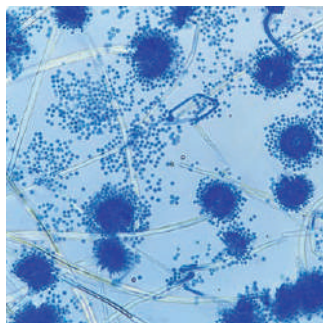




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через пред-
приятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)
Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биопенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор
Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии
Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков
Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры
Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая
Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Козлова Е.Ю.¹, Эйдельштейн И.А.², Плескачевская Т.А.³, Новикова О.Б.³, Шалкина Л.А.¹, Корнюшина В.М.³, Романов А.В.², Козлов Р.С.²

¹ ОГБУЗ «Детская клиническая больница», Смоленск, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Елена Юрьевна Козлова

Эл. почта: keu83smol@rambler.ru

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, макролиды, резистентность, мутации, дети.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить распространенность мутаций, обуславливающих резистентность к макролидам, у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей с внебольничной пневмонией на территории Смоленской области.

Материалы и методы. В исследование было включено 774 положительных на *M. pneumoniae* образца, выделенных методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) в соскобах с задней стенки глотки у детей с внебольничной пневмонией в период с 2009 по 2024 г., включающий 3 эпидемических подъема заболеваемости *M. pneumoniae* (2013–2014, 2018–2019, 2023–2024 гг.). Образцы выделенной ДНК исследовали на нуклеотидные замены в гене 23S рРНК в позициях 2058, 2059, 2611 (нумерация по *E. coli*) с помощью технологии ПЦР-РВ с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером. Для подтверждения характера замены все образцы ДНК *M. pneumoniae*, несущие мутации, были дополнительно исследованы описанным ранее методом секвенирования.

Результаты. Распространенность мутаций резистентности к макролидам у *M. pneumoniae* составила 23,4% (181/774). В 2013–2014 гг. не выявлено мутаций, связанных с резистентностью к макролидам. Впервые мутации детектированы в октябре 2017 г. (6,6%) во время второго эпидемического подъема, со значительным ростом в 2018 г. (35,3%) и 2019 г. (30,9%). После снижения частоты регистрации *M. pneumoniae* в 2020–2022 гг., в 2023 г. отмечено повышение заболеваемости и рост числа мутаций (13,8%) – третий подъем уровня заболеваемости. Самая высокая частота мутаций зарегистрирована во время эпидемических подъемов заболеваемости. Превалирующим вариантом мутаций является A2058G – 81,2% (147/181), в 5,4 раза реже выявлялась мутация A2059G – 14,9% (27/181). Обнаружен редко встречающийся вариант нуклеотидных замен A2062C – 1,1% (2/181). Особого внимания заслуживает генотип, состоящий из двух типов мутаций A2059G + A2058G – 1,6% (3/181), A2059G + A2062C 0,5% (1/181), а также трех мутаций одновременно: A2059G + A2058G + A2062C – 0,5% (1/181). Результаты данного многоцентрового исследования «DeMaRes» размещены на платформе AMRcloud (<https://amrcloud.net/ru/project/demares/>).

Выводы. Во время эпидемических подъемов заболеваемости увеличивается доля *M. pneumoniae*, несущих мутации резистентности к макролидам. Непрерывный мониторинг данных о заболеваемости *M. pneumoniae* и выявление мутаций, обуславливающих устойчивость к антибиотикам, является актуальной и перспективной областью, поскольку имеет решающее значение для успешной терапии.

Original Article

Monitoring of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Smolensk region in 2009–2024: DeMaRes study

Kozlova E.Yu.¹, Edelstein I.A.², Pleskachevskaya T.A.³, Novikova O.B.³, Shalkina L.A.¹, Korniyushina V.M.³, Romanov A.V.², Kozlov R.S.²

¹ Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Elena Yu. Kozlova

E-mail: keu83smol@rambler.ru

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, macrolides, resistance, mutations, children.

Objective. To study prevalence of macrolide resistance mutations in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children with community-acquired pneumonia in Smolensk region.

Materials and methods. The study included 774 *M. pneumoniae*-positive samples isolated by real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) from pharyngeal swab in children with community-acquired pneumonia over the period 2009–2024, including 3 epidemiological rises in the incidence of *M. pneumoniae* (2013–2014, 2018–2019, 2023–2024). Samples of isolated DNA were examined for

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

nucleotide substitutions in the 23S rRNA gene at positions 2058, 2059, 2611 (*E. coli* numbering) using real-time PCR technology with the effect of quenching of probe fluorescence by primer. To confirm the nature of the substitution, all *M. pneumoniae* DNA samples carrying mutations were additionally examined by sequencing.

Results. The prevalence of mutations to macrolides in *M. pneumoniae* was 23.4% (181/774). No macrolide resistance-associated mutations were detected in 2013–2014. Mutations were first detected in October 2017 (6.6%) during the second epidemiological upsurge, with significant increases in 2018 (35.3%) and 2019 (30.9%). After a decrease in *M. pneumoniae* registrations in 2020–2022, an increase in incidence and an increase in mutations (13.8%) is noted in 2023, the third upsurge in the incidence rate. The highest level of mutations is registered during epidemic rises in incidence. The predominant variant of mutations is A2058G 81,2% (147/181), in 5,4 times less frequently revealed mutation A2059G 14,9% (27/181). A rare type of nucleotide substitutions was detected: A2062C 1.1% (2/181). Of particular note is the genotype consisting of two mutation types A2059G + A2058G 1.6% (3/181), A2059G + A2062C 0.5% (1/181), and three mutations simultaneously: A2059G + A2058G + A2062C 0.5% (1/181). Results of multicenter study «DeMaRes» are available on the AMRcloud platform (<https://amrcloud.net/ru/project/demares/>).

Conclusions. Proportion of *M. pneumoniae* carrying macrolides resistance mutations increases during epidemic outbreaks. Continuous monitoring of *M. pneumoniae* incidence data and identification of mutations causing antibiotic resistance is critical for treatment success.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) признана одной из ведущих причин детской заболеваемости, особенно у детей в возрасте до 5 лет [1]. В Российской Федерации с целью мониторинга и разработки адекватных противоэпидемических мероприятий Роспотребнадзором с 2011 г. ВП введена в ежемесячные и ежегодные формы статистического наблюдения. Согласно данным официальной статистики, в РФ ежегодно регистрируется до 600 тыс. случаев ВП [2]. Доля детского населения с ВП составляет 37,5% с максимальным показателем заболеваемости в возрастной группе 1–2 года [2].

