

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743

Взаимодействие возбудителей сочетанных инфекций при комплексной коморбидности (теоретические и практические вопросы)

В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

При сочетанных инфекциях организм человека и возбудитель формируют сложную паразитарную систему, когда инфекционный процесс может развиваться по следующим сценариям: 1) активизация инфекционного процесса, вызванного всеми возбудителями; 2) преимущественная активизация одного из инфекционных процессов; 3) отсутствие активизации инфекционного процесса; 4) отсутствие взаимного влияния сочетанных инфекций друг на друга. Возбудители инфекций по-разному воздействуют на организм человека и в месте внедрения, запуская каскад патологических процессов, и в месте основной локализации. Формирование комплексной коморбидности зависит от неспецифических защитных сил, биологических свойств возбудителей, одновременности или последовательности заражения, интервалов между инфицированием различными агентами и пр. В данном обзоре обсуждаются причины преобладания клинических проявлений одного из заболеваний при сочетанных инфекциях: синергизм, антагонизм между микроорганизмами, последовательность инфицирования, длительность инкубационных периодов. Рассмотрены следующие варианты течения сочетанных инфекций и их влияния на комплексную коморбидность: доминирование клинических проявлений одной инфекции; одинаковая выраженность симптомов всех инфекций либо формирование более тяжелой клинической картины по сравнению с моноинфекциями; отягощающее влияние одной инфекции на другую; наложение клинической картины одной инфекции на картину другой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микст-инфекция, сочетанная инфекция, комплексная коморбидность, этиология, взаимодействие возбудителей, паразитарная система, инфекционный процесс, эпидемический процесс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Взаимодействие возбудителей сочетанных инфекций при комплексной коморбидности (теоретические и практические вопросы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(11):737–743. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743.

Interaction of concurrent infection pathogens in complex comorbidity (theoretical and practical issues)

V.V. Shkarin, N.V. Saperkin

Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

In case of co-infections, the human body and the pathogen form a complex parasitic system. Also, the development of the infectious process is possible according to the following scenarios: infectious process activation caused by all pathogens; predominant activation of one of the infectious processes; absence of the infectious process activation; absence of combined infection interaction. Infectious pathogens affect the human body in different ways both at the site of permeation, launching a cascade of pathological processes, and at the site of the main localization. The formation of complex comorbidity depends on the non-specific immune defense, the biological properties of pathogens, the simultaneity or sequence of infection, the intervals between infection with various pathogens, etc. This article discusses the reasons for the predominance of one of the disease clinical manifestations in concurrent infections: synergism, antagonistic microorganisms, the chain of infection, the incubation period duration. The following variants of the co-infection course and their influence on complex comorbidity are considered: the dominance of one infection clinical manifestations; the same severity of symptoms of all infections, or the formation of a more severe clinical picture compared to single infections; the aggravating effect of one infection on another; the clinical picture overlap of one infection on another.

KEYWORDS: mixed infection, concurrent infection, complex comorbidity, etiology, interaction of pathogens, parasitic system, infectious process, epidemic process.

FOR CITATION: Shkarin V.V., Saperkin N.V. Interaction of concurrent infection pathogens in complex comorbidity (theoretical and practical issues). Russian Medical Inquiry. 2021;5(11):737–743 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические подходы к изучению взаимодействия микроорганизмов в условиях комплексной коморбидности привлекают все большее внимание исследователей. Наши представления о причинах возникновения

и механизмах развития инфекционных болезней во многом остаются неполными. В первую очередь это касается сочетанных инфекций в условиях комплексной коморбидности. Об этом свидетельствуют достаточно высокие уровни заболеваемости и смертности, а также неспособ-

ность здравоохранения в настоящее время справляться с инфекциями.

Несмотря на множество неустановленных пока закономерностей патогенеза комплексной коморбидности, на основе имеющихся данных можно констатировать высокую распространенность данного явления, усугубляющего тяжесть течения и прогноз заболевания. В первую очередь надо детально рассмотреть все особенности сочетаний патогенов при инфекционной патологии и интегрировать эти знания в имеющиеся знания о комплексной коморбидности. Далее, изучить имеющуюся у больного коморбидную соматическую патологию и интегрировать знания о ней в представления о комплексной коморбидности.

Согласно теории паразитоценозов (Павловского — Беклемишева, 1961) сочлены экопаразитарных систем составляют в организме хозяина эколого-генетическое единство, и взаимоотношения между ними могут быть разнообразными [1]. Необходимо учитывать, что при инфекции, которая обуславливается участием двух и более возбудителей, различных вариантов их взаимоотношений (рис. 1) и взаимоотношений с макроорганизмом, становится больше, а значит, и процесс должен протекать на более сложном уровне. При сочетанной соматической патологии эти явления могут существенно изменять течение всего инфекционного процесса, а также патоморфоза соматических заболеваний [1, 2].

За счет ассоциативной и антагонистической форм симбиоза взаимодействие нескольких возбудителей в человеческом организме обуславливает сложный и качественно иной инфекционный и эпидемический процесс, который не может быть выражен простым суммированием признаков, характерных для каждой из составляющих его моноинфекций.

