

№ 45, 2023



ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ЖУРНАЛ
ИНФЕКЦИОННОЙ
ПАТОЛОГИИ

The Far Eastern Journal
of Infectious Pathology

Хабаровский
Научно-Исследовательский
Институт Эпидемиологии
и Микробиологии

16+

On-Line версия журнала находится по адресу www.elibrary.ru

Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии

№ 45, 2023

Основатель и первый главный редактор журнала – профессор В.В. Богач

Редакционный совет:

Г.Г. Онищенко (академик РАМН, д.м.н., профессор, Москва)
М.И. Михайлов (член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, Москва)
В.Ф. Учайкин (академик РАМН, д.м.н., профессор, Москва)
Е.И. Ефимов (д.м.н., профессор, Нижний Новгород)
Н.В. Рудаков (д.м.н., профессор, Омск)
С.В. Балахонов (д.м.н., профессор, Иркутск)
Л.М. Сомова (д.м.н., профессор, Владивосток)
С.Ш. Сулейманов (д.м.н., профессор, Хабаровск)
И.Я. Егоров (д.м.н., профессор, Якутск)

Главный редактор

О.Е. Троценко, доктор медицинских наук

Редакционная коллегия:

В.П. Молочный - *зам главного редактора, д.м.н., профессор*
Ю.Г. Ковальский, *д.м.н., профессор*
Ю.Н. Сидельников, *д.м.н., профессор*
Г.С. Томилка, *д.м.н., профессор*
Т.А. Захарычева, *д.м.н., профессор*
О.В. Островская, *д.м.н., ст. н. с.*
И.И. Протасеня, *д.м.н., доцент*
А.П. Бондаренко, *к.м.н., ст. н. с.*
А.Г. Драгомерецкая, *к.б.н.*
Т.В. Корита – *ответственный секретарь, к.м.н., ст. н. с.*
П.А. Жуков – *технический редактор*

Учредитель –

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора

Журнал зарегистрирован Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Дальневосточному федеральному округу (Роскомнадзор).
Свидетельство ПИ № ТУ 27-00473 от 17.06.2014 г.

Подписной индекс по Каталогу российской прессы «Почта России» в Межрегиональном агентстве подписки 14202

Периодичность издания – 2 раза в год

Журнал размещается в интегрированном научном информационном ресурсе в российской сети Интернет – Научной электронной библиотеке.

Полная версия журнала доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

ISSN 2073-2899

Публикации в Дальневосточном журнале инфекционной патологии бесплатны

Адрес издателя и редакции:

680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора

Для корреспонденции:

680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора
редакция «Дальневосточного Журнала Инфекционной Патологии»

E-mail: adm@hniiem.ru Наш сайт в Интернет: <http://www.hniiem.rosпотребнадzor.ru>

При цитировании ссылка на журнал обязательна

Мнение редакции журнала может не совпадать с мнением авторов

© Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 В ДЕВЯТИ КУРИРУЕМЫХ РЕГИОНАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В ПЕРВЫЕ ТРИДЦАТЬ ДЕВЯТЬ НЕДЕЛЬ 2023 ГОДА

Т.В. Корита, О.Е. Троценко, В.О. Котова, Е.А. Базыкина, Т.А. Зайцева, О.П. Курганова, М.Е. Игнатъева, Т.Н. Детковская, П.В. Копылов, Я.Н. Господарик, О.А. Фунтусова, С.А. Корсунская, А.В. Семинихин.....7

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОНИТОРИНГА С ЯНВАРЯ ПО АВГУСТ 2023 Г.

Л.В. Бутакова, Е.Ю. Сапега, О.Е. Троценко, Т.А. Зайцева, Т.Н. Каравянская, И.С. Карлов, Ю.А. Гарбуз, Л.А. Лебедева, О.И. Реброва...18

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко, Т.А. Зайцева, Т.Н. Каравянская, Ю.А. Гарбуз, Л.А. Лебедева.....24

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

В.О. Котова, Е.А. Базыкина, Л.А. Балахонцева, О.Е. Троценко, О.А. Фунтусова, Е.А. Ломакина.....32

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В, С И D СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ: ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко, Л.А. Балахонцева, В.О. Котова.....42

РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2018-2022 ГГ.