Большинство случаев ВП связано с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы, *Mycoplasma pneumoniae* [3, 4]. Респираторные инфекции, вызываемые *M. pneumoniae*, в основном отмечаются у детей в возрасте от 5 до 14 лет и молодых взрослых [5]. На сегодняшний день зафиксирован рост заболеваемости микоплазменной пневмонией и среди детей дошкольного возраста [6]. *M. pneumoniae* вызывает до 40% случаев ВП [7]. Распространение микоплазменной инфекции может носить эпидемический характер, с подъемом заболеваемости каждые 3–7 лет [7]. В 2018 г. в РФ зарегистрировано 77 вспышек ВП (16 очагов групповой заболеваемости), возбудителем которых в 79,2% являлась *M. pneumoniae* [2]. Известно, что вспышки возникают в закрытых или полужакрытых учреждениях, таких как больницы, воинские части, школы, детские дома, религиозные общины, учреждения для людей с нарушениями умственного развития [8, 9]. Характерно также формирование внутрисемейных очагов заболевания [10, 11]. Заражение других членов семьи возникает в 75% случаев, при этом частота передачи достигает 84% у детей и 41% у взрос-

лых с интервалом в 2–4 недели между каждым эпизодом заболевания [12]. Характерно также бессимптомное носительство *M. pneumoniae*, которое может длиться до нескольких месяцев и являться резервуаром для передачи инфекции [13, 14]. У детей с рецидивирующими респираторными инфекциями *M. pneumoniae* обнаруживается в 68% случаев и часто связана с коинфекцией *H. influenzae* [15, 16].

Микоплазменная инфекция ассоциирована с широким спектром клинических симптомов. Помимо легочных проявлений, представленных трахеобронхитом или пневмонией, отмечаются внелегочные проявления, которые могут поражать практически каждый орган, включая кожу, нервную, сердечно-сосудистую и опорно-двигательную системы [12, 17]. С учетом отсутствия четких клинических, рентгенологических и гематологических критериев диагностики микоплазменной инфекции, для верификации диагноза необходимо проведение лабораторных тестов [18].

Из-за существенных ограничений как культурального (трудоемкость, длительность выделения), так и серологического (необходимость исследования парных сывороток с интервалом не менее 14 дней) методов диагностики, полимеразная цепная реакция (ПЦР) рассматривается как новый «золотой стандарт» молекулярной диагностики, характеризующийся высокой диагностической точностью и быстротой [19]. Выявление возбудителя в клинически значимые сроки необходимо для своевременного назначения антибактериальной терапии.

Основными препаратами для лечения микоплазменной инфекции являются антибиотики, воздействующие на бактериальную рибосому для ингибирования синтеза белка, такие как макролиды и тетрациклины, и ингибирующие репликацию ДНК, такие как фторхинолоны.

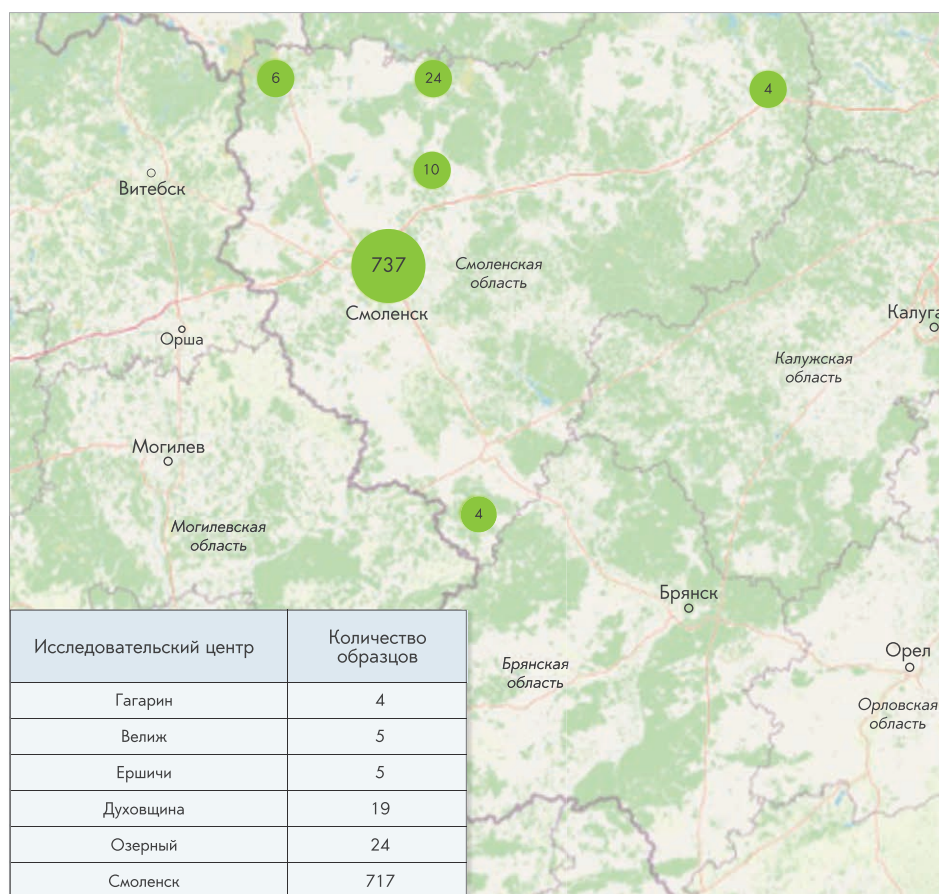


Рисунок 1. Исследовательские центры Смоленской области и количество проанализированных образцов ДНК *M. pneumoniae*

Макролиды являются первым и практически единственным средством выбора для педиатрических пациентов из-за токсичности и побочных эффектов других препаратов. Антибактериальная активность макролидов основана на их способности обратимо связываться с 50S субъединицей рибосомы (включая 23S рРНК и некоторые рибосомные белки – L4, L22), индуцировать отделение пептидил-тРНК от рибосомы и таким образом блокировать синтез пептидной цепи.

Однако, начиная с 2000 г., сообщается о прогрессирующем росте случаев устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам, которая связана с точечными мутациями в гене 23S рРНК. Точечная мутация приводит к модификации пептидилтрансферазной петли V домена 23S рРНК, что снижает сродство макролидов к компоненту 23S рРНК большой субъединицы (50S) бактериальной рибосомы. Было обнаружено несколько потенциальных мутаций в петле пептидилтрансферазы 23S рРНК, наиболее значимыми из которых являются A2058G и A2059G [20]. Вероятность развития у *M. pneumoniae* устойчивости к макролидам по этому механизму в естественных условиях может быть высока, поскольку в геноме возбудителя имеется только один оперон рРНК. Большие эпидемиологические обзоры и метаанализы последних 20 лет описывают распространение устойчивости к антибиотикам у *M. pneumoniae* в мире, которая в настоящее

время составляет от 0 до 15% в Европе и США, 30% в Израиле и до 90% в странах Азии [19, 20].

Для прогнозирования эпидемического подъема заболеваемости *M. pneumoniae*, а также для определения уровня резистентности к макролидам необходим непрерывный эпидемиологический надзор [21]. С этой целью при участии Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) была создана исследовательская группа по микоплазменным и хламидийным инфекциям ESGMAC (The ESCMID Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections) [22]. Российские исследования по изучению маркеров резистентности *M. pneumoniae* и особенностей их распространения проводятся в рамках многоцентрового исследования «DeMaRes» (Detection of Macrolide Resistance *M. pneumoniae*) на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Смоленск) [23]. Мониторинг распространенности мутаций макролидорезистентности возбудителя для детской популяции с ВП является актуальной задачей, позволяющей определить оптимальную тактику лечения пациентов.