На фоне ассоциативного симбиоза при комплексной коморбидности, скорее всего, следует ожидать утяжеления клинического течения соматических заболеваний. Антагонистические формы симбиоза возбудителей в организме человека могут приводить как к подавлению одной инфекции другой, так и к искажению клинической картины, маскировке симптомов. Вероятно, и в этом случае также может наблюдаться утяжеление клинического течения соматических болезней. Кроме того, взаимодействие между возбудителями на фоне соматических заболеваний может осложнять диагностику, лечение и профилактику сочетанных заболеваний.

Сложные взаимоотношения участников паразитарной системы при сочетанных инфекциях определяют развитие инфекционного процесса по одному из следующих сценариев: 1) активизация инфекционного процесса, вызванного обоими (всеми) возбудителями (одно- или двухсторонний синергизм); 2) преимущественная активизация одного из инфекционных процессов; 3) отсутствие активизации инфекционного процесса; 4) отсутствие влияния сочетанных инфекций друг на друга.

Активизация инфекционного процесса, вызванного обоими (всеми) возбудителями

Известно активизирующее действие на вирусы со стороны некоторых простейших и грибов. Например, при инфицировании культуры клеток Нер-2 токсоплазмами и вирусами происходит стимуляция размножения вирусов.

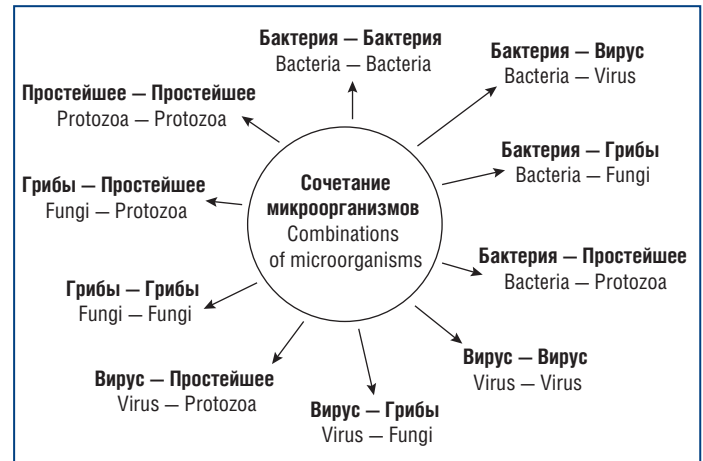


Рис. 1. Варианты сочетаний различных микроорганизмов при инфекциях, обусловленных несколькими возбудителями

Fig. 1. Variants of various microorganisms' combinations in infections caused by several pathogens

Другим примером может служить взаимодействие вируса гриппа и других респираторных вирусов со стрептококками (в том числе авирулентными штаммами), которое приводит к нарастанию вирулентности последних и увеличению риска летальных исходов [3].

При взаимодействии микоплазм и вирусов чаще всего отмечается ингибирующее действие микоплазм на репродукцию вируса, тогда как вирусы чаще способствуют активизации микоплазменной инфекции [4]. Установлено, что передача коклюша облегчается под влиянием присоединившегося эпидемического паротита, а скарлатина, развившаяся после кори, обычно протекает легко. Экспериментально доказано, что присоединение к туляремии псевдотуберкулеза или сальмонеллеза повышает активность лейкоцитов по отношению к *Francisella tularensis* [5, 6]. К явлению синергизма можно отнести взаимодействие между *Borrelia burgdorferi* и *Babesia microti*, которые при коинфекции существенно отягощают ее течение [7]. Отмечен выраженный синергизм между возбудителем клещевого энцефалита и *B. burgdorferi* как в клеще-переносчике, так и в организме больного, результатом чего становится более тяжелое течение сочетанной инфекции по сравнению с моноинфекцией боррелиоза [8, 9]. Сочетанная инфекция, обусловленная ВИЧ и цитомегаловирусом (ЦМВ), может быть результатом прямого стимулирующего взаимодействия между этими вирусами [10].

Синергизм демонстрируют и лекарственно-устойчивые микроорганизмы, продуцируя ферменты, инактивирующие антибиотики, тем самым защищая лекарственно-чувствительных ассоциантов — возбудителей смешанной инфекции.

Одним из наиболее интересных примеров ассоциативного симбиоза возбудителей, распространенного в Экваториальной Африке, является сочетанная инфекция, вызванная *Plasmodium falciparum* и вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), — лимфома Беркитта [11]. Механизмы молекулярного взаимодействия ВЭБ и *P. falciparum* во многом изучены, однако остается неясным, как другие возбудители малярии при наличии ВЭБ влияют на геном человека и влияют ли вообще. Также остается непроясненным вопрос о возможности и последствиях генетических нару-

шений при взаимодействии этих двух патогенов у больных в других климатических зонах, отличных от Экваториальной Африки.

Доказано, что одновременное заражение малярией (*P. falciparum*) и шистосомозом (*Schistosoma mansoni*) приводит к утяжелению течения обоих заболеваний, развитию осложнений и большей частоте неблагоприятных исходов у зараженных лиц [12].

