

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ УРОПАТОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Двойникова Н.А., Алексеева Н.Ю., Зарва И.Д.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Инфекции мочевых путей относятся к числу самых распространённых бактериальных инфекций. В настоящее время одной из основных проблем терапии, как и в случае инфекций других локализаций, является высокий уровень антибиотикорезистентности. В свою очередь, своевременно назначенная и адекватно выбранная антимикробная терапия является главным фактором, определяющим результат лечения пациентов.

Цель работы. Динамический анализ этиологической структуры микрофлоры мочевыводящих путей, оценка антибиотикорезистентности наиболее значимых уропатогенов у пациентов отделений Клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Клиники ИГМУ) с целью оптимизации применения антимикробных лекарственных средств в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Проведён анализ штаммов бактерий ($n = 2414$), полученных из мочи пациентов, находившихся на лечении в Клиниках ИГМУ в период 2018–2022 гг. Микробиологическое исследование мочи выполнялось в бактериологической лаборатории Клиник ИГМУ.

Результаты. На протяжении исследуемого периода основным уропатогеном остаётся *E. coli*. Отмечается рост антибиотикорезистентности *E. coli* к основным антимикробным препаратам (АМП), традиционно применяемым для лечения инфекций мочевыводящих путей, в том числе к препаратам группы фторхинолонов и цефалоспоринов III поколения. Отмечается увеличение частоты выявления штаммов *E. coli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра с 5,4 % до 12,4 %. Наибольшая активность в отношении *E. coli* сохраняется у меропенема и нитрофурантоина.

Заключение. Результаты данного исследования свидетельствуют о необходимости усиления контроля за применением АМП в медицинских организациях, важности проведения постоянного микробиологического мониторинга с целью выявления особенностей локальной антибиотикорезистентности и актуализации протоколов эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, микробиологический мониторинг, инфекции мочевыводящих путей

Для цитирования: Двойникова Н.А., Алексеева Н.Ю., Зарва И.Д. Анализ динамики антибиотикорезистентности уропатогенов у пациентов в многопрофильном стационаре. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(4): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-45-52

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF UROPATHOGENS ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN PATIENTS OF MULTI-SPECIALTY HOSPITAL

Dvoynikova N.A., Alekseeva N.Yu., Zarva I.D.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Urinary tract infections are among the most common bacterial infections. Currently, one of the main problems of therapy, as for the infections of other localizations, is the high level of antibiotic resistance. Timely prescribed and adequately selected antimicrobial therapy is the main factor determining the treatment outcome.

The aim of the study. To carry out dynamic analysis of the etiological structure of urinary tract microflora and to assess antibiotic resistance of the most significant uropathogens in patients of the Clinics of the Irkutsk State Medical University (Clinics of ISMU) in order to optimize the use of antimicrobial drugs in a multidisciplinary hospital.

Materials and methods. We analyzed bacterial strains ($n = 2414$) collected from urine of patients treated at the Clinics of ISMU from 2018 to 2022. Microbiological examination of urine was conducted in bacteriological laboratory of the Clinics of ISMU.

Results. During the study period, *E. coli* remained the main uropathogen. There has been an increase in antibiotic resistance of *E. coli* to the main antimicrobial agents which are traditionally used to treat urinary tract infections, including fluoroquinolones and third-generation cephalosporins. There is an increase in the frequency of detection of *E. coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases from 5.4 % to 12.4 %. Meropenem and nitrofurantoin retain the greatest activity against *E. coli*.

Conclusion. The results of this study indicate the need to strengthen control over the use of antimicrobial agents in medical organizations, the importance of constant microbiological monitoring in order to identify the characteristics of local antibiotic resistance and update protocols for empirical treatment of urinary tract infections.