Цель исследования – оценить распространенность мутаций, опосредующих устойчивость к макролидам у *M. pneumoniae*, выделенных у детей с ВП на территории Смоленской области за период 2009–2024 гг. в рамках длительного эпидемиологического мониторинга.

Материалы и методы

В инициированном проекте «DeMaRes» с 2009 г. проводится областной скрининг всех детей с ВП на выявление ДНК *M. pneumoniae*. В данное исследование за период с 2009 по 2024 г., включающий 3 эпидемических подъема заболеваемости *M. pneumoniae* (2013–2014, 2018–2019, 2023–2024 гг.), было включено 774 положительных на *M. pneumoniae* образца, полученных от детей в возрасте от 0 до 18 лет с рентгенологически подтвержденной ВП, находящихся на стационарном лечении в медицинских учреждениях Смоленской области (Смоленск, Велиж, Духовщина, Ершичи, Озерный, Гагарин) (Рисунок 1).

У всех пациентов собирались данные о посещении детских дошкольных учреждений и школ, сопутствующих заболеваниях, проводимой антибактериальной терапии. Все данные отображались в индивидуальной регистрационной карте.

В лаборатории молекулярной диагностики НИИ антимикробной химиотерапии проводилось исследование клинического материала (соскоб с задней стенки глотки) на наличие ДНК *M. pneumoniae* с использованием набора реагентов «АмплиСенс *Mycoplasma pneumoniae*/ *Chlamydia pneumoniae*-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) на основе технологии ПЦР в режиме реального времени. Выбор клинического материала обусловлен трудностями получения мокроты у детей младшего возраста и малопродуктивным характером кашля при микоплазменной пневмонии. Выделение ДНК проводили с помощью набора «ДНК-сорб-АМ» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Все образцы ДНК *M. pneumoniae* анализировались на наличие мутаций в гене 23S рРНК с помощью метода ПЦР в режиме реального времени с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером. Метод обеспечивает возможность выявления любых нуклеотидных замен в позициях 2058, 2059 и 2611 в гене 23S рРНК *M. pneumoniae* с помощью анализа кривых плавления зондов непосредственно после проведения амплификации в мультиплексном формате [24]. Для подтверждения характера замены все образцы ДНК *M. pneumoniae*, несущие мутации, были дополнительно изучены методом секвенирования [24]. Результаты были размещены на онлайн-платформе AMRcloud (<https://amrcloud.net/ru/project/demares/>). Анализ данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики: расчет абсолютной и относительной частоты, оценка медианы, оценка 95% доверительных интервалов Вильсона (ДИ) и множественные сравнения с использованием точного критерия Фишера с поправкой Холма – Бонферрони [25].

Результаты

ВП у обследованных детей характеризовалась нетяжелым течением и сопровождалась повышением температуры тела, интоксикацией, катаральными симптомами и кашлем.

Распределение по полу не выявило статистически значимых различий между группами мужского пола – 51,5% (399/774) и женского пола – 48,5% (375/774). Кроме того, исследуемые были разделены на 4 возрастные группы (0–2 года, 3–6 лет, 7–12 лет, 13–18 лет). Средний возраст пациентов мужского пола (от 0 до 18 лет) составил 11,4 года, пациентов женского пола (от 0 до 18 лет) – 11,2 года. Значимых различий по полу или возрасту выявлено не было. Однако в возрастной группе 13–18 лет отмечалось незначительное преобладание лиц мужского пола – 53,9% (182/338) по сравнению с женским – 46,2% (156/338) (Таблица 1).

Большинство случаев выделения *M. pneumoniae* зарегистрировано у детей школьного возраста – 87,6% (678/774) по сравнению с дошкольниками 12,4% (96/774).

Микоплазменная инфекция регистрировалась круглогодично с подъемом заболеваемости в Смоленской области в осенне-зимний период, достигая пика в октябре – ноябре (Рисунок 2).

При исследовании образцов выделенной ДНК *M. pneumoniae* на нуклеотидные замены в гене 23S рРНК установлено, что 76,6% (593/774) имеют генотип «дикого» типа (WT) и были классифицированы как «чувствительные к макролидам», в то время как в 23,4% (181/774) образцах выявлялись мутации.

Частота выявления *M. pneumoniae*, несущих мутации, составила 48% (87/181) у пациентов мужского пола и 52% (94/181) у пациентов женского пола. У детей школьного возраста (7–12 лет) и подростков (13–18 лет) был выявлен самый высокий уровень мутаций у *M. pneumoniae* – 36,4% (66/181) и 52% (94/181) соответственно, что составило 88,4% (160/181). У детей дошкольного возраста (3–6 лет) и детей в возрасте < 2 лет этот показатель был статистически значительно ниже – 9,4% (17/181) и 2,2% (4/181) соответственно.

Дальнейшее исследование характера мутаций позволило выделить 6 вариантов нуклеотидных замен в гене 23S рРНК *M. pneumoniae*, которые представлены на Рисунке 3.

Наиболее распространенным вариантом мутаций был A2058G – 81,2% образцов (147/181), второй по распространенности заменой была A2059G – 14,9% образцов (27/181). Мутация A2062C была выявлена в 1,1% (2/181) случаев. В ходе исследования был выявлен ге-

Таблица 1. Распределение обследуемых детей с ВП по возрасту и полу

Возрастная группа	Пол	n/N	%
0–2 года	Ж	9/18	50,0
	М	9/18	50,0
3–6 лет	Ж	38/78	48,7
	М	40/78	51,3
7–12 лет	Ж	172/340	50,6
	М	168/340	49,4
13–18 лет	Ж	156/338	46,2
	М	182/338	53,8

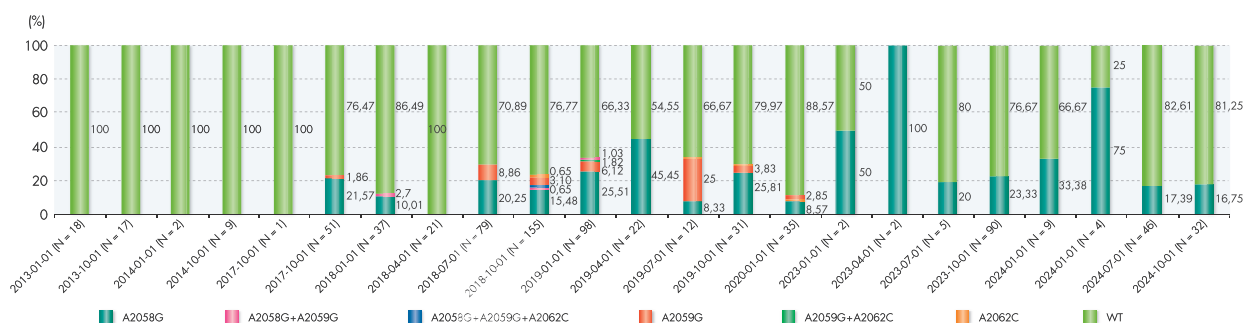


Рисунок 2. Ежеквартальные случаи регистрации ВП, вызванной *M. pneumoniae*, у детей