Активизация инфекционного процесса, вызванного обоими (всеми) возбудителями, часто встречается на практике и, как правило, приводит к утяжелению клинического течения каждого заболевания и, скорее всего, соматических заболеваний в целом, к затяжному течению и ухудшению прогноза.

Показателен пример комплексной коморбидности у ребенка 2 лет с сочетанным инфицированием *Mycoplasma pneumoniae* и парвовирусом В19 [13]. В данном клиническом наблюдении сочетанная инфекция, вызванная двумя патогенами, спровоцировала соматическую патологию.

Отметим и еще одно весьма поучительное клиническое наблюдение комплексной коморбидности на примере женщины 33 лет, когда решающую роль сыграло коинфицирование ВИЧ и вирусом гепатита С [14]. Сочетанная вирусная инфекция способствовала прогрессии обоих заболеваний и ускорила формирование СПИДа. Развитие иммунодефицита вызвало полиорганное внелегочное туберкулезное поражение. Особенность данного клинического наблюдения заключалась еще и в том, что больная не относилась к социальной группе риска по возникновению туберкулеза.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННАЯ АКТИВИЗАЦИЯ ОДНОГО ИЗ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Этот тип взаимоотношений участников паразитарной системы является наиболее распространенным вариантом течения сочетанных инфекций. К сочетанным инфекциям, протекающим с преимущественной активизацией одного инфекционного процесса и, следовательно, доминированием клинической картины одного из имеющихся инфекционных заболеваний, относятся такие сочетания, как брюшной тиф + паратифы (А, В), туберкулез + стрептококковая или пневмококковая инфекция, корь + дифтерия, грипп + менингококковая инфекция, аденовирусная + стафилококковая инфекция, коклюш + ЦМВ-инфекция.

Описано уникальное для наших дней сочетание аскаридоза и лепры. Авторы полагают, что аскаридоз повышает восприимчивость к микобактериям, способствуя заражению лепрой [15].

Исследования показали, что *Yersinia enterocolitica* обладает способностью значительно ингибировать размножение *Yersinia pseudotuberculosis* [16]. При этом отмечено, что в годы повышения заболеваемости псевдотуберкулезом наблюдается снижение заболеваемости кишечным иерсиниозом, а сезонные подъемы заболеваемости иерсиниозом и псевдотуберкулезной инфекцией не совпадают.

Известно, что вакцинопрофилактика полиомиелита может существенно влиять на заболеваемость гепатитом А, так как вирусы полиомиелита и гепатита А довольно близки по своим биологическим и эпидемиологическим характеристикам [1, 17, 18].

Показателен клинический случай, обусловленный сочетанием у ребенка 5 гельминтов и 2 простейших [19], с характерным эпидемиологическим анамнезом. Симбиоз раз-

личных по экологии паразитов вызвал уникальную форму комплексной коморбидности — полимикст-инвазию (токсокароз-висцеральная форма + описторхоз + лямблиоз + энтеробиоз + аскаридоз + трихоцефаллез + бластоцистоз).

ОТСУТСТВИЕ АКТИВИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Подобное явление возможно в случае антагонизма между возбудителями сочетанной инфекции. Так, одновременное инфицирование двумя вирусами может приводить к частичному угнетению их репродукции. Например, одновременное заражение гриппом и парагриппом, гриппом и аденовирусной инфекцией, как правило, приводит к легким формам обоих заболеваний [20].

Получены свидетельства выраженного антагонизма между *Candida spp.* и *Enterococcus spp.* в биотопах у женщин репродуктивного возраста. При этом энтерококки, как правило, не вызывают ярко выраженных клинических проявлений инфекции [21]. Антагонистические отношения имеют место при сочетании *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae* и некоторых кишечных бактерий [22, 23].

Установлено, что при хронической сочетанной инфекции ВГС + вирус гепатита В редко выявляются одновременно два исследуемых вирусных генома. При этом имеют место как ситуации взаимного ингибирования двух геномов, проявляющиеся впоследствии изолированным доминированием одного из них, так и редкие случаи, когда оба маркера вирусной репликации (НВV-ДНК и НСV-РНК) перестают определяться [18, 24]. Кроме того, концентрация нуклеиновых кислот вирусов гепатитов В и С при микст-гепатитах может быть в несколько раз ниже, чем при моноинфекциях. Данное наблюдение позволяет предположить антагонистическое взаимодействие двух вирусов, играющее роль в комплексной коморбидности [25–27].

ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ ДРУГ НА ДРУГА

В этой ситуации при оценке воздействия в целом на организм человека их рассматривают как сумму двух (реже — трех и более) моноинфекций. В условиях эксперимента было продемонстрировано независимое течение каждой из инфекций при сочетании клещевого энцефалита и гриппа, клещевого энцефалита и сыпного тифа [4]. Яркий пример такого развития событий — сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза, патогенетически тесно связанных, взаимодействующих друг с другом опосредованно через многие структуры организма человека.

Другим примером может служить сочетание респираторно-синтициального вируса и метапневмовируса. По данным F.J. Lim et al. [28], подобное сочетание не оказывает существенного влияния на клиническое течение болезни по сравнению с моноинфекцией.