Key words: antimicrobial agents, antimicrobial resistance, microbiological monitoring, urinary tract infections

For citation: Dvoynikova N.A., Alekseeva N.Yu., Zarva I.D. Analysis of the dynamics of uropathogens antimicrobial resistance in patients of multi-specialty hospital. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(4): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-45-52

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к числу самых распространённых бактериальных инфекций, которые широко встречаются как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара [1]. В настоящее время одной из основных проблем терапии ИМП, как и в случае инфекций других локализаций, является высокий уровень антибиотикорезистентности. На протяжении последних лет в России отмечается неуклонный рост устойчивости уропатогенов к основным антимикробным препаратам (АМП), традиционно используемым для лечения ИМП [2, 3]. В первую очередь это касается *E. coli*, являющейся основным возбудителем внебольничных ИМП. В клинической практике при урологических инфекциях антибактериальная терапия, как правило, назначается эмпирически. При этом считается, что если уровень резистентности возбудителя к какому-либо АМП составляет более 10–20 %, то данный препарат не может быть рекомендован для схем эмпирической терапии. Поэтому при назначении стартовой терапии ИМП знание локальной антибиотикорезистентности ведущих уропатогенов играет решающую роль, что позволяет сделать выбор в пользу препаратов, к которым отмечается наименьший уровень устойчивости. В свою очередь, правильно выбранная и своевременно назначенная антимикробная терапия является главным фактором, определяющим результат лечения пациентов с ИМП.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Динамический анализ этиологической структуры микрофлоры мочевыводящих путей, оценка антибиотикорезистентности наиболее значимых уропатогенов у пациентов отделений Клини-

ки ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Клиники ИГМУ) с целью оптимизации применения антимикробных лекарственных средств в многопрофильном стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ 2414 штаммов бактерий, полученных из мочи пациентов, находившихся на лечении в Клиниках ИГМУ в 2018–2022 гг. Микробиологическое исследование мочи выполнялось в бактериологической лаборатории Клиник ИГМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным результатам, на протяжении всего исследуемого периода в структуре урокультуры лидирующее место занимает *E. coli* (табл. 1). Частота выявления данного возбудителя составляет более 60 % с незначительными колебаниями (от 62,6 % до 66,4 %). На втором месте находится *E. faecalis*. Выявляемость данного патогена в течение исследуемого периода составила от 11,4 % до 14 %. Как правило, грамположительные бактерии, в том числе энтерококки, являются возбудителями нозокомиальных инфекций. Третью позицию занимает *K. pneumoniae* с частотой выявления от 7,1 % в 2018 г. до 9,3 % в 2022 г. На долю других представителей *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter* spp., *Proteus* spp. и др.) приходится от 1 % до 2 %. Выявляемость *S. epidermidis* составила от 3,5 % до 5,1 %. В настоящее время эпидермальный стафилококк не рассматривается в качестве значимого уропатогена. Как правило, выделение данного микроорганизма из мочи расценивается как контаминация [4].

ТАБЛИЦА 1
ВИДОВАЯ СТРУКТУРА ШТАММОВ, ИССЛЕДОВАННЫХ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ КЛИНИК ИГМУ В 2018–2022 гг.

| Штаммы | Число исследований (абс.) | Доля от общего числа выделенных изолятов, % (95% ДИ) |
|---------------------------|---------------------------|--|
| <i>E. coli</i> | 1558 | 64,5 (62,6–66,4) |
| <i>E. faecalis</i> | 306 | 12,7 (11,4–14) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 198 | 8,2 (7,1–9,3) |
| Прочие | 117 | 4,8 (3,9–5,7) |
| <i>S. epidermidis</i> | 103 | 4,3 (3,5–5,1) |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 66 | 2,7 (2,1–3,3) |
| Другие энтеробактерии | 35 | 1,5 (1–2) |
| <i>S. aureus</i> | 31 | 1,3 (0,9–1,7) |

Примечание. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Проведён анализ антибиотикорезистентности полученных штаммов микроорганизмов. Интерес прежде всего представляла динамика устойчивости к АМП изолятов *E. coli*, поскольку в структуре выделенных микроорганизмов этот уропатоген занимает лидирующую позицию (рис. 1).