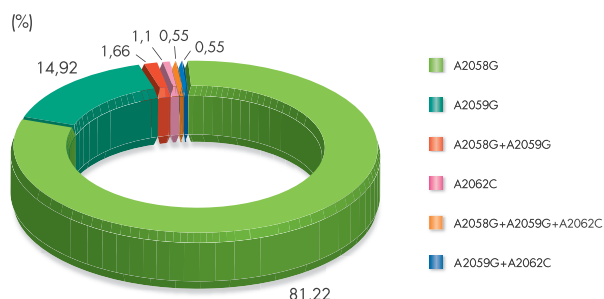


Рисунок 3. Спектр мутаций устойчивости к макролидам у *M. pneumoniae* в 2009–2024 гг. (n = 181)

нотип, состоящий из двух мутаций: A2059G + A2058G – 1,6% (3/181), A2059G + A2062C – 0,5% (1/181), и даже генотип, включающий 3 мутации одновременно: A2059G + A2058G + A2062C – 0,5% (1/181).

За период наблюдения зарегистрировано 3 эпидемических подъема заболеваемости ВП, которые характеризуются как увеличением числа обследований, так и ростом распространенности мутаций. В 2013–2014 гг. в исследование было включено 35 и 7 детей с микоплазменной пневмонией соответственно. В ходе молекулярно-генетического скрининга *M. pneumoniae*, в 2013–2014 гг. не было выявлено мутаций, связанных со снижением чувствительности к макролидным антибиотикам [26].

В 2017 г. подавляющее большинство случаев ВП, вызванной *M. pneumoniae* (80,7%, 42/52) выявлено у детей в Смоленске. В марте 2017 г. был выявлен 1 случай ВП, вызванной *M. pneumoniae*, в октябре это

число увеличилось до 4, в ноябре и декабре 2017 г. отмечался резкий подъем до 22 и 25 случаев соответственно. В 23% (12/52) случаях были выявлены мутации, обуславливающие резистентность к макролидам: A2058G – 91,7% (11/12) и всего в одном образце мутация A2059G. Появление первых мутаций было зарегистрировано на территории Смоленской области в октябре 2017 г., что связано с подъемом заболеваемости. Процент выявленных мутаций от общего числа мутаций за 2017 г. представлен на Рисунке 4.

Эпидемический подъем заболеваемости *M. pneumoniae*, начавшийся осенью 2017 г., продолжился более одного ежегодного сезона. В 2018 г. число зарегистрированных эпизодов увеличилось более чем в 5,5 раз по сравнению с 2017 г. и составило 292 случая. В отличие от 2017 г., случаи *M. pneumoniae* регистрировались ежемесячно. При этом максимальное количество случаев отмечалось в осенне-зимний период – 77% (225/292), минимальное – 23% (37/292) в весенне-летний период. Общее количество мутаций составило 21,9% (64/292). Преобладающим типом мутаций по-прежнему являлась A2058G – 68,7% (44/64), второй по частоте встречаемости была A2059G – 23,4% (15/64). По сравнению с 2017 г., изменилось соотношение мутаций A2058G/A2059G с увеличением доли последней. С марта по июнь 2018 г. мутации не регистрировались. На фоне увеличения заболеваемости *M. pneumoniae* с июля по декабрь 2018 г. отмечался рост числа мутаций с пиком в декабре – 28,1% (18/64). Особенностью вспышки 2018 г. стало выделение генотипа, состоящего из 2 типов мутаций – A2058G + A2059G, которые впервые

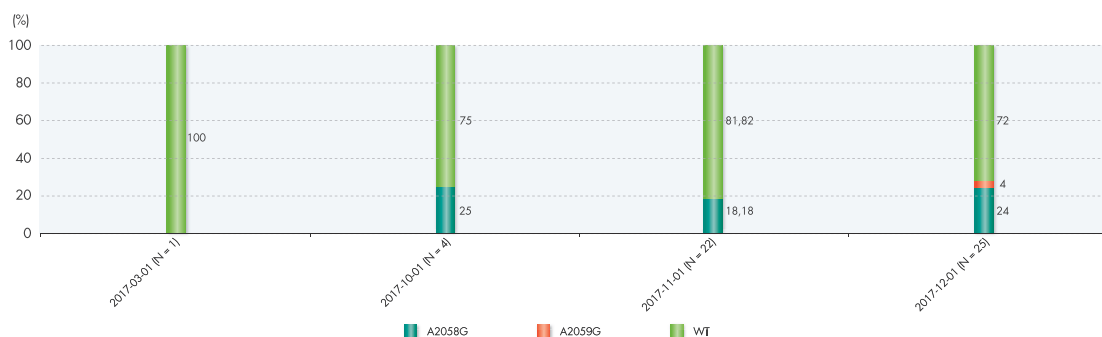


Рисунок 4. Процент регистрации *M. pneumoniae* «дикого» типа и мутаций устойчивости к макролидам в 2017 г.



Рисунок 5. Процент регистрации *M. pneumoniae* «дикого» типа и мутаций устойчивости к макролидам в 2018 г.

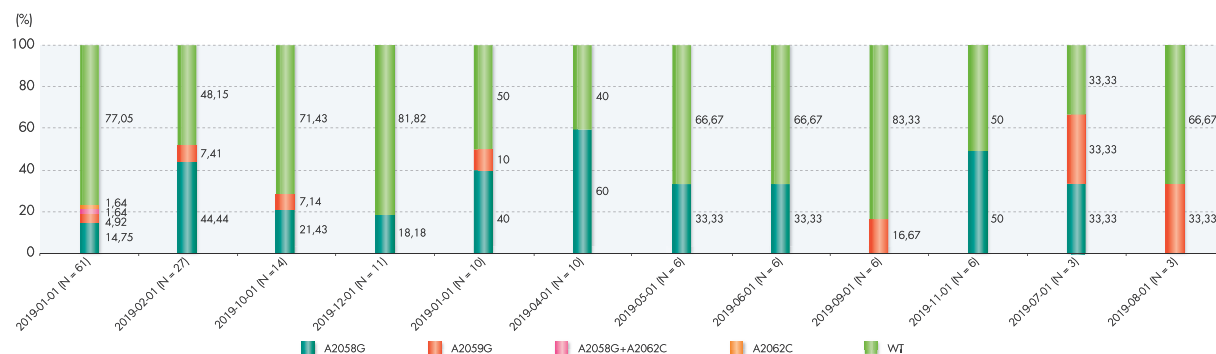


Рисунок 6. Процент регистрации *M. pneumoniae* «дикого» типа и мутаций устойчивости к макролидам в 2019 г.