Отметим, что в ряде случаев одно заболевание предрасполагает к развитию для другого. Вторичный инфекционный эндокардит успешно развивается на фоне старого ревматического или врожденного порока сердца, после комиссуротомии. Замечено, что вновь формирующаяся болезнь нередко клинически доминирует и затухивает проявления своей предшественницы. Так, при формировании нефротического синдрома у больных волчаночным нефритом и геморрагическим васкулитом угасают характерные черты

системной красной волчанки и геморрагического диатеза. Однако нередко вторая болезнь, возникшая на фоне предшествующей, отягощает ее (интерферирующая синтропия). Так, вызванная *Helicobacter pylori* инфекция при дуоденальной язве во многих случаях значительно ухудшает ее течение. Отягощает течение гастродуоденальных язв и присоединившаяся грибковая инфекция. Наличие мицеллярной формы *Candida albicans* в биоптатах со дна язвы свидетельствует о формировании второй болезни [29].

По данным некоторых авторов, чаще всего при сочетанных инфекциях наблюдаются синергичные взаимодействия возбудителей. Примерами могут служить сочетания: ВИЧ + туберкулез, клещевой энцефалит + иксодовый клещевой боррелиоз, а также аденовирусная инфекция в сочетании со стафилококковой [8, 18, 30–33].

При комплексной коморбидности можно полагать, что независимое течение инфекционной болезни так или иначе будет усиливать клиническое течение соматических заболеваний. Рассмотрим клиническое наблюдение тромботической тромбоцитопенической пурпуры, представленное Н.Д. Ющукон и соавт. [34]. Заслуживают внимания следующие клиничко-эпидемиологические особенности осложненной комплексной коморбидности: манифестное развитие клинической картины заболевания, нехарактерное для ВИЧ отсутствие сочетанных инфекций, недостаточно полное обследование на оппортунистические инфекции, посмертный диагноз ВИЧ-инфекции, а также формирование за короткий промежуток времени на фоне одной инфекции как минимум 8 соматических патологий.

Возбудители инфекций оказывают на организм человека разнообразное воздействие и в месте внедрения, запуская каскад процессов, и в месте основной локализации. Эти патогены влияют на иммунную систему, а также на ряд органов и систем, непосредственно не вовлеченных в инфекционный процесс [35–37]. Присутствие паразитов в организме хозяина повышает восприимчивость к другим возбудителям, обуславливая возникновение сочетанных инфекций и инвазий [15, 19], а также различных соматических заболеваний, т. е. комплексной коморбидности.

Сочетанный инфекционный процесс зачастую не может быть выражен простым суммированием признаков, характерных для каждой из составляющих его моноинфекций. Поэтому клиническая картина сочетанных инфекций часто существенно отличается от проявлений каждого заболевания в отдельности и безусловным негативным влиянием на сочетанную соматическую патологию [38–40].

Отметим следующие варианты клинического течения сочетанных инфекций и их влияния на комплексную коморбидность:

1. Доминирование клинических проявлений одной инфекции над проявлениями другой (других). В случае комплексной коморбидности клиническое течение соматических заболеваний предполагается более тяжелым.
2. Одинаковая выраженность симптомов всех инфекций либо формирование более тяжелой клинической картины по сравнению с моноинфекциями. Иногда инфекции могут протекать независимо друг от друга, никак не влияя на клиническую картину каждого заболевания. Клиническое течение соматических заболеваний будет принимать более тяжелый характер.

3. Отягощающее или облегчающее влияние одной инфекции на другую. При разной локализации инфекций могут обнаруживаться типичные для каждой из них симптомы, значительно облегчающие диагностику. При этом может наблюдаться взаимное отягощение или, наоборот, облегчение течения инфекций, что затрудняет выявление сочетанного инфекционного процесса. При таком варианте ожидается более тяжелая клиническая картина соматических болезней.
4. Наложение клинической картины одной инфекции на другую, что отражается на течении заболевания, так как появляются новые симптомы, не свойственные каждой инфекции в отдельности. При данном варианте вряд ли можно думать об облегченном клиническом течении соматической патологии.

Важным моментом является изменчивость возбудителей сочетанных инфекций, которая может возникнуть как вследствие совместного паразитирования, так и под влиянием макроорганизма. В случае сочетанных инфекций возбудители получают дополнительные преимущества для изменения своих свойств вследствие разнообразных и разнонаправленных воздействий друг на друга при совместном паразитировании [41].

Нарастание вирулентности вследствие совместного паразитирования приводит к тому, что для окружающих больной сочетанной инфекцией будет эпидемиологически более опасным источником возбудителя. Можно допустить, что чем тяжелее протекает сочетанная инфекция, тем выше вирулентность выделяемых во внешнюю среду микроорганизмов и тем опаснее больной как источник инфекции [3, 42, 43].

Изменения могут касаться не только вирулентности возбудителей, но и их тропности к различным органам и тканям человека [41]. Подобные явления могут приводить к иному течению инфекционного процесса, с последующим формированием комплексной коморбидности. В случае многокомпонентной сочетанной инфекции могут реализовываться различные варианты проникновения возбудителей в макроорганизм. В свою очередь, это, вероятно, зависит от времени инфицирования, входных ворот, органотропности и тканевой специфичности возбудителей. Указанные процессы в целом могут исказить клиническую картину и формировать непредсказуемый исход.