Результаты анализа показали, что наименьшую активность в группе АМП, применяемых для лечения ИМП, проявляет амоксициллин/клавулат. В 2022 г. доля штаммов, устойчивых к данному АМП, составила 65,2 % по сравнению с 35,1 % в 2018 г. В динамике отмечается статистически значимое снижение чувствительности возбудителя к фторхинолонам – в 2022 г. доля резистентных штаммов *E. coli* составила 41,2 % для левофлоксацина и 41,4 % для ципрофлоксацина, что сопоставимо с данными, полученными в российском эпидемиологическом исследовании «ДАРМИС-2018» [3]. Кроме того, необходимо отметить рост резистентности изолятов *E. coli* к цефалоспорином III. Устойчивость возбудителя к цефотаксиму в 2022 г. составила 27,5 %, к цефиксиму – 26,4 %. Наибольшая активность в отношении *E. coli* сохраняется

у меропенема. В 2018 г. и 2020 г. было выявлено по 1 штамму, резистентному к данному АМП, в остальных случаях чувствительность изолятов к меропенему была сохранена.

В группе препаратов, используемых при лечении инфекций нижних мочевых путей, высокая активность отмечается у нитрофурантоина. Число штаммов, чувствительных к данному препарату, в 2022 г. составило 98,6 % (ранее чувствительность к нитрофуранам не определялась). При этом в динамике отмечается статистически значимое снижение чувствительности *E. coli* к другому пероральному АМП – фосфомицину. В 2022 г. доля штаммов, резистентных к данному препарату, составила 34,1 % по сравнению с 14,6 % в 2019 г.

Отдельно следует обратить внимание на рост среди выделенных изолятов *E. coli* количества штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), – с 5,4 % до 12,4 %, что является статистически значимым (рис. 2).

При анализе резистентности *E. faecalis* к антибактериальным препаратам обращает на себя внимание снижение чувствительности возбудителя

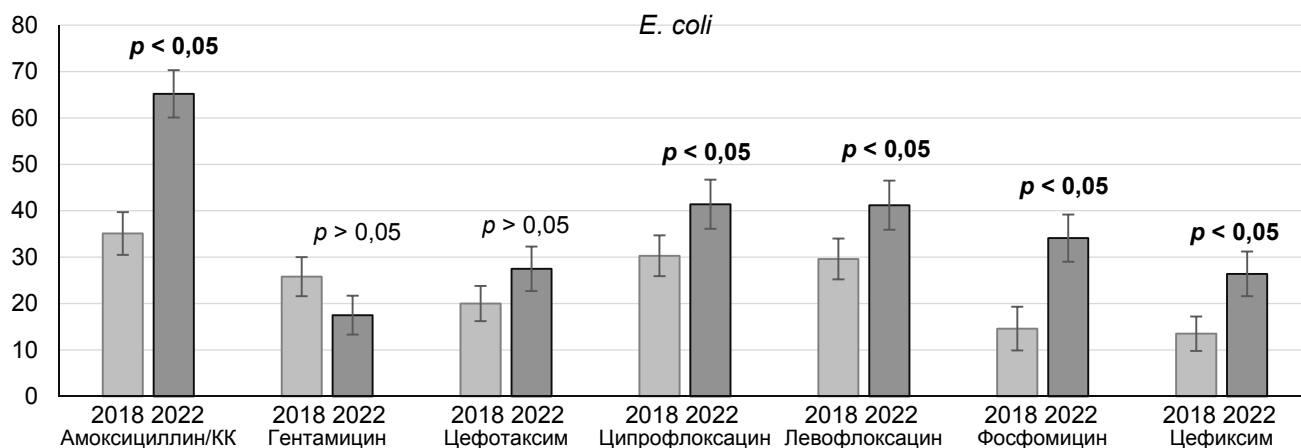


РИС. 1. Изменение антибиотикорезистентности штаммов *E. coli*.