были зарегистрированы в январе 2018 г. – 4,7% (3/64). В ноябре 2018 г. была выделена редкая мутация A2062C, входящая в генотип, состоящий из 3 типов мутаций A2058G + A2059G + A2062C – 1,5% (1/64) и в декабре 2018 г. в виде одиночной мутации 1,5% (1/64). Процент выявленных мутаций от общего числа за 2018 г. представлен на Рисунке 5. Предполагается, что мутации A2058G + A2059G и A2058G + A2059G + A2062C появились в результате селекции *M. pneumoniae* во время подъема заболеваемости и лечения ВП макролидами.

Были очевидны четкие сезонные колебания: пики инфицирования приходились на период с четвертого квартала 2018 г. по первый квартал 2019 г. Несмотря на снижение выявленных случаев *M. pneumoniae* у детей с ВП на 44% в 2019 г. по сравнению с 2018 г., число устойчивых к макролидам *M. pneumoniae* увеличилось до 34,4% (56/163). В 4 раза чаще выявлялась мутация A2058G – 78,6% (44/56) по сравнению с более редкой мутацией A2059G – 17,9% (10/56). Также была выявлена редкая мутация A2062C – 1,8% (1/56), и генотип, состоящий из 2 мутаций A2059G + A2062C – 1,8% (1/56). Следует отметить, что *M. pneumoniae*, устойчивая к макролидам, регистрировалась ежемесячно, даже в весенне-летний период на фоне значительного снижения числа выявленных случаев (Рисунок 6).

За период эпидемического подъема заболеваемости *M. pneumoniae* с 2017 по 2019 г. было зарегистрировано 507 случаев, из них устойчивые к макролидам *M. pneumoniae* составили 26% (132/507). Большинство

случаев (96,3%) приходилось на город Смоленск. Это связано с тем, что город является областным центром с населением 300 тыс. человек и трудностью доставки материала из районных центров.

В 2020 г. количество выявленных *M. pneumoniae* с января по март составило 35 случаев, в том числе устойчивых к макролидам 11,4% (4/35) (Рисунок 7). Было выявлено 2 типа мутаций: A2058G – 75% (3/4) и A2059G – 25% (1/4).

Во время пандемии COVID-19 в 2020–2022 гг. скрининг на *M. pneumoniae* в Смоленской области был временно прекращен.

С января по сентябрь 2023 г. регистрировались единичные случаи заболевания с резким подъемом более чем в 10 раз в октябре-ноябре 2023 г. Все мутации были представлены одним вариантом – A2058G (25,3%, 25/99) и регистрировались чаще при увеличении числа заболевших (Рисунок 8).

Заболеваемость *M. pneumoniae* в 2024 г. оставалась на уровне 2023 г., однако количество зарегистрированных мутаций снизилось до 22% (20/91). Как и в 2023 г., все мутации были представлены одним вариантом – A2058G (Рисунок 9).

Микоплазменная пневмония чаще начиналась остро, с повышения температуры тела и появления малопродуктивного кашля. Симптомы интоксикации не были выражены, и больные поступали в стационар преимущественно в состоянии средней степени тяжести. Несмотря на наличие мутаций устойчивости к макроли-

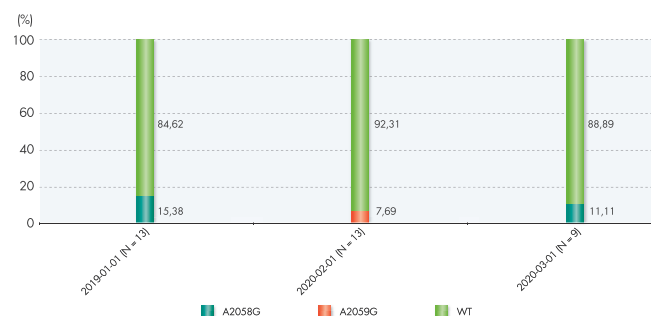


Рисунок 7. Процент регистрации *M. pneumoniae* «дикого» типа и мутаций устойчивости к макролидам в 2020 г.

дам, на фоне проводимой антибактериальной терапии в состоянии больных отмечалась положительная динамика, осложнений зарегистрировано не было, и все пациенты были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило преобладание в возрастной группе 13–18 лет лиц мужского пола по сравнению с женским. В литературе описана более высокая распространенность острых респираторных заболеваний, в том числе ВП, у мужчин, что объясняется высокой воспалительной реакцией дыхательных путей, обусловленной нейтрофилами и цитокинами [27, 28]. Кроме того, андрогены оказывают иммуносупрессивное действие [29]. На развитие ВП могут влиять такие

гендерные особенности, как привычка курить, которая чаще встречается у мужчин и связана с более высокой частотой ВП [30]. На основе данных мониторинга, проведенного в 2019–2020 гг. среди городских подростков-школьников, установлено, что приобщение к табакокурению начинается в возрастном интервале от 10 до 17 лет включительно, с пиком в 13–14 лет как у мальчиков, так и у девочек, при этом ежедневно курят 7,5 из 100 мальчиков и 5,8 из 100 девочек [31]. Поскольку в работе изучали данные госпитализированных пациентов, частота встречаемости в разных возрастных группах отражает частоту заражения микоплазменной инфекцией, вызывающей ухудшение симптомов и приводящей к последующей госпитализации.

Китайские исследователи Ху М. и соавт. выявили, что у детей школьного возраста 6–11 лет ВП, вызванная *M. pneumoniae*, протекала в более тяжелой форме по сравнению с дошкольниками [32].

Результаты исследования указывают на широкую распространенность *M. pneumoniae* у детей школьного возраста и подростков, что согласуется с данными других исследователей [33]. Это может быть обусловлено особенностями эпидемиологического процесса в организованных коллективах у детей. В силу нестойкости *M. pneumoniae* в окружающей среде инфицирование происходит лишь при тесном контакте между людьми, что имеет место в организованных детских коллективах. Отсутствие изоляции заболевших с относительно легкими клиническими формами болезни приводит к активному распространению инфекции среди учащихся. Дальнейшее распространение инфекции среди школьни-

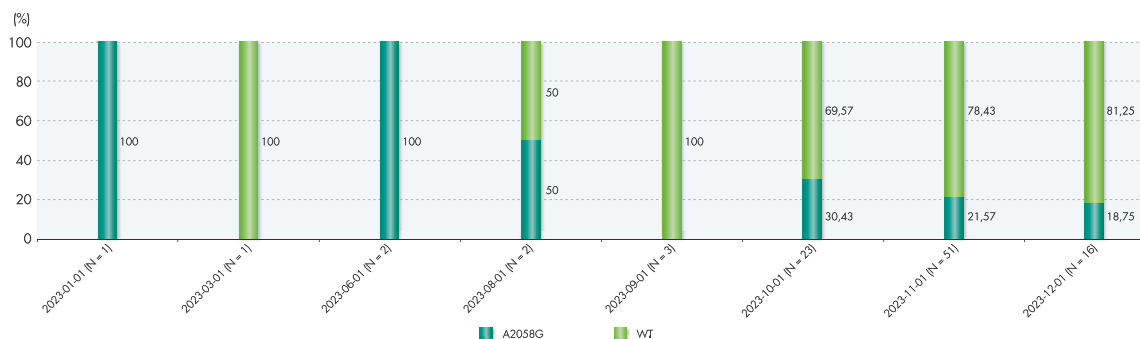


Рисунок 8. Процент регистрации *M. pneumoniae* «дикого» типа и мутаций устойчивости к макролидам в 2023 г.