Возбудители сочетанных инфекций, взаимодействуя, могут также изменять свои патогенные свойства. Свойство микроорганизмов изменяться в зависимости от наличия в них бактериофагов (профагов) известно давно. Классическим примером может служить *Corynebacterium diphtheriae*, у которой выработка токсина зависит от наличия в ней профага. При утрате профага бактерия теряет способность синтезировать токсин, при приобретении — восстанавливает эту способность [44].

Обратим внимание и на способность микроорганизмов изменять чувствительность к антимикробным препаратам при совместном паразитировании. Например, лекарственно-устойчивые штаммы возбудителей урогенитальных инфекций у больных с сочетанными формами выделяются намного чаще, чем при моноинфекции. Аналогичные данные получены при изучении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [45, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сочетанных инфекциях организм человека и возбудители инфекций формируют сложную паразитарную систему, в которой могут реализовываться разнообразные формы взаимоотношений. Можно отметить, что чаще всего при сочетанных инфекциях наблюдается явление синергизма, что способствует более бурному течению заболеваний и неблагоприятному исходу. Синергизм может быть односторонним, когда один из возбудителей стимулирует деятельность другого, и двусторонним, при котором оба участника инфекционного процесса взаимно усиливают биологическую активность друг друга. В таких случаях более выражено проявляется и комплексная коморбидность, особенно в плане развития тяжелых осложнений, а клиническая картина сочетанных соматических заболеваний примет более тяжелый характер.

Таким образом, преобладание клинических проявлений одного из заболеваний при сочетанных инфекциях может быть обусловлено преимущественной активацией одного из инфекционных процессов вследствие прямого стимулирующего действия одних возбудителей на других, антагонизма между микроорганизмами, а также разности во времени, последовательности инфицирования, скорости развития возбудителей и длительности инкубационных периодов разных инфекций. В случаях комплексной коморбидности можно полагать, что независимое течение инфекционной болезни так или иначе будет усиливать клиническое течение соматических заболеваний. На развитие эпидемического процесса одной инфекции может оказать влияние профилактика другой, в отношении которой доказано существование их взаимодействия на суборганизменном уровне эпидемического процесса.

Реакция макроорганизма на множественное инфицирование и формирование комплексной коморбидности зависит от многих факторов: например, от состояния общефизиологических (неспецифических) защитных сил, биологических свойств возбудителей, одновременности или последовательности заражения, интервалов между инфицированием различными агентами и др. Рассматривая особенности межмикробных взаимодействий различных видов возбудителей, одновременно или последовательно инфицирующих организм человека, а также взаимоотношений с ним, приходится отметить, что данные вопросы изучены недостаточно.

Несомненно, исследование механизмов взаимодействия возбудителей инфекций поможет глубже понять закономерности сочетанного инфекционного процесса, особенности клинической картины, характер течения, ближайшие и отдаленные исходы заболеваний. Изучение данных вопросов представляет большую значимость для диагностики, лечения и понимания всех сторон профилактики.

Литература

1. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе. Вестник РАМН. 2018;73(3):195–205.
2. Kumar N., Sharma S., Barua S. et al. Virological and immunological outcomes of coinfections. Clin Microbiol Rev. 2018;31(4): e00111–17. DOI: 10.1128/CMR.00111-17.
3. Дубровина Г.Я., Грабовская К.Б., Иванова И.А. Летальный синергизм вирус-бактериальных инфекций (модель: грипп-стрептококк). Вестник АМН СССР. 1989;1:17–22.