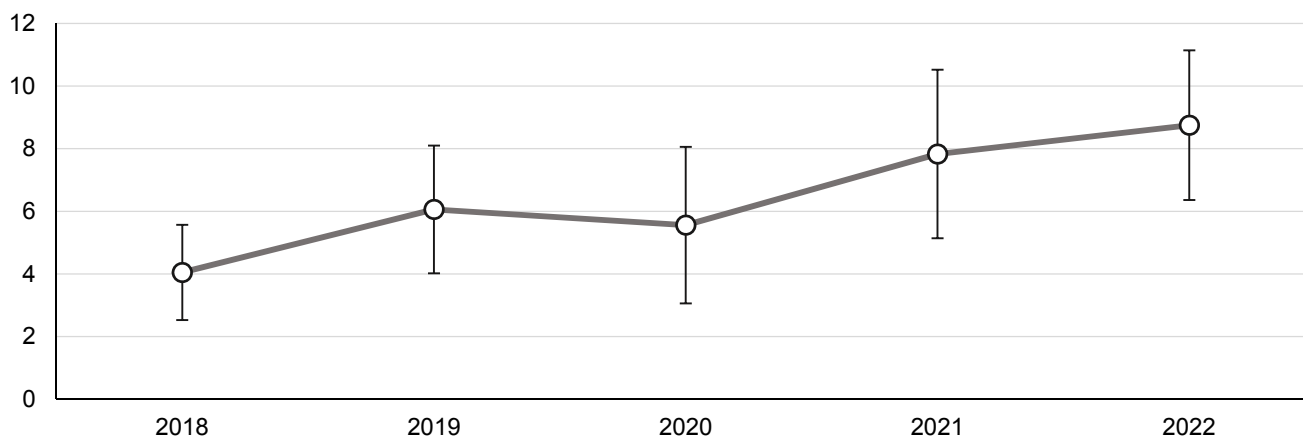


РИС. 2. Динамика доли штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, от общего числа исследованных изолятов *E. coli* с 2018 по 2022 г.

к аминопеницилинам. В 2022 г. доля штаммов, резистентных к ампициллину, составила 17,5 % по сравнению с 12,6 % в 2018 г.

В динамике также отмечается снижение чувствительности патогена к фторхинолонам. Только ванкомицин сохраняет высокую активность в отношении данного возбудителя. В 2018 г. и 2022 г. были выявлены единичные штаммы, резистентные к данному АМП, в остальных случаях чувствительность изолятов к ванкомицину была сохранена (рис. 3).

Также проведён анализ чувствительности к АМП выделенных штаммов *K. pneumoniae*. Динамика антибиотикорезистентности возбудителя представлена на рисунке 4.

ствуют данным, полученным в российском эпидемиологическом исследовании «ДАРМИС-2018». Выявлен высокий уровень устойчивости основного возбудителя ИМП *E. coli* как к фторхинолонам, так и к цефалоспорином III. Увеличение частоты резистентности к фторхинолонам в динамике является крайне негативной тенденцией, так как АМП данной группы являются препаратами выбора при лечении острого пиелонефрита. Вероятно, такой рост устойчивости связан в том числе и с тем, что до недавнего времени фторхинолоны широко применялись для лечения неосложнённых инфекций нижних мочевых путей, прежде всего острого цистита у женщин [5, 6]. В настоящее время препараты данной группы исключены из рекомендаций по лечению цистита [7, 8]. Росту резистентности к фторхинолонам способствует также необоснованное назначение этих препаратов при бессимптомной бактериурии или лейкоцитурии неуточнённого генеза [9, 10], хотя польза назначения любых АМП при бессимптомной бактериурии в клинических исследованиях не доказана

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа антибиотикорезистентности микрофлоры мочевыводящих путей у пациентов отделений Клиник ИГМУ в основном соответ-