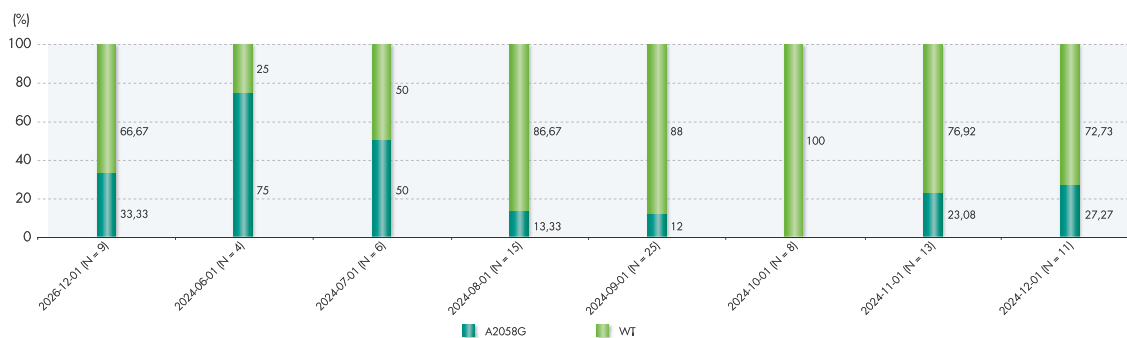


Рисунок 9. Процент регистрации *M. pneumoniae* «дикого» типа и мутаций устойчивости к макролидам в 2024 г.

ков может происходить при посещении учреждений дополнительного образования, спортивных секций, имеет место эстафетная передача возбудителя [34].

За время исследования, которое длилось 14 лет, было зарегистрировано 3 эпидемических подъема заболеваемости, с интервалом 5 лет и длительностью 1–2 года: 2013–2014, 2018–2019, 2023–2024 гг. В 2013 г. на территории Смоленской области было зарегистрировано увеличение случаев ВП на 21,5% в сравнении с 2012 г. [35]. Всего за 2013 г. в исследовании было зарегистрировано 35 детей, 18 из них из поселка городского типа Озерный в Духовщинском районе и 16 детей из города Духовщины Смоленской области. В начале февраля 2013 г. в Озерненскую больницу с симптомами острого респираторного заболевания за медицинской помощью обратились более 100 человек. В результате исследования респираторных образцов школьников и контактных лиц в 23% (25/108) случаях была выявлена ДНК *M. pneumoniae*. В 2014 г. было выявлено 7 случаев микоплазменной пневмонии у детей [26].

По данным государственного отчета «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году», более 90% вспышек ВП в 2017 г. были зарегистрированы в общеобразовательных организациях, в 76,9% очагов этиологическим агентом явилась *M. pneumoniae* [36]. На территории Смоленской области в 2017 г. также отмечался рост заболеваемости ВП с резким подъемом в 2018 г. до 5438 случаев за год [37]. Начавшийся в 2017 г. эпидемический подъем заболеваемости продолжился более одного ежегодного сезона с увеличением числа заболевших более чем в 5,5 раз в 2018 г. В отличие от 2017 г., случаи микоплазменных пневмоний регистрировались ежемесячно. При этом максимальное количество отмечалось в осенне-зимний период – 77% (225/292), минимальное 23% (37/292) в весенне-летний период. В 2019 г. на территории Смоленской области заболеваемость ВП снизилась до 5403 случаев [38]. В 2020–2022 гг. скрининг *M. pneumoniae* не проводился в связи с пандемией COVID-19. Во время пандемии ряд стран регистрировал снижение числа случаев *M. pneumoniae*, что связано с введением ограничительных мероприятий и карантина [39, 40]. Увеличение случаев в октябре-декабре 2023 г. более чем через 3 года после введения ограничений в связи с пандемией COVID-19 основано на 3–5-летней периодичности подъемов заболеваемости.

Развитие устойчивости к макролидам у *M. pneumoniae* связано с увеличением доли пациентов, получающих антибактериальную терапию макролидами во время подъема заболеваемости ВП. Kawakami N. и соавт. обнаружили более высокую распространенность мутаций ($n = 85$) *M. pneumoniae* у детей, ранее получавших макролиды, по сравнению с группой без мутаций ($n = 66$) [41].

В ряде экспериментов с использованием чувствительного эталонного штамма M129 путем серийных пассажей в субингибирующих концентрациях макролидов и родственных антибиотиков получены профили рези-

стентности, четко коррелирующие с характером нуклеотидных замен [42]. В случае 14- и 15-членных макролидов высокий уровень резистентности (МПК > 32 мг/л) связан с переходом из А в Г в положении 2058 и трансверсией из А в С в положении 2059 [43]. По данным ряда авторов, наиболее распространенными вариантами мутаций являются A2058G и A2059G [32, 44].

Guo D. и соавт. в одном клиническом образце обнаружили мутации как A2058G, так и A2059G; к сожалению, этот образец не удалось культивировать и определить МПК антибиотиков [45]. Более того, были выявлены смешанные генотипы: A2058G и «дикого» типа, A2059G и «дикого» типа, а также A2058G, A2059G и «дикого» типа [46]. В литературе также описаны следующие двойные мутации *M. pneumoniae*: A2058T + A2058G, A2426G + G2484A [47, 48].

Akaike H. и соавт. представил результаты многоцентрового проспективного исследования, проведенного в Японии у детей. Была изучена *in vitro* активность 11 антимикробных препаратов против устойчивых к макролидам штаммов *M. pneumoniae*. Данные показали, что мутации A2058G и A2059G приводят к клинически значимой устойчивости *M. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам и линкозамидам [49].

Cardinale F. и соавт. в своей работе сообщили, что наличие устойчивых к макролидам *M. pneumoniae* не изменяет течение ВП, поскольку клинические симптомы, лабораторные результаты и рентгенологические данные были сходными в двух группах, независимо от чувствительности к макролидам. Однако продолжительность госпитализации, лихорадки и кашля была значительно больше у детей с наличием резистентности к антимикробным препаратам [50].

Заключение

ВП у детей, вызванная *M. pneumoniae*, независимо от наличия мутаций к макролидам, характеризуется нетяжелым течением заболевания и благоприятным прогнозом. Во время эпидемических подъемов заболеваемости увеличивается число и спектр мутаций резистентности к макролидам. Появление в популяции резистентных *M. pneumoniae* вызывает обеспокоенность среди врачей практического звена здравоохранения. Результаты исследования подтверждают необходимость целенаправленного скрининга детей и подростков с ВП на наличие *M. pneumoniae* с целью определения тактики лечения, ориентированной на данные по антибиотикорезистентности. Непрерывный мониторинг заболеваемости *M. pneumoniae* и выявление мутаций устойчивости к макролидам является актуальной задачей, сочетающей научную новизну и практическую значимость. Данные, полученные в этой работе, подчеркивают важность постоянного эпидемиологического надзора за динамикой устойчивости *M. pneumoniae*, направленного на сдерживание антибиотикорезистентности на территории РФ. Исследование может служить справочным материалом для описания региональной устойчивости *M. pneumoniae*

к макролидам. Важным инструментом мониторинга является онлайн-платформа AMRcloud, которая не только осуществляет сбор и обработку данных, но и позволяет структурировать информацию, осуществлять многосторонний анализ, выявлять закономерности и прогнозы. Особое значение имеет возможность использовать име-

ющуюся информацию для выбора антибактериальной терапии с учетом географического расположения. Функции AMRcloud могут помочь в решении задач, которые возникают в процессе рутинной работы у клиницистов, микробиологов и эпидемиологов, занимающихся надзором за устойчивостью к антимикробным препаратам.