И.О. Таенкова, О.Е. Троценко, Л.А. Балахонцева, В.О. Котова, Е.А. Базыкина.....49

КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ЛИХОРАДКЕ КУ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (2013-2022 ГГ.)

Е.Н. Сокиркина, Н.Л. Пичурина, А.К. Носков.....59

ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КЛЕЩЕВЫХ

ORIGINAL RESEARCHES VIRAL INFECTIONS

PECULIARITIES OF COVID-19 EPIDEMIC PROCESS IN NINE SUPERVISED TERRITORIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT DURING FIRST THIRTY-NINE WEEKS OF THE YEAR 2023

T.V. Korita, O.E. Trotsenko, V.O. Kotova, E.A. Bazykina, T.A. Zaitseva, O.P. Kurganova, M.E. Ignatyeva, T.N. Detkovskaya, P.V. Kopilov, Ya.N. Gospodarik, O.A. Funtusova, S.A. Korsunskaya, A.V. Seminikhin.....7

ENTEROVIRUS INFECTION INCIDENCE IN THE KHABAROVSK KRAI FROM JANUARY TO AUGUST 2023

L.V. Butakova, E.Yu. Sapega, O.E. Trotsenko, T.A. Zaitseva, T.N. Karavyanskaya, I.S. Karlov, Yu.A. Garbuz, L.A. Lebedeva, O.I. Rebrova.....18

ROTA VIRUS INFECTION IN THE KHABAROVSK KRAI

E.Yu. Sapega, L.V. Butakova, O.E. Trotsenko, T.A. Zaitseva, T.N. Karavyanskaya, Yu.A. Garbuz, L.A. Lebedeva.....24

GENETIC DIVERSITY OF HEPATITIS B AND C VIRUSES AMONG POPULATION OF THE SAHALIN OBLAST

V.O. Kotova, E.A. Bazykina, L.A. Balakhontseva, O.E. Trotsenko, O.A. Funtusova, E.A. Lomakina.....32

PREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS B, C AND D AMONG POPULATION OF THE KHABAROVSK KRAI: LABORATORY DIAGNOSTIC VIEW OF THE ISSUE

E.A. Bazykina, O.E., Trotsenko L.A. Balakhontseva, V.O. Kotova.....42

EPIDEMIC DEVELOPMENT IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT DURING YEARS 2018-2022

I.O. Taenkova, O.E. Trotsenko, L.A. Balakhontseva, V.O. Kotova, Bazykina.....49

TICK-BORNE TRANSMISSIVE INFECTIONS

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON Q FEVER IN THE RUSSIAN FEDERATION (DURING YEARS 2013-2022)

E.N. Sokirkina, N.L. Pichurina, A.K. Noskov.....59

IDENTIFICATION OF TICK-BORNE PATHO-

ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ В КЛЕЩАХ, УДАЛЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИСАСЫВАНИЯ К ЧЕЛОВЕКУ НА ТЕРРИТОРИИ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ В ЭПИДСЕЗОН 2017-2023 ГГ.
Н.В. Белкина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко, Т.А. Аушева.....65

ПАЗАРИТАРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЦИСТОГО ЭХИНОКОККОЗА В ПРИАМУРЬЕ
Ю.И. Москвина, А.Г. Драгомерецкая, С.И. Гаер, О.Е. Троценко, Т.А. Зайцева, Т.Н. Каравянская, П.В. Копылов, И.С. Бутенко, О.П. Курганова, Е.Н. Бурдинская.....73

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ СЕЛЕЗЁНКИ У ПАЦИЕНТА С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР
В.И. Старостина, Л.И. Валишина, Л.М. Мухаметдинова, А.Н. Бурганова, Л.Р. Ахтарова...79