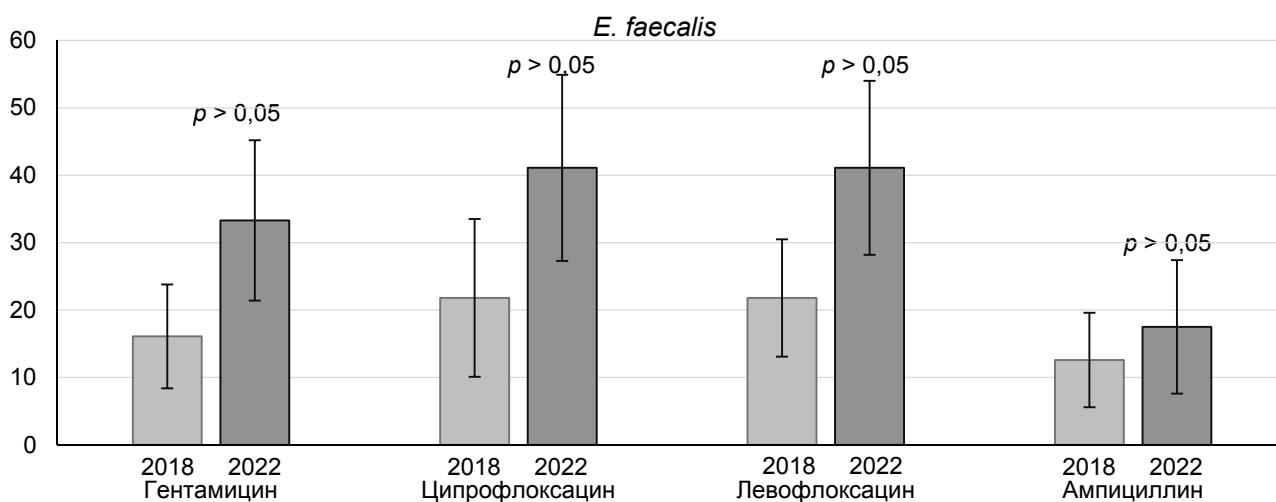


РИС. 3. Изменение антибиотикорезистентности штаммов *E. faecalis*

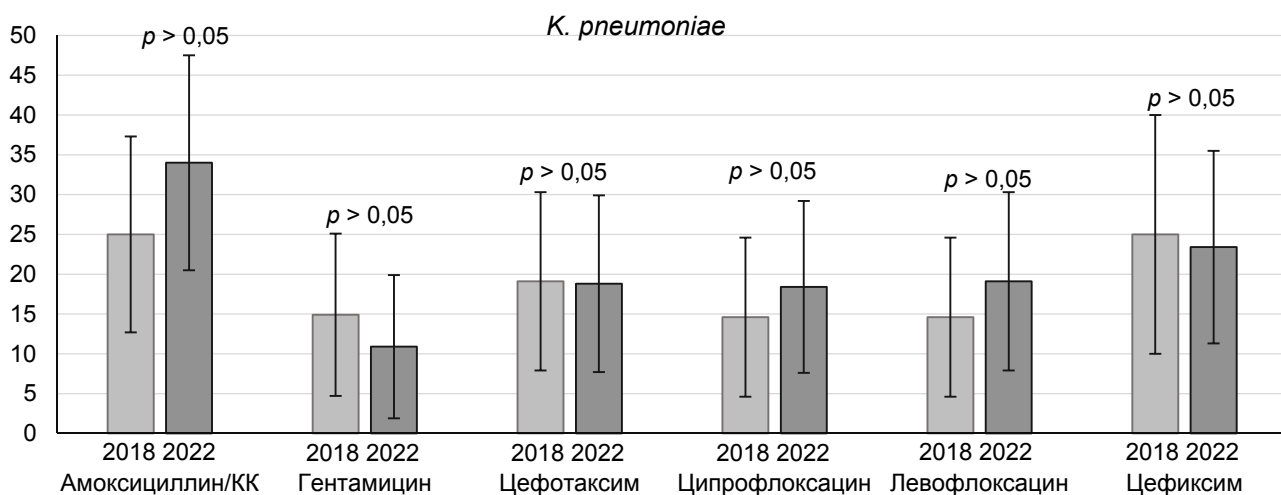


РИС. 4. Изменение антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae*

[7, 11]. Несомненно также, что ухудшению ситуации с антибиотикорезистентностью способствовало широкое необоснованное применение АМП, в том числе препаратов группы фторхинолонов, в период пандемии COVID-19 [12].