Литература

1. World Health Organization. Pneumonia in children. Information bulletins. Available at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia. Accessed May 2024.
2. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2018: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2019. 254 p. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. 254 с.)
3. Geppe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Out-of-hospital pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. Doctor.ru. Paediatrics. 2015;114 (13):20-27. Russian. (Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Журнал Доктор Ру. Педиатрия. 2015;114 (13):20-27.)
4. Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children – problems and solutions. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian bulletin of perinatology and pediatrics). 2021;66(1):9-21. Russian. (Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;1(66):9-21.) DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21
5. Zaplatnikov A.L., Maikova I.D., Lepiseva I.V. Respiratory mycoplasmosis in pediatrician's practice. Meditsinskiy sovet (Medical Council). 2016;1(1):157-161. Russian. (Заплатников А.Л., Майкова И.Д., Леписева И.В. Респираторный микоплазмоз в практике врача-педиатра. Медицинский совет. 2016;1(1):157-161.) DOI: 10.21518/2079-701X-2016-1-157-161
6. Liu B., Chang X., Yan N. Clinical analysis of the epidemiology and changes in inflammatory indexes of *Mycoplasma pneumonia* in acute and recovery stage pediatric patients. Transl Pediatr. 2022;11(10):1645-1655. DOI: 10.21037/tp-22-416
7. Zajceva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Miko-plazmennaya infekciya u detej (obzor literatury). RMZh. 2017;5:327-334. Russian. (Зайцева С.В., Застро- жина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфек- ция у детей (обзор литературы). РМЖ. 2017;5:327-334.)
8. Waites K.B., Talkington D.F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. DOI: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004
9. Zhang X., Han M.N., Dong J.H., Li X.X., Hu X.Y., Wang Z., et al. Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* at a military academy. Mil Med Res. 2020;7(1):60. DOI: 10.1186/s40779-020-00289-x
10. Biberfeld G., Sterner G. A study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in families. Scand J Infect Dis, 1969;1(1):39-46. DOI: 10.3109/inf.1969.1.issue-1.06
11. Nagovitsyna E.B., Knizhnikova E.V., Polubartseva V.V., Lebed'Ko O.A. The case of respiratory mycoplasmosis in a family in autumn-winter season of morbidity increase. Bulletin physiology and pathology of respiration. 2018;(70):98-103. Russian. (Наговицына Е.Б., Книжникова Е.В., Полубарцева В.В., Лебедько О.А. Случай семейного очага респираторного микоплазмоза в сезон осенне-зимнего подъема заболеваемости. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018;(70):98-103.)
12. Romanovskaya O.F., Astapov A.A., Romanova O.N. *Mycoplasma* infection in children. Teaching manual. M.: BGMU, 2018. 36 p. Russian. (Романовская О.Ф., Астапов А.А., Романова О.Н. Микоплазменная инфекция у детей. Учебно-методическое пособие. М.: БГМУ, 2018. 36 с.)
13. Spuesens E.B., Fraaij P.L., Visser E.G., Hoogenboezem T., Hop W.C., van Adrichem L.N., et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. PLoS Med. 2013;10(5):e1001444. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444
14. de Groot R.C.A., Estevão S.C., Meyer Sauter P.M., Perkasa A., Hoogenboezem T., Spuesens E.B.M., et al. *Mycoplasma pneumoniae* carriage evades induction of protective mucosal antibodies. Eur Respir J. 2022;59(4):2100129. DOI: 10.1183/13993003.00129-2021
15. Glinkina T.B. Molecular genetic diagnosis and peculiarities of species structure of pathogenic flora in chlamydial and mycoplasma infection of the respiratory tract in children. Problems of health and ecology. 2019;4 (62):11-16. Russian. (Глинкина Т.В. Молекулярно-генетическая диа-