ОБЗОРЫ

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОМИЕЛИТА И ЭНТЕРОВИРУСНОЙ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИИ НА НАЦИОНАЛЬНОМ И ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ
О.Е. Троценко, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова...86

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА
В.И. Старостина.....99

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЮГЕ РОССИЙСКОГО ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА»

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ПАТОЛОГИЯ КЛЕТОК ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ COVID-19
С.А. Абрамова, Е.И. Дробот, Е.В. Пустовалов, Л.М. Сомова, М.Ю. Щелканов109

ПОЛУЧЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ОГУРЕЧНОЙ МОЗАИКИ
М.Р. Алиев, П.Г. Милованкин, Н.Н. Какарека, Т.П. Смолина, В.Ф. Толкач, Т.А. Кузнецова, В.Г. Волков, М.Ю. Щелканов112

ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСА SARS-COV-2 В ПРИМОРСКОМ КРАЕ В 2020-2023 гг.
А.А. Белик, Е.В. Персиянова, Н.В. Крылова, Ю.А. Белов, О.В. Иунихина, М.Ю. Щелканов115

ГЕЛЬМИНТОФАУНА ДИКИХ КАБАНОВ (*SUS SCROFA USSURICUS*) В ПРИМОРСКОМ

GENS IN IXODID TICKS REMOVED AFTER SUCTION ON HUMANS IN THE KHABAROVSK KRAI TERRITORY DURING 2017-2023 EPIDEMIC SEASONS
N.V. Belkina, A.G. Dragomeretskaya, O.E. Trotsenko, T.A. Ausheva65

PARASITIC INFECTIONS

CURRENT STATE OF CYSTIC ECHINOCOCOSIS ISSUE IN THE AMUR REGION
Yu.I. Moskvina, A.G. Dragomeretskaya, S.I. Gaer, O.E. Trotsenko, T.A. Zaitseva, T.N. Karavanskaya, P.V. Kopilov, I.S. Butenko, O.P. Kurganova, E.N. Burdinskaya.....73

CLINICAL CASE

SPONTANEOUS RUPTURE OF THE SPLEEN IN A PATIENT WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY THE EPSTEIN-BARR VIRUS
V.I. Starostina, L.I. Valishina, L.M. Mukhametdinova, A.N. Burganova, L.R. Akhtarova.....79

REVIEWS

CURRENT ASPECTS OF ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF POLIOMYELITIS AND ENTEROVIRUS (NON-POLIO) INFECTION OF NATIONAL AND GLOBAL LEVELS
O.E. Trotsenko, E.YU. Sapega, L.V. Butakova..86

DISEASES AND CONDITIONS ASSOCIATED WITH HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6
V.I. Starostina.....99

MATERIALS OF THE CONFERENCE «CURRENT ISSUES OF BIOLOGICAL SAFETY ENSURING IN THE RUSSIAN SOUTHERN FAR EAST »

ULTRASTRUCTURE PATHOLOGY OF INNATE IMMUNITY CELLS DURING COVID-19
S.A. Abramova, E.I. Drobot, E.V. Pustovalov, L.M. Somova, M.Yu. Shchelkanov109

PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST CUCUMBER MOSAIC VIRUS
M.V. Aliev, P.G. Milovankin, N.N. Kakareka, N.P. Smolina, V.F. Tolkach, T.A. Kuznetsova, V.G. Volkov, M.Yu. Shchelkanov112

EVOLUTION OF SARS-COV-2 VIRUS IN THE PRIMORSKY KRAI DURING THE PERIOD FROM 2020 to 2023
A.A. Belik, E.V. Persyanova, N.V. Krylova, Yu.A. Belov, O.V. Iunichina, M.Yu. Shchelkanov115