Отдельного внимания заслуживает динамика устойчивости к фосфомицину. В отличие от данных, полученных в исследовании «ДАРМИС-2018», а также в ряде других исследований, результаты проведённого нами анализа показали значимое снижение чувствительности *E. coli* к этому препарату. При этом число резистентных штаммов возбудителя за 4 года увеличилось более чем в 2 раза: с 14,6 % до 34,1 %. Фосфомицин в настоящее время, согласно российским клиническим рекомендациям, является препаратом выбора для лечения острого цистита. Но при назначении антимикробной терапии врачу необходимо учитывать особенности лекарственной устойчивости в нашем регионе. К сожалению, выявленный в нашем исследовании уровень резистентности *E. coli* к фосфомицину не позволяет рекомендовать специалистам медицинских организаций Иркутской области применять данный препарат для лечения острого цистита без подтверждённой чувствительности возбудителя. Препаратами выбора в таких случаях следует считать нитрофураны, сохраняющие высокую активность в отношении *E. coli*.

В то же время при инфекциях верхних отделов мочевыводящих путей выбор адекватной стартовой терапии представляется более сложной задачей. В настоящее время ципрофлоксацин и левофлоксацин остаются препаратами выбора в терапии острого пиелонефрита как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Но с учётом уровня резистентности *E. coli* к фторхинолонам вероятность неудачи эмпирической терапии крайне высока. Назначение цефалоспоринов III, которые также рекомендуются для стартовой терапии пиелонефритов, не будет иметь преимуществ, поскольку уровень резистентности возбудителя к ним также высок, а частота встречаемости продуцентов БЛРС среди штаммов *E. coli* делает прогноз в отношении применения цефалоспоринов III неутешительным. В таких случаях следует рассматривать возможность более широкого использования других групп АМП, таких как аминогликозиды. Аминогликозиды создают высокие концентрации в моче и могут назначаться при нетяжёлых ИМП как в качестве монотерапии, так и в комбинации с бета-лактамами. При тяжёлом течении пиелонефрита препаратами выбора остаются карбапенемы.

Таким образом, с учётом данных мониторинга антибиотикорезистентности в медицинской организации необходим регулярный пересмотр локальных протоколов антимикробной терапии, обязательных для выполнения каждым лечащим врачом учреждения. Однако, принимая решение о на-

значении стартовой терапии ИМП, врач должен учитывать факторы риска антибиотикорезистентности у конкретного пациента, в том числе предшествующие курсы антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время выбор стартовой терапии ИМП представляется сложной задачей, так как спектр антимикробных препаратов, стандартно применяемых при лечении этих инфекций, весьма ограничен, а уровень устойчивости к ним ведущих уропатогенов очень высокий. В условиях значительного роста резистентности *E. coli* к препаратам первой линии представляется целесообразным использование для эмпирической терапии ИМП антибактериальных средств других групп.