- гностика и особенности видовой структуры патогенной флоры при хламидийном и микоплазменном инфицировании респираторного тракта у детей. Проблемы здоровья и экологии. 2019;4 (62):11-16.)
16. Koenen M.H., de Groot R.C.A., de Steenhuijsen P. W.A.A., Chu M.L.J.N., Arp K., Hasrat R., et al. *Mycoplasma pneumoniae* carriage in children with recurrent respiratory tract infections is associated with a less diverse and altered microbiota. *EBioMedicine*. 2023;98:104868. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104868
 17. Koshkarina E.A., Kvashnina D.V., Shirokova I.Yu. Clinico-epidemiological and immunological characteristics of mycoplasma pneumonias (analytical review). *MediAl*. 2019;1(23):7-18. Russian. (Кошкарина Е.А., Квашнина Д.В., Широкова И.Ю. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний (аналитический обзор). *МедиАль*. 2019;1(23):7-18.) DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-7-18
 18. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76. DOI: 10.1093/cid/cir531
 19. Edelstein I.A. *Mycoplasma pneumoniae* – current data on the structure, molecular biology and epidemiology of the pathogen. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya*. 2023;25(4):332-349. Russian. (Эйдельштейн И.А. *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(4):332-349.) DOI: 10.36488/cmasc.2023.4.332-349
 20. Meyer Sauter P.M., Beeton M.L., Uldum S.A., Bossuyt N., Vermeulen M., Loens K., et al. ESGMAC–My COVID Study Team. *Mycoplasma pneumoniae* detections before and during the COVID-19 pandemic: results of a global survey, 2017 to 2021. *Euro Surveill*. 2022;27(19):2100746. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2100746
 21. The ESCMID Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC). Available at: www.escmid.org/esgmac/. Accessed May 26, 2024.
 22. «DeMaRes» study. AMRcloud. Available at: <https://amrcloud.net/ru/project/demares/>. Accessed July 18, 2024. Russian. (Исследование «DeMaRes». AMRcloud. Доступно по адресу: <https://amrcloud.net/ru/project/demares/>. Ссылка активна на 18 июля 2024 г.)
 23. Edelstein I.A., Edelstein M.V., Romanov A.V., Rachina S.A., Yatsyshina S.B., Rakovskaya I.V., et al. Detection of macrolide-resistance mutations in 23S rRNA gene of *Mycoplasma pneumoniae* using a novel real-time PCR assay. *Pacific medical journal*. 2015;(1):63-66. Russian. (Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Романов А.В., Рачина С.А., Яцышина С.Б., Раковская И.В. и соавт. Выявление мутаций устойчивости к макролидам в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):63-66.)
 24. Kuzmenkov A.Y., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya*. 2019;21(2):119-124. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и соавт. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):119-124.) DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.119124
 25. Bobylev A.A., Rachina S.A., Eidelstein I.A., Kozlov R.S., German S.V., Pogodin A.G. Description of the outbreak of infection caused by *Mycoplasma pneumoniae* in the Smolensk region. *Pulmonology*. 2013;(5):97-100. Russian. (Бобылев А.А., Рачина С.А., Эйдельштейн И.А., Козлов Р.С., Герман С.В., Погодин А.Г. Описание вспышки инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, в Смоленской области. *Пульмонология*. 2013;(5):97-100.) DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-610-617
 26. Ben-Shmuel A., Sheiner E., Wainstock T., Landau D., Vaknin F., Walfisch A. The association between gender and pediatric respiratory morbidity. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(9):1225-1230. DOI: 10.1002/ppul.24083
 27. Corica B., Tartaglia F., D'Amico T., Romiti G.F., Cangemi R. Sex and gender differences in community-acquired pneumonia. *Intern Emerg Med*. 2022;17(6):1575-1588. DOI: 10.1007/s11739-022-02999-7
 28. Gubbels Bupp M.R., Jorgensen T.N. Androgen-induced immunosuppression. *Front Immunol*. 2018;9:794. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00794
 29. Hammond A., Halliday A., Thornton H.V., Hay A.D. Predisposing factors to acquisition of acute respiratory tract infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1254. DOI: 10.1186/s12879-021-06954-3
 30. Skvortsova E.S., Goncharova M.V. Features of smoking in modern urban school adolescents. *Russian journal of preventive medicine*. 2024;27(4):52-59. Russian. (Скворцова Е.С., Гончарова М.В. Особенности табакокурения у современных городских подростков-школьников. *Профилактическая медицина*. 2024;27(4):52-59.) DOI: 10.17116/profmed20242704152
 31. Xu M., Li Y., Shi Y., Liu H., Tong X., Ma L., et al. Molecular epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children, Wuhan, 2020-2022. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):23. DOI: 10.1186/s12866-024-03180-0
 32. Yatsyshina S. B., Spichak T.V., Kim S.S., Vorobyeva D.A., Ageeva M.R., Gorelov A.V., et al. Detection of respiratory viruses and atypical bacteria in patients with pneumonia and healthy children over a ten-year follow-up period. *Pediatrics. The G.N. Speransky journal*. 2016;95(2):43-50. Russian. (Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С., Воробьева Д.А., Агеева М.Р., Горелов А.В. и соавт. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):43-50.)
 33. Somova A.V., Golubkova A.A., Smirnova S.S. Clinical and epidemiological characteristics of an outbreak of pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in a

- city with a population of 45,700 people. Infekcionnye bolezni (Infectious diseases). 2019;17(3):48-54. Russian. (Сомова А. В. Голубкова А.А., Смирнова С.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки микоплазменной пневмонии в городе с населением 45,7 тыс. человек. Инфекционные болезни. 2019;17(3):48-54. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-48-54
34. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in Smolensk Region in 2013: State Report. Smolensk: Department of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Smolensk Region, FBUZ "Center of Hygiene and Epidemiology in Smolensk Region", 2014. 184 p. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Смоленской области в 2013 году: Государственный доклад. Смоленск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области, 2014. 184 с.)
 35. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2017: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018. 268 p. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с.)
 36. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Smolensk Region in 2018: Materials for the State Report. Smolensk: Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Smolensk Region, FBUZ Center for Hygiene and Epidemiology in the Smolensk Region, 2019. 189 p. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Смоленской области в 2018 году: Материалы к государственному докладу. Смоленск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области, 2019. 189 с.)
 37. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Smolensk Region in 2019: Materials for the State Report. Smolensk: Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Smolensk Region, FBUZ Center for Hygiene and Epidemiology in the Smolensk Region, 2020. 195 p. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Смоленской области в 2019 году: Материалы к государственному докладу. Смоленск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области, 2020. 195 с.)
 38. Meyer Sauter P.M., Chalker V.J., Berger C., Nir-Paz R., Beeton M.L. ESGMAC and the ESGMAC-My COVID study group. *Mycoplasma pneumoniae* beyond the COVID-19 pandemic: where is it? Lancet Microbe. 2022;3(12):e897. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00190-2
 39. Preobrazhenskaya D.V., Kremlevskaya S.P., Muzyka A.D., Melekhina E.V. Features of the course of respiratory mycoplasmosis in children in the postmenopausal period. *Epidemiology and infectious diseases*. 2023;4:50-56. Russian. (Преображенская Д.В., Кремлевская С.П., Музыка А.Д., Мелехина Е.В. Особенности течения респираторного микоплазмоза у детей в постковидный период. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023;4:50-56. DOI: 10.18565/epidem.2023.13.4.50-6
 40. Kawakami N., Namkoong H., Saito F., Ishizaki M., Yamazaki M., Mitamura K. Epidemiology of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* by age distribution in Japan. *J Infect Chemother*. 2021;27(1):45-48. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.08.006
 41. Pereyre S., Guyot C., Renaudin H., Charron A., Bébéar C., Bébéar C.M. *In vitro* selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(2):460-465. DOI: 10.1128/AAC.48.2.460-465.2004
 42. Principi N., Esposito S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):506-511. DOI: 10.1093/jac/dks457
 43. Lanata M.M., Wang H., Everhart K., Moore-Clingenpeel M., Ramilo O., Leber A. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in children, Ohio, USA. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1588-1597. DOI: 10.3201/eid2706.203206
 44. Guo D., Hu W., Xu B., Li J., Li D., Li S., et al. Allele-specific real-time PCR testing for minor macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):616. DOI: 10.1186/s12879-019-4228-4
 45. Guo D.X., Hu W.J., Wei R., Wang H., Xu B.P., Zhou W., et al. Epidemiology and mechanism of drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China: a multicenter study. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(3):288-296. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4053
 46. Waites K.B., Ratliff A., Crabb D.M., Xiao L., Qin X., Selvarangan R., et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the United States as determined from a national surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2019;57(11):e00968-19. DOI: 10.1128/JCM.00968-19
 47. Big Mohammadi H., Pouladi I., Zolfaghari M.R., Niankan M. The prevalence of 23S rRNA mutations in ML-resistant *M. pneumoniae* isolates to clarithromycin in patients with respiratory infections. *Rep Biochem Mol Biol*. 2020;9(2):156-162. DOI: 10.29252/rbmb.9.2.156
 48. Akaike H., Miyashita N., Kubo M., Kawai Y., Tanaka T., Ogita S., et al. Atypical Pathogen Study Group. *In vitro* activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(6):535-538. DOI: 10.7883/yoken.65.535
 49. Cardinale F., Chironna M., Chinellato I., Principi N., Esposito S. Clinical relevance of *Mycoplasma pneumoniae* macrolide resistance in children. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):723-724. DOI: 10.1128/JCM