4. Бароян О.В., Портер Д.Р. Международные и национальные аспекты современной эпидемиологии и микробиологии. М.: Медицина; 1975.
5. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2006.
6. Митрофанов А.В., Овчинникова Т.А., Гасилина Е.С. Случай субтоксической дифтерии ротоглотки, сочетающейся с острой цитомегаловирусной инфекцией у ребенка 5 лет с персистирующей Эпштейн — Барр вирусной инфекцией. Известия Самарского научного центра РАН. 2009;1(5):905–907.
7. Knapp K.L., Rice N.A. Human coinfection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* in the United States. J Parasitol Res. 2015;2015:587131. DOI: 10.1155/2015/587131.
8. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Вашукова М.А., Волкова Л.И. Боррелии как вероятные антогонисты вируса клещевого энцефалита: паразитологический и клинический аспекты проблемы. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2001;3:3–11.
9. Субботин А.В., Семенов В.А., Этенко Д.А. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами. Архив внутренней медицины. 2012;2:35–39.
10. Perello R., Vergara A., Monclus E. et al. Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1030. DOI: 10.1186/s12879-019-4643-6.
11. Гринев А.Б. Сочетанная инфекция: тропическая малярия и лимфома Беркитта. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2012;2:47–49.
12. Wilson S., Vennervald B.J., Kadzo H. et al. Hepatosplenomegaly in Kenyan schoolchildren: exacerbation by concurrent chronic exposure to malaria and *Schistosoma mansoni* infection. Trop Med Int Health. 2007;12(12):1442–449. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2007.01950.x.
13. Петрова Г.В., Агапова С.С., Мозжухина М.В. и др. Генерализованный эритематозно-уртикарный дерматит и поражение респираторного тракта как проявление сочетанной парвовирусной В19 и микоплазменной инфекции у ребенка 2 лет. Детские инфекции. 2018;17(2):66–71.
14. Матиевская Н.В., Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Пашко А.Ю. Туберкулезное поражение печени у больной ко-инфекцией (ВИЧ-НСВ). Журнал ГрГМУ. 2009;1:129–131.
15. Diniz L.M., Zandonade E., Dietze R. et al. Short report: do intestinal nematodes increase the risk for multibacillary leprosy? Am J Trop Med Hyg. 2001;65:852–854. DOI: 10.4269/ajtmh.2001.65.852.
16. Кузьмин А.В. Микробиологические и эпидемиологические особенности псевдотуберкулеза в Приморском крае в современный период: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 1997.
17. Нечаев В.В., Иванов А.К., Сакра А.А. и др. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от терапии к практике. Журнал инфектологии. 2017;9(4):126–132. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132.
18. Яковлев А.А., Савилов Е.Д. Проблемные вопросы общей эпидемиологии. Новосибирск: Наука; 2015.
19. Кучеря Т.В. Гельминтозы у детей — возможные варианты симбиоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;1:76–79.
20. Мусабаев И.К., Абубакирова Ф.З., Султанов Ш.А. Руководство по воздушно-капельным инфекциям. Ч. 2. Под ред. И.К. Мусабаева. Ташкент: Медицина; 1982.
21. Александрова Н.А., Заславская М.И., Вахромова М.В. Антагонистические взаимоотношения энтерококков с кандидами на уровне вагинального биотопа и в эксперименте *in vitro*. Медицинский альманах. 2016;5:91–94.
22. Быковский А.Ф. Актуальные вопросы проблемы смешанных инфекций. В кн.: Сборник научных трудов «Смешанные инфекции». М.; 1986.
23. Ляшенко Ю.И. Смешанные инфекции. Ленинград: Медицина; 1989.
24. Горбаков В.В., Хазанов А.И., Блохина Н.П. Естественное течение сочетанных гепатитов В и С. Гепатология. 2003;1:21–23.
25. Шкурко Т.В., Чешик С.Г. Смешанная инфекция вирусами гепатитов В и С. Мир вирусных гепатитов. 2000;10:2–5.
26. Бондаренко А.Л., Савиных М.В., Костяев А.А., Ежова Н.Л. Специфика процессов липопероксидации при хроническом гепатите В+С. Вятский медицинский вестник. 2007;4:85–87.
27. Савиных М.В. Показатели перекисного окисления липидов лимфоцитов и иммунологических реакций при хронической микст-инфекции В и С. Вятский медицинский вестник. 2006;2:54–55.