Результаты проведённого нами исследования подтверждают необходимость усиления контроля за применением антибактериальных средств в медицинских организациях (как на амбулаторном, так и на стационарном этапе), а также постоянного микробиологического мониторинга с целью выявления особенностей локальной антибиотикорезистентности и актуализации протоколов эмпирической терапии ИМП. Необходимы дальнейшие мероприятия по повышению компетентности медицинских специалистов в вопросах рационального использования АМП, повышению их приверженности следованию протоколам антибактериальной терапии, утверждённым на локальном уровне.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушкарев А.М., Галимзянов В.З., Казихинов А.А., Загитов А.Р., Казихинов А.А., Казихинов Р.А., и др. *Инфекции мочевых путей: учебное пособие*; 2-е изд., перераб. и доп. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 2020. [Pushkarev AM, Galimzyanov VZ, Kazikhinurov AA, Zagitov AR, Kazikhinurov AA, Kazikhinurov RA, et al. *Urinary tract infections: Textbook*; 2nd ed., revised and enlarged. Ufa: BSMU; 2020. (In Russ.)].
2. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14(4): 280-302. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, Edelstein MV, Shevelev AN, Grinyov AV, et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: “DARMIS” Study (2010–2011). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 14(4): 280-302. (In Russ.)].

3. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(2): 134-146. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, Edelstein MV, Perepanova TS, Kozlov RS, et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: Results of the multicenter study "DARMIS-2018". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(2): 134-146. (In Russ.)]. doi: 10.36488/сmac.2019.2.134-146
4. Яковлев С.В., Суворова М.П. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей. *Урология*. 2016; (S3): 45-64. [Yakovlev SV, Suvorova MP. Nosocomial urinary tract infections. *Urologiya*. 2016; (S3): 45-64. (In Russ.)].
5. Рафальский В.В., Малеев И.В., Рохликов И.М., Деревицкий А.В. Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России. *Трудный пациент*. 2006; 9: 25-31. [Rafalsky VV, Maleev IV, Rokhlikov IM, Derevitsky AV. Rational antibacterial therapy of outpatient urinary tract infections taking into account data on the resistance of the main uropathogens in Russia. *Trudnyy patsient*. 2006; 9: 25-31. (In Russ.)].
6. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018; 6(2): 30-37. [Rafalsky VV, Moiseeva EM. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Urology Herald*. 2018; 6(2): 30-37. (In Russ.)]. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37
7. Finucane TE. "Urinary tract infection" – Requiem for a heavyweight. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(8): 1650-1655. doi: 10.1111/jgs.14907
8. Козлов Р.С., Голуб А.В. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей. *Амбулаторная хирургия*. 2015; (1-2): 47-54 [Kozlov RS, Golub AV. Modern aspects of the choice of antimicrobial drugs for uncomplicated urinary tract infections. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2015; (1-2): 47-54. (In Russ.)].
9. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022; 94(8): 1006-1013. [Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: Recommendations of clinical pharmacologists: A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022; 94(8): 1006-1013. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201775
10. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б., Касьянова А.Н., Айсанова М.Р. От бактериурии до микробиома мочевых путей: эволюция взглядов ученых и клиницистов. *Медицинский Совет*. 2018; (17): 168-177. [Zakharova IN, Osmanov IM, Machneva EB, Mumladze EB, Kasyanova AN, Aisanova MP. From bacteriuria to the urinary tract microbiome: The evolution of the views of researchers and clinicians. *Medical Council*. 2018; (17): 168-177. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-168-176
11. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: A clinical review. *JAMA*. 2014; 311(8): 844-854. doi: 10.1001/jama.2014.303
12. Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. *Медицинский совет*. 2021; (16): 118-128. [Karnoukh KI, Lazareva NB. Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: Hospital level. *Medical Council*. 2021; (16): 118-128. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Двойникова Наталья Анатольевна – к.м.н., клинический фармаколог, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-1992-1665

Алексеева Наталья Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5226-9325

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Natalia A. Dvoynikova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0001-1992-1665

Natalja Yu. Alekseeva – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-5226-9325

Зарва Иван Дмитриевич – к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5226-9325

Ivan D. Zarva – Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-5226-9325

Для переписки

Двойникова Наталья Анатольевна, sm90@mail.ru

Corresponding author

Natalia A. Dvoynikova, sm90@mail.ru

Получена 19.07.2022
Принята 30.11.2023
Опубликована 28.12.2023

Received 19.07.2022
Accepted 30.11.2023
Published 28.12.2023