрат. Проблема поддержания должного функционального уровня учащихся особенно актуальна, поскольку показатели функционирования организма тесно связаны со способностью адаптироваться к учебной нагрузке и напрямую влияют на показатели здоровья.

Целью исследования является изучение показателя суммарного эффекта регуляции среди студентов ВУЗ с учетом половозрастных грааций и курса образовательного процесса с целью прогнозирования показателя и управления факторами риска.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие студенты ВУЗ в количестве 208 человек. Группа исследуемых была распределена с учетом половозрастного состава и курса обучения. В качестве контрольной группы выступили представители сходные по половозрастному составу, имеющие профессии без вредностей и не участвующие в образовательном процессе на момент исследования. В качестве методического подхода был использован метод вариационной пульсометрии. Суть метода состоит в возможности компьютерной обработки данных электрокардиографических исследований. Работа проводилась на основе программного продукта, разработанного сотрудниками Института медико-биологических проблем РАМН. Для статистической обработки данных применялись методы непараметрической и параметрической статистики.

Результаты. Результаты анализа показателей эффекта регуляции у студентов медицинского вуза показали, что наиболее распространенным типом частоты сердечных сокращений (ЧСС) является сердечная норма, наблюдаемая у 40,6% участников. Выраженная тахикардия встречается у 21,7%, умеренная тахикардия выявляется у 25,6% студентов. Нормокардия встречается у 36,3% первокурсников и 39,4% студентов третьего курса. Выраженная тахикардия составляет 21,7% у мужчин и 21,8% у женщин, умеренная чаще встречается у женщин и составляет 31% по сравнению с 20,6% у мужчин. Более подробный анализ показателей сердечного ритма у студенток разных возрастных групп (по курсам) показал, что уровень тахикардии снижается с увеличением учебной программы. Сравнительный гендерный анализ показал, что в контрольной группе нормокардия наблюдалась в 70% случаев у женщин и в 66,6% случаев у мужчин.

Выводы. Анализ показателей суммарного эффекта регуляции по курсу исследования, возрасту, полу, показал, что встречаемыми показателями являются нормо- и тахикардия. Полученные результаты демонстрируют важность учета пола, возраста при диагностике сердечных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вазомоторный центр, суммарный эффект регуляции, тахикардия, эффект регуляции, студенты, контрольная группа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of the total effect of regulation

V. G. Puzyrev

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The time spent studying at school and then at university is quite a long and time-consuming process that requires a lot of money. The problem of maintaining the proper functional level of students is especially relevant, since the body's functioning indicators are closely related to the ability to adapt to the learning load and directly affect health indicators.

The purpose of the study is to study the indicator of the total effect of regulation among university students, taking into account gender and age gradations and the course of the educational process in order to predict the indicator and manage risk factors.

Materials and methods of research. The study involved 208 university students. The group of subjects was distributed taking into account the gender and age composition and the course of study. The control group consisted of representatives of similar gender and age composition, who had professions without harms and were not involved in the educational process at the time of the study. The method of variational heart rate monitoring was used as a methodological approach. The essence of the method is the possibility of computer processing of electrocardiographic examination data. The work was carried out on the basis of a software product developed by the staff of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Medical Sciences. Methods of nonparametric and parametric statistics were used for statistical data processing.

Results. The results of the analysis of the regulation effect indicators in medical university students showed that the most common type of heart rate (HR) is the cardiac norm, observed in 40.6% of participants. Severe tachycardia occurs in 21.7% of students, moderate tachycardia is detected in 25.6% of students. Normocardia occurs in 36.3% of first-year students and 39.4% of third-year students. Severe tachycardia is 21.7% in men and 21.8% in women, moderate tachycardia is more common in women and is 31% compared with 20.6% in men. A more detailed analysis of heart rate indicators in female students of different age groups (by course) showed that the level of tachycardia decreases with increasing curriculum. Comparative gender analysis showed that in the control group, normocardia was observed in 70% of cases in women and in 66.6% of cases in men.

Conclusions. An analysis of the indicators of the total effect of regulation according to the course of the study, age, gender, showed that the indicators encountered are normo- and tachycardia. The results demonstrate the importance of taking gender and age into account when diagnosing heart disease.