HELMINTH FAUNA OF WILD BOARS (*SUS SCROFA USSURICUS*) IN THE PRI-

КРАЕ Ю.А. Белов, Т.В. Табакаева, Е.М. Щелканов, А.В. Табакаев, И.В. Галкина, Д.В. Панкратов, М.Ю. Щелканов117	MORSKY KRAI Yu.A. Belov, T.V. Tabakaeva, E.M. Shchelkanov A.V. Tabakaev, I.V. Galkina, D.V. Pankratov, M.Yu. Shchelkanov117
ЭКОЛОГО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТО- РИНГ ВИРУСА ГРИППА А НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ В 2019-2023 гг. М.Н. Дунаева, О.В. Иунихина, А.Л. Суровый, Д.В. Панкратов, М.Ю.Щелканов 120	ECOLOGICAL AND VIROLOGICAL MONITOR- ING OF INFLUENZA VIRUS A ON THE TERRI- TORY OF THE PRIMORSKY KRAI DURING THE PERIOD FROM 2019 TO 2023 M.N. Dunaeva, O.V. Iunikhina, A.L. Suroviy, D.V. Pankratov, M.Yu. Shchelkanov120
АКТУАЛЬНОСТЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИ- ХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ ДЛЯ ЮГА РОССИЙСКОГО ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА О.В. Иунихина, А.Б.Потт, Д.В. Панкратов, М.Ю. Щелканов122	HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYN- DROME RELEVANCE FOR THE RUSSIAN SOUTHERN FAR EAST O.V. Inukhina, A.B. Pott, D.V. Pankratov, M.Yu. Shchelkanov122
ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИ- НЕНИЙ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭНДЕМИКОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА Н.В. Крылова, О.В. Иунихина, С.А. Федореев, А.Б. Потт, Т.С. Запорожец, М.Ю. Щелканов124	ANTIVIRAL ACTIVITY OF COMPOUNDS OF PLANT ENDEMICIS OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT N.V. Krylova, O.V. Iunikhina, S.A. Fedoreev, A.B. Pott, T.S. Zaporozhets, M.Yu. Shchelkanov ...124
ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ВИРУСА КЛЕЩЕ- ВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В.А. Лубова, А.Л. Шутикова, М.Ю. Щелканов127	PECULIARITIES OF PRIMERS SELECTION FOR TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS SE- QUENCING V.A. Lubova, A.L. Shutikova, M.Yu. Shchelkanov127
СОВРЕМЕННАЯ ТАКСОНОМИЧЕСКАЯ НО- МЕНКЛАТУРА ВИРУСОВ МЕДОНОСНЫХ ПЧЁЛ Е.К. Мерлов, А.В. Гапека, О.В. Иунихина, М.Ю. Щелканов129	MODERN TAXONOMIC NOMENCLATURE OF HONEY BEE VIRUSES E.K. Merlov, A.V. Gapeka, O.V. Iunikhina, M.Yu. Shchelkanov.....129
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С В ПРИМОРСКОМ КРАЕ Р.В. Омельченко, М.Ю. Щелканов133	EPIDEMIOLOGY OF HEPACIVIRUS HOMINIS IN THE PRIMORSKY KRAI R.V. Omelchenko, M.Yu. Shchelkanov133
ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ LAMP В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕ- ВАНИЙ В.Д. Показеев, Ю.А. Белов, М.Ю. Щелканов.....135	ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF LAMP IN LABORATORY DIAGNOSIS OF IN- FECTIOUS DISEASES V.D. Pokazeev, Yu.A. Belov, M.Yu. Shchelkanov.....135
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ В 2009-2019 гг. Ю.Н. Показеева, А.А. Яковлев, М.Ю. Щелканов.....137	EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF SAL- MONELLOSIS IN THE PRIMORSKY KRAI DUR- ING THE PERIOD FROM 2009 TO 2019 Yu.N. Pokazeeva, A.A. Yakovlev, M.Yu. Shchelkanov.....137
ПЧЕЛЫ КАК ИСТОЧНИК САЛЬМОНЕЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ Ю.Н. Показеева, М.П. Бынина, Д.В. Панкратов, М.Ю. Щелканов139	BEEES AS A SOURCE OF SALMONELLOSIS Yu.N. Pokazeeva, M.P. Bynina, D.V. Pankratov, M.Yu. Shchelkanov139
ОСОБЕННОСТИ ИЗОЛЯЦИИ РИККЕТСИЙ НА МОДЕЛИ РАЗВИВАЮЩИХСЯ КУРИНЫХ ЭМ- БРИОНОВ Е.С. Пугачева, А.Л. Шутикова, Л.М. Сомова, М.Ю. Щелканов141	PECULIARITIES OF RICKETTTSIA ISOLATION ON A MODEL OF DEVELOPING CHICKEN EM- BRYOS E.S. Pugacheva, A.L. Shutikova, L.M. Somova, M.Yu. Shchelkanov141