28. Lim F.J., de Klerk N., Blyth C.C. et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21(4):648–655. DOI: 10.1111/resp.12741.
29. Крылов А.А. К проблеме сочетанности заболеваний. *Клиническая медицина*. 2000;78:56–58.
30. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Шевченко Н.П. и др. Случай смерти от цирроза печени больной с ВИЧ-инфекцией и инфильтративным туберкулезом легких. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;1:49–54.
31. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В. и др. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2014;6(1):7–18. DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-7-18.
32. Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Инфекционные заболевания у детей: роль в возникновении соматической патологии. *Детские инфекции*. 2013;3:3–5.
33. Казарина Л.Н., Вдовина Л.В., Кудрявцева А.В. Воспалительные заболевания пародонта и ВИЧ-инфекция. Нижний Новгород: Изд-во НГМА; 2006.
34. Ющук Н.Д., Гаджикулиева М.М., Волгина Г.В. и др. Тромботическая микроангиопатия у пациента с ВИЧ-инфекцией (клиническое наблюдение). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016;3:107–112.
35. Скрипченко Н.В., Мазеева Е.М., Бехтерева М.К., Иванова М.В. Особенности течения менингоэнцефалита у ребенка со смешанной бактериальной инфекцией (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2013;5(1):103–107.
36. Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Буланьков Ю.Н. Очерки общей инфектологии. Элиста: Джангар; 2007.
37. Гордеев А.В., Юрсова Е.Н., Пискунова С.Л. и др. Интерфероны и индукторы интерферона в лечении сочетанных форм иерсиниозов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009;4:62–64.
38. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева С.И. и др. Клинико-эпидемиологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2018;17(3):16–21. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-3-16-21.
39. Ситкина Е.Л., Вишневская Т.В., Данилова Е.М., Лиознов Д.А. Клинический случай сочетанного течения гемофильной инфекции и ветряной оспы у ребенка. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;4:52–54.
40. Проскура Л.В. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции. *Наука и здравоохранение*. 2013;1:23–29.
41. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Эволюция патогенеза инфекционных болезней. *Детские инфекции*. 2010;3:3–6.
42. Селиванов А.А. Экология аденовирусов человека. *Вестник АМН СССР*. 1983;4:40–43.
43. Савилов Е.Д., Колесников С.Н., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;4:66–75. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-4-66-75.
44. Летаров А.В. Современные концепции биологии бактериофагов. М.: Делли; 2019.
45. Акимкин В.Г., Захарова Ю.А., Игонина Е.П., Болгарова Е.В. Нозокомиальные респираторные вирусные инфекции: современное состояние проблемы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019;5:50–61. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-5-50-61.
46. Сингур О.А., Туркутоков В.Б. Мониторинг резистентности штаммов *Neisseria gonorrhoeae* к антибиотикам при моно- и микст-инфекциях. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010;2:10–12.
47. Gavrishva N.A., Antonova T.V. Infectious process: clinical and pathophysiological aspects: textbook. SPb.: JeLBI-SPb, 2006 (in Russ.).
48. Mitrofanov A.V., Ovchinnikova T.A., Gasilina E.S. Subtoxic oropharyngeal diphtheria combined with acute cytomegalovirus infection in a 5-year-old child with persistent Epstein-Barr viral infection. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2009;1(5):905–907 (in Russ.).
49. Knapp K.L., Rice N.A. Human coinfection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* in the United States. *J Parasitol Res*. 2015;2015:587131. DOI: 10.1155/2015/587131.
50. Alekseev A.N., Dubinina E.V., Vashukova M.A., Volkova L.I. *Borrelia* as probable antagonists of tick-borne encephalitis virus: parasitological and clinical aspects of the problem. *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni*. 2001;3:3–11 (in Russ.).
51. Subbotin A.V., Semenov V.A., Jetenko D.A. The problem of modern mixed neuroinfections transmitted by ixodid ticks. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2012;(2):35–39 (in Russ.).
52. Perello R., Vergara A., Monclus E. et al. Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1030. DOI: 10.1186/s12879-019-4643-6.
53. Grinev A.B. Co-infection: tropical malaria and Burkitt's lymphoma. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 2012;2:47–49 (in Russ.).
54. Wilson S., Vennervald B.J., Kadzo H. et al. Hepatosplenomegaly in Kenyan schoolchildren: exacerbation by concurrent chronic exposure to malaria and *Schistosoma mansoni* infection. *Trop Med Int Health*. 2007;12(12):1442–1449. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2007.01950.x.
55. Petrova G.V., Agapova S.S., Mozzhuhina M.V. et al. Generalized erythematous-urticarial dermatitis and lesions of the respiratory tract as a manifestation of combined parvovirus B19 and mycoplasma infection in a 2-year-old child. *Detskie infekcii*. 2018;17(2):66–71 (in Russ.).
56. Matievskaja N.V., Cyrkunov V.M., Prokopnik N.I., Pashko A. Ju. Tuberculous liver disease in a patient with co-infection (HIV-HCV). *Zhurnal GrGMU*. 2009;1:129–131 (in Russ.).
57. Diniz L.M., Zandonade E., Dietze R. et al. Short report: do intestinal nematodes increase the risk for multibacillary leprosy? *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:852–854. DOI: 10.4269/ajtmh.2001.65.852.
58. Kuz'min A.V. Microbiological and epidemiological features of pseudotuberculosis in the Primorsky Territory in the modern period: thesis. Vladivostok, 1997 (in Russ.).
59. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Sakra A.A. et al. Chronic viral hepatitis, tuberculosis and HIV infection as comorbidities: from therapy to practice. *Zhurnal infektologii*. 2017;9(4):126–132 (in Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132.
60. Jakovlev A.A., Savilov E.D. Problematic issues of general epidemiology. *Novosibirsk*; 2015 (in Russ.).
61. Kucherja T.V. Helminthiasis in children — possible variants of symbiosis. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2010;1:76–79 (in Russ.).
62. Musabaev I.K., Abubakirova F.Z., Sultanov Sh.A. *Airborne Infections Guide. Part 2*. Tashkent; Meditsina; 1982 (in Russ.).
63. Aleksandrova N.A., Zaslavskaja M.I., Vahromova M.V. Antagonistic relationships between enterococci and candida at the level of the vaginal biotope and in an in vitro experiment. *Medicinskij al'manah*. 2016;5:91–94 (in Russ.).
64. Bykovskij A.F. Scientific collection «Mixed infections». M.; 1986 (in Russ.).
65. Ljashenko Ju.I. *Coinfections*. Leningrad: Medicina; 1989 (in Russ.).
66. Gorbakov V.V., Hazanov A.I., Blohina N.P. The natural course of combined hepatitis B and C. *Gepatologija*. 2003;1:21–23 (in Russ.).
67. Shkurko T.V., Cheshik S.G. Mixed infection with hepatitis B and C viruses. *Mir virusnyh gepatitov*. 2000;10:2–5 (in Russ.).
68. Bondarenko A.L., Savinyh M.V., Kostjaev A.A., Ezhova N.L. Specificity of lipid peroxidation processes in chronic hepatitis B + C. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2007;4:85–87 (in Russ.).
69. Savinyh M.V. Indicators of lipid peroxidation of lymphocytes and immunological reactions in chronic mixed infection B and C. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2006;2:54–55 (in Russ.).
70. Lim F.J., de Klerk N., Blyth C.C. et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21(4):648–655. DOI: 10.1111/resp.12741.
71. Krylov A.A. On a problem of a combination of diseases. *Klinicheskaja medicina*. 2000;78:56–58 (in Russ.).