KEYWORDS: vasomotor center, total regulation effect, tachycardia, regulation effect, students, control group.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Время обучения в школе, затем в университете – достаточно длительный и долгий процесс, который требует большого количества затрат. Постоянно обрабатываемая и получаемая информация в процессе образовательной деятельности может приводить как к физическим, так и психологическим перегрузкам. Достижения науки и техники

радикально трансформируют сферу занятости, увеличивая число людей, чья деятельность требует интеллектуальных усилий и систематической обработки больших данных многообразной информации. В отличие от физического труда, умственный труд характеризуется значительными колебаниями интенсивности и уровня психологического стресса. Особое место в этой категории занимает

образовательная деятельность школьников и студентов [1]. Так, в период учебы, во время сдачи модулей, зачетов, экзаменов, показатели функционирования организма могут существенно меняться и варьироваться.

Стресс от учебы неизбежно сопровождает студенческую жизнь, который влияет на их способность усваивать и обрабатывать информацию. Такая работа требует высокой активности памяти, внимания и мышления, так как в процессе обучения учащиеся постоянно воспринимают, анализируют и усваивают большие объемы новой информации [2]. Так, трудности в обучении, в свою очередь, усиливают чувство тревоги и создают порочный круг стресса. Для студентов стресс является типичной реакцией на постоянно возникающие задачи, трудности в повседневной жизни и социальные факторы, связанные как с учебной средой, так и с личной жизнью.

Основными источниками стресса для студентов являются недосыпание, невыполнение или несвоевременное выполнение домашних заданий, пропуски занятий, неполное понимание материала, низкие оценки, отсутствие интереса к учебным предметам, низкая заинтересованность и мотивация к получению новых знаний, повышенная учебная нагрузка, конфликты, некомфортные условия обучения (например, неподходящая температура в помещении, недостаточное освещение, шум) [3]. На уровень стресса также влияют личные обстоятельства, конфликты, финансовые проблемы, индивидуальные особенности реакции организма, в частности нервной системы [4]. Интенсивная умственная деятельность вызывает функциональные изменения в различных системах организма, включая нервную, эндокринную и сердечно-сосудистую системы, которые приспосабливаются к «информационному» стрессу [5]. Поэтому очень важным и актуальным становится оценка состояния организма, его функционирования, его функциональных способностей [6].

Продолжительность и частота стрессовых эпизодов, степень их воздействия на организм зависят от того, как учащийся реагирует на подобные происходящие ситуации, так как накопленный стресс влияет на системы организма. Проблема поддержания должного функционального уровня учащихся особенно актуальна, поскольку показатели функционирования организма тесно связаны со способностью адаптироваться к учебной нагрузке и напрямую влияют на показатели здоровья [7,8]. Изучение систем регуляции у студентов и изучение факторов, влияющих на адаптацию умственной деятельности, особенно в условиях высокой учебной нагрузки и большого объема информации, часто вызывает хронический стресс, который может снизить устойчивость организма к стрессам.

Цель исследования: изучить показатель суммарного эффекта регуляции среди студентов ВУЗ с учетом половых градаций и курса образовательного процесса с целью прогнозирования показателя и управления факторами риска.

Материалы и методы исследования.

В исследовании принимали участие студенты ВУЗ в количестве 208 человек. Группа исследуемых была распределена с учетом половозрастного состава и курса обучения.

Среди студентов 1 курса обучения 71 человек, из них 35 – женщин и 36 представителей мужского пола участвовали в исследовании. Представители 3 курса имели следующее распределение – всего 70 человек, из них 32 – женщины и 38 – мужчин. 5(6) курсы обучения были распределены на 33 женщины и 34 мужчины, всего в группе – 67 человек.

В качестве контрольной группы выступили представители сходные по половозрастному составу, имеющие профессии без вредностей и не участвующие в образовательном процессе на момент исследования. В качестве методического подхода был использован метод вариационной пульсометрии. Суть метода состоит в возможности компьютерной обработки данных электрокардиографических исследований. Работа проводилась на основе программного продукта, разработанного сотрудниками Института медикобиологических проблем РАМН. Интегральный показатель активности регуляторных систем представляет собой совокупность ряда показателей (функция автоматизма, вегетативного гомеостаза и др.) среди которых существенную позицию занимает показатель суммарного эффекта регуляции. Этот показатель в свою очередь, имеет 5 градаций выраженности показателя: нормокардия, умеренная тахикардия, умеренная брадикардия, выраженная тахикардия, выраженная брадикардия. Совместно с вариационной пульсометрией изучались факторы риска для показателя суммарного эффекта регуляции. Сформированная информационная база данных показателей насчитывает 93580 информационных единиц.