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ COVID-19 В ПРИМОРСКОМ КРАЕ Л.М. Семейкина, Н.В. Крылова, А.А. Белик, М.Ю. Щелканов143	EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF COVID-19 IN PRIMORSKY KRAI L.M. Semeikina, N.V. Krylova, A.A. Belik, M.Yu. Shchelkanov143
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИКСО- ДОВЫХ КЛЕЩЕЙ <i>IXODES PERSULCATUS</i> И <i>I. PAVLOVSKYI</i> В ЮЖНОЙ ЧАСТИ ПРИМОР- СКОГО КРАЯ Т.В. Табакаева, В.А. Скобеева, Е.М. Щелка- нов, Ю.А. Белов, Д.В. Панкратов, М.Ю. Щелканов.....146	MOLECULAR IDENTIFICATION OF IXODIC TICKS <i>IXODES PERSULCATUS</i> AND <i>I. PAVLOVSKYI</i> IN THE SOUTHERN PART OF PRIMORSKY KRAI T.V. Tabakaeva, V.A. Skobeeva, E.M. Shchelka- nov, Yu.A. Belov, D.V. Pankratov, M.Yu. Shchelkanov.....146
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАМ- МОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ИЗ КОЛЛЕКЦИИ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ Г.П. СОМОВА РОСПОТРЕБНАДЗОРА А.Л. Шутикова, В.А. Лубова, М.Ю. Щелканов.....148	GENETIC CHARACTERISTICS OF TICK- BORNE ENCEPHALITIS STRAINS OBTAINED FROM COLLECTION OF G.P. SOMOV SCIEN- TIFIC RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLO- GY AND MICROBIOLOGY OF THE FEDERAL SERVICE FOR SURVEILLANCE ON CONSUM- ERS RIGHTS PROTECTION AND HUMAN WELLBEING (ROSPOTREBNADZOR) A.L. Shutikova, V.A. Lubova, M.Yu. Shchelkanov.....148
ЩЕЛЕЛИСТНИК ОБЫКНОВЕННЫЙ (<i>SCHIZOPHYLLUM COMMUNE</i>) КАК ЭТИОЛО- ГИЧЕСКИЙ АГЕНТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕ- КА Е.М. Щелканов, Н.В. Крылова, Д.В. Панкратов, Н.В. Бухарова151	SCHIZOPHYLLUM COMMUNE AS AN ETIO- LOGICAL AGENT OF HUMAN DISEASES E.M. Shelkanov, N.V. Krylova, D.V. Pankratov, N.V. Bukharova151
ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ155	INSTRUCTION FOR AUTHORS155
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ ...159	ALPHABETICAL INDEX OF AUTHORS159

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

УДК: 578.5:616.98:578.834.1Coronavirus-036.22(571.6)"2023"

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 В ДЕВЯТИ КУРИРУЕМЫХ РЕГИОНАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В ПЕРВЫЕ ТРИДЦАТЬ ДЕВЯТЬ НЕДЕЛЬ 2023 ГОДА

Т.В. Корита¹, О.Е. Троценко¹, В.О. Котова¹, Е.А. Базыкина¹, Т.А. Зайцева², О.П. Курганова³, М.Е. Игнатъева⁴, Т.Н. Детковская⁵, П.В. Копылов⁶, Я.Н. Господарик⁷, О.А. Фунтусова⁸, С.А. Корсунская⁹, А.В. Семинихин¹⁰