References

1. Jakovlev A.A., Pozdeeva E.S. Possible mechanisms of self-regulation of parasitic systems in biogeocenosis. *Vestnik RAMN*. 2018;73(3):195–205 (in Russ.).
2. Kumar N., Sharma S., Barua S. et al. Virological and immunological outcomes of coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4): e00111–00117. DOI: 10.1128/CMR.00111-17.
3. Dubrovina T. Ya., Grabovskaya K.B., Ivanova I.A. Lethal synergism of virus-bacterial infections (model: influenza-streptococcus). *Vestnik AMN SSSR*. 1989;(11):17–22 (in Russ.).
4. Barojan O.V., Porter D.R. International and national aspects of modern epidemiology and microbiology. M.: Meditsina; 1975 (in Russ.).

30. Babaeva I. Ju., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P. et al. Death from cirrhosis of the liver of a patient with HIV infection and infiltrative pulmonary tuberculosis. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2013;1:49–54 (in Russ.).
31. Rassohin V.V., Beljakov N.A., Rozental' V.V. et al. Secondary and somatic diseases in HIV infection. *VICH-infekcija i immunosupressija*. 2014;6(1):7–18 (in Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-7-18.
32. Mazankova L.N., Grigor'ev K.I. Infectious diseases in children: role in the occurrence of somatic pathology. *Detskie infekcii*. 2013;3:3–5 (in Russ.).
33. Kazarina L.N., Vdovina L.V., Kudrjavceva A.V. Inflammatory periodontal disease and HIV infection. *Nizhnij Novgorod: Izd-vo NGMA*; 2006 (in Russ.).
34. Jushhuk N.D., Gadzhikulieva M.M., Volgina G.V. et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with HIV infection (clinical case). *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie*. 2016;3:107–112 (in Russ.).
35. Skripchenko N.V., Mazeeva E.M., Behtereva M.K., Ivanova M.V. Features of the course of meningoencephalitis in a child with mixed bacterial infection (clinical case). *Zhurnal infektologii*. 2013;5(1):103–107 (in Russ.).
36. Lobzin Ju.V., Belozerov E.S., Beljaeva T.V., Bulan'kov Ju.N. Essays on General Infectology. *Jelista: Dzhangar*; 2007 (in Russ.).
37. Gordec A.V., Jurusova E.N., Piskunova S.L., Chernikova A.A. Interferons and interferon inducers in the treatment of mixed forms of yersiniosis. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2009;4:62–64 (in Russ.).
38. Popova O.P., Fedorova I.M., Koteleva S.I. et al. Clinical and epidemiological features of the combined course of whooping cough and chlamydial infection in children. *Detskie infekcii*. 2018;17(3):16–21 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-3-16-21.
39. Sitkina E.L., Vishnevskaja T.V., Danilova E.M., Lioznov D.A. A clinical case of a combined course of hemophilic infection and chickenpox in a child. *Consilium Medicum. Pediatrija (Pril.)*. 2016;4:52–54 (in Russ.).
40. Proskura L.V. Combination of tuberculosis and HIV infection. *Nauka i zdravooхранenie*. 2013;1:23–29 (in Russ.).
41. Uchajkin V.F., Shamsheva O.V. Evolution of children infectious diseases. *Detskie infekcii*. 2010;3:3–6 (in Russ.).
42. Selivanov A.A. Ecology of human adenoviruses. *Vestnik AMN SSSR*. 1983;4:40–43 (in Russ.).
43. Savilov E.D., Kolesnikov S.N., Briko N.I. Comorbidity in epidemiology is a new trend in public health research. *Zhurn mikrobiol, epidemiol and immunobiol*. 2016;4:66–75 (in Russ.).
44. Letarov A.V. Modern concepts of bacteriophage biology. M.: DeLi; 2019 (in Russ.).
45. Akimkin V.G., Zaharova Ju.A., Igonina E.P., Bolgarova E.V. Nosocomial respiratory viral infections: current state of the problem. *Zhurn mikrobiol, epidemiol and immunobiol*. 2019;5:50–61 (in Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2019-5-50-61.
46. Singur O.A., Turkutjukov V.B. Monitoring antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* strains in mono- and mixed infections. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2010;2:10–12 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шкарин Вячеслав Васильевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1; ORCID iD 0000-0001-6152-2943.

Саперкин Николай Валентинович — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1; ORCID iD 0000-0002-3629-4712.

Контактная информация: Саперкин Николай Валентинович, e-mail: saperkinnv@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.07.2021.

Поступила после рецензирования 28.07.2021.

Принята в печать 20.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Vyacheslav V. Shkarin — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Volga Research Medical University; 10/1, Minin Square, Nizhny Novgorod, 603005 Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6152-2943.

Nikolay V. Saperkin — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-based Medicine, Volga Research Medical University; 10/1, Minin Square, Nizhny Novgorod, 603005 Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3629-4712.

Contact information: Nikolay V. Saperkin, e-mail: saperkinnv@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 05.07.2021.

Revised 28.07.2021.

Accepted 20.08.2021.