Для статистической обработки данных применялись методы непараметрической и параметрической статистики. Для построения моделей прогнозирования показателя суммарного эффекта регуляции применялся метод построения дискриминантных функций.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа показателей эффекта регуляции у студентов медицинского вуза показали, что наиболее распространенным типом частоты сердечных сокращений (ЧСС) является сердечная норма, наблюдаемая у 40,6% участников. Выраженная тахикардия встречается у 21,7%, этот показатель является вторым по распространенности значением среди студентов 1 и 3 курса – 28,5% и 28,9% соответственно, но этот показатель снижается до 9,3% среди студентов 6 года обучения. Умеренная тахикардия выявляется у 25,6% студентов. Умеренный пульс встречается в 10,6% случаев, а выраженная брадикардия в 1,11% случаев. Нормокардия встречается у 36,3% первокурсников и 39,4% студентов третьего курса.

Сравнивая результаты по полу, было обнаружено, что как умеренная, так и выраженная тахикардия распространена среди студентов. Выраженная тахикардия составляет 21,7% у мужчин и 21,8% у женщин, умеренная чаще встречается у женщин и составляет 31% по сравнению с 20,6% у мужчин.

Более подробный анализ показателей сердечного ритма у студентов разных возрастных групп (по курсам) показал, что уровень тахикардии снижается с увеличением учебной программы. Особенно у студентов 1 курса обучения. Этот показатель составлял 32,6%, на 3 курсе – 16,6%,

и на 6–6,2%, что указывает на возможную тенденцию к улучшению адаптивности сердечно-сосудистой системы с возрастом и опытом обучения.

Анализ общей выборки показал, что наибольшая доля участников с нормокардией наблюдалась у 69,40% участников в контрольной группе и снизилась до 40,78% в группе студентов. Умеренная тахикардия наблюдалась у 8,90% субъектов контроля, тогда как у студентов этот показатель увеличился до 25,69%. Умеренная брадикардия была зарегистрирована на уровне 14,60% в контроле и 10,61% у студентов. Выраженная тахикардия составила 4,40% в базе контроля, увеличившись до 21,78% у студентов. Тяжелая брадикардия наблюдалась у 2,50% участников контрольной группы и у 1,11% у студентов.

Сравнительный гендерный анализ показал, что в контрольной группе нормокардия наблюдалась в 70% случаев у женщин и в 66,6% случаев у мужчин. В студенческой группе эти значения снижаются до 37,9% для женщин и до 43,4% для мужчин. Умеренный показатель тахикардии в контрольной группе наблюдался у 13,3% мужчин и 7,8% женщин, в то время как среди студентов этот показатель увеличился до 31% у женщин и 20,6% у мужчин. Показатель брадикардии умеренной наблюдался в контрольной группе у 14,1% женщин и у 16,6% мужчин. В выборке студентов этот показатель также немного снизился: 13% у мужчин и 8% у женщин. Выраженный показатель тахикардии в контрольной группе отсутствует у мужчин, но увеличивается до 21,7% среди студентов. Среди женщин полученный показатель составил 5,5% в контрольной группе и увеличился до 21,8% среди студентов. Полученные значения указывают на различия в распространенности тахикардии и брадикардии у мужчин и женщин, которые также различаются в зависимости от принадлежности к контрольной или студенческой группе.

Анализируя показатели в зависимости от возрастной градации, уровень нормокардии в группе контроля составил 66,6% во 2 возрастной градации и увеличился до 70,7% в 3 возрастной градации, по сравнению с 36,36% и 44,11% в группе студентов. Умеренная тахикардия показала значительно отличающиеся результаты: 33,3% в контроле во 2 градации и 7,31% в 3 градации, тогда как в группе студентов наблюдалось 24,67% и 26,47%.