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация, г. Хабаровск;

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Российская Федерация, г. Хабаровск;

³Управление Роспотребнадзора по Амурской области, Российская Федерация, г. Благовещенск-на-Амуре;

⁴Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), Российская Федерация, г. Якутск;

⁵Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, Российская Федерация, г. Владивосток;

⁶Управление Роспотребнадзора по Еврейской автономной области, Российская Федерация, г. Биробиджан;

⁷Управление Роспотребнадзора по Камчатскому краю, Российская Федерация, г. Петропавловск-Камчатский;

⁸Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, Российская Федерация, г. Южно-Сахалинск;

⁹Управление Роспотребнадзора по Магаданской области, Российская Федерация, г. Магадан;

¹⁰Управление Роспотребнадзора по Чукотскому автономному округу, Российская Федерация, г. Анадырь

Оценена интенсивность и зависимость эпидемического процесса COVID-19 от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 в девяти курируемых регионах ДФО с 1 по 39 календарные недели (со 02 января по 01 октября) 2023 года. Несмотря на некоторые различия, обусловленные географическим положением, численностью и плотностью населения, эпидемический процесс COVID-19 во всех девяти регионах имеет общие закономерности. Эпидемия по-прежнему носит волнообразный характер, однако длительность периода подъема заболеваемости короче, а число заболевших в несколько раз меньше, чем в тот же временной промежуток прошлого года. Несмотря на отчетливый рост заболеваемости COVID-19 с первой по тридцать девятую неделю 2023 года, в указанный период во всех девяти регионах ДФО произошло уменьшение коэффициента летальности от COVID-19, что указывает на снижение тяжести заболевания. Все вышеперечисленные особенности обусловлены повсеместной циркуляцией штамма COVID-19 Omicron. За время проведения исследования данный штамм претерпел несколько генетических изменений, выявленных в результате молекулярно-генетического мониторинга изменчивости SARS-CoV-2.

Ключевые слова: эпидемический процесс COVID-19, регионы ДФО, геноварианты SARS-CoV-2

PECULIARITIES OF COVID-19 EPIDEMIC PROCESS IN NINE SUPERVISED TERRITORIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT DURING FIRST THIRTY-NINE WEEKS OF THE YEAR 2023

T.V. Korita¹, O.E. Trotsenko¹, V.O. Kotova¹, E.A. Bazykina¹, T.A. Zaitseva², O.P. Kurganova³, M.E. Ignatyeva⁴, T.N. Detkovskaya⁵, P.V. Kopilov⁶, Ya.N. Gospodarik⁷, O.A. Funtusova⁸, S.A. Korsunskaya⁹, A.V. Seminikhin¹⁰

¹FBUN Khabarovsk scientific research institute of epidemiology and microbiology of Rospotrebnadzor (Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing), Khabarovsk, Russian Federation;

² Regional Rospotrebnadzor office in the Khabarovsk krai, Khabarovsk, Russian Federation;

³ Regional Rospotrebnadzor office in the Amur oblast, Blagoveshchensk, Russian Federation;

⁴ Regional Rospotrebnadzor office in the Republic Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russian Federation;

⁵ Regional Rospotrebnadzor office in the Primorsky krai, Vladivostok, Russian Federation;

⁶ Regional Rospotrebnadzor office in the Jewish Autonomous oblast, Birobidzhan, Russian Federation;

⁷ Regional Rospotrebnadzor office in the Kamchatka krai, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russian Federation;

⁸ Regional Rospotrebnadzor office in the Sakhalin oblast, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation;

⁹ Regional Rospotrebnadzor office in the Magadan oblast, Magadan, Russian Federation;

¹⁰ Regional Rospotrebnadzor office in the Chukotka autonomous region, Anadyr, Russian Federation.

Dependence of COVID-19 epidemic process intensity on circulation of SARS-CoV-2 genovariants was evaluated in nine supervised regions of the Far Eastern