Умеренная брадикардия наблюдалась в нескольких возрастных группах: 0% в базе контроля (2 градация) и 14,6% (3 градация), тогда как у студентов показатели составили 7,79% и 12,74%. Выраженная тахикардия отсутствовала у контрольной группы во 2 возрастной градации, но составляла 4,87% на 3 градации, тогда как у студентов показатель составлял 28,57% и 16,66% соответственно.

С целью прогнозирования показателя суммарного эффекта регуляции была сформирована емкая информационная база данных, позволившая построить модель дискриминантной функции, в которой в качестве результирующего показателя выступала первая градация показателя- нормокардия. В построенную модель вошли

показатели, имеющие статистическую достоверность распределения и высокую корреляцию в построенной матрице. Среди данных показателей достоверно значимый уровень имели факторы – пол (X1 с 2 градациями признаков), курс обучения (X2 с 3 градациями признаков), экологический риск (X3 с 2 градациями признаков), отягощенность анамнеза, наличие 3 и более хронических заболеваний (X4 с 3 градациями признаков), психологический микроклимат в процессе обучения (X5 с 3 градациями признаков), заболевания сердечно-сосудистой системы (X6 с 2 градациями признаков), беспричинная усталость (X7 с 3 градациями признаков). Для каждого показателя, вошедшего в модель, рассчитан вклад в формировании результирующего показателя (нормокардия). С целью осуществления прогностической функции, рассчитывались групповые центроиды, позволяющие оценить вероятность наступления состояния нормокардии, либо нарушения его в виде умеренной тахикардии, умеренной брадикардии, выраженной тахикардии, выраженной брадикардии. Рассчитанные значения центроидов для нормокардии составили уровень в 0,92; ниже нормы –3,1 выше нормы 0,4. Работая с факторами риска (по устранению, минимизации) было установлено, что на состоянии нормокардии достоверное влияние оказывают факторы X2, X4, X7. Диагностические коэффициенты данных факторов по значениям центроидов максимально близко соответствовали уровню нормокардии. Таким образом, возможность управления факторами риска создает основу по оптимизации показателя суммарного эффекта регуляции среди студентов ВУЗа.

Заключение

Анализ показателей суммарного эффекта регуляции по курсу исследования, возрасту, полу, показал, что встречаемыми показателями являются нормо- и тахикардия. Полученные результаты демонстрируют важность учета пола, возраста при диагностике сердечных заболеваний.

Переход на новую ступень, на новый уровень образования, часто сопровождается давлением со стороны студентов-первокурсников. Этот период связан с изменениями в образе жизни, новыми обязанностями, потребностями и адаптацией к новой среде, и, в связи с этим, и с изменениями функционирования систем организма. Переход от школьной жизни к студенческой требует от учащихся большей независимости и ответственности. Учащиеся узнают новые предметы, общаются с преподавателями, меняются потребности в обучении и организации своего времени. Адаптация к новой среде: первокурсники должны освоиться с новой средой обитания, учебным заведением, группой – все это влияет на психическое, физическое здоровье, включая изменения и в сердечно-сосудистой системе. Чем выше эффективная мощность сердечно-сосудистой системы, тем выносливее организм к неблагоприятным факторам внешней среды [9]. Адаптационные возможности организма отражают его приспособительную способность к изменяющимся условиям окружающей среды и нагрузкам, которые очень важны для студентов, особенно для первокурсников,

сталкивающихся с различными стрессовыми ситуациями в начале учебы. Активный мониторинг состояния и координация навыков учащихся может включать измерение артериального давления, частоту сердечных сокращений, уровня глюкозы в крови и проверку психоэмоционального статуса с использованием медицинских осмотров, психологических тестов и анкет.

Список литературы / References

1. Карпова, Д. А. Коммуникация: новые вызовы для молодежи // Вестник МГИМО-университета 2013.
Karpova, D. A. Communication: new challenges for youth. Bulletin of MGIMO University 2013. (In Russ.).
2. Федотова, Г. Г., Пожарова, Г. В., Гераскина, М. А. Оценка функционального состояния организма студентов на основе анализа вариабельности сердечного ритма // Современные проблемы науки и образования 2015.
Fedotova, G. G., Pozharova, G. V., Geraschina, M. A. Assessment of the functional state of the body of students based on the analysis of heart rate variability // Modern problems of science and education 2015. (In Russ.).
3. Халфиев И. Н., Пузырев В. Г., Музаффарова М. Ш., Григорьева Л. В., Ситдикова И. Д., Имамов А. А., Колпакова М. В., Павлов Д. В., Орел А. В. Влияние факторов техногенеза на формирование показателей заболеваемости городского населения // Медицина и организация здравоохранения. 2022. № 1. С. 5151–59.
Khalfiev I. N., Puzyrev V. G., Muzaffarova M. Sh., Grigorieva L. V., Sitdikova I. D., Imamov A. A., Kolpakova M. V., Pavlov D. V., Orel A. V. Influence of technogenesis factors on the formation of urban morbidity rates // Medicine and healthcare organization. 2022. № 1. p. 51–59. (In Russ.).
4. Пузырев В. Г., Ситдикова И. Д., Хузижанов Ф. В., Михайлова С. А., Иванова М. К., Ахметов А. М., Ситдикова А. В., Малеев М. В. Изучение показателей вегетативного гомеостаза у студентов высших учебных заведений // Практическая медицина.– 2024. Т. 22. № 4. С. 151–154.
Puzyrev V. G., Sitdikova I. D., Khuzikhanov F. V., Mikhailova S. A., Ivanova M. K., Akhmetov A. M., Sitdikova A. V., Maleev M. V. The study of indicators of vegetative homeostasis in students of higher educational institutions // Practical medicine. 2024. Vol. 22. № 4. p. 151–154. (In Russ.).
5. Бодров, В. А. Информационный стресс: учеб. пособие для вузов. // М., 2008352 с.
Bodrov, V. A. Information stress: textbook, handbook for universities. // M., 2008352 p. (In Russ.).
6. Пузырев В. Г., Халфиев И. Н., Иванова А. С., Иванова М. К., Ситдикова И. Д., Санникова Ю. А., Колпакова М. В., Жернакова А. Е., Иванова Е. Ю. Методологические аспекты донозологической диагностики в сфере экологии человека // Медицина и организация здравоохранения. 2022. Т. 7. № 4. С. 74–79.
Puzyrev V. G., Khalfiev I. N., Ivanova A. S., Ivanova M. K., Sitdikova I. D., Sannikova Yu. A., Kolpakova M. V., Zernakova A. E., Ivanova E. Yu. Methodological aspects of prenosological diagnostics in the field of human ecology // Medicine and healthcare organization. 2022. Vol. 7. № 4. p. 74–79. (In Russ.).
7. Бабунец, И. В. Азбука вариабельности сердечного ритма // Ставрополь, 2011. 112 с.
Bobunets, I. V. ABC of heart rate variability // Stavropol. 2011. 112 p. (In Russ.).
8. Косолапов, А. Б. Проблемы изучения, сохранения и развития здоровья студентов // Владивосток, 2003. 170 с.
Kosolapov, A. B. Problems of studying, preserving and developing students' health // Vladivostok, 2003. 170 p. (In Russ.).
9. Малиугин, Д. А. Исследование качества жизни, показателей физического развития и функционального состояния студентов в зависимости от пола // Смоленский медицинский альманах.– 2021. № 3. С. 45–49 с.
Malyugin, D. A. A study of the quality of life, indicators of physical development and functional status of students depending on gender // Smolenskiy medical Almanac. 2021. № 3. p. 45–49. (In Russ.).

Статья поступила / Received 15.06.2025

Получена после рецензирования / Revised 25.06.2025

Принята в печать / Accepted 22.07.2025

Сведения об авторе

Пузырев Виктор Геннадьевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей гигиены. ORCID: 0000-0003-0888-8537

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для переписки: Пузырев Виктор Геннадьевич. E-mail: vgpuzyrev@mail.ru

Для цитирования: Пузырев В. Г. Показатели суммарного эффекта регуляции. Медицинский алфавит. 2025; (16): 68–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-68-71>

About author

Puzyrev Viktor G., PhD M, associate professor, head of Dept of General Hygiene. ORCID: 0000-0003-0888-8537

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For correspondence: Puzyrev Viktor G. E-mail: vgpuzyrev@mail.ru

For citation: Puzyrev V. G. Indicators of the total effect of regulation. Medical alphabet. 2025; (16): 68–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-16-68-71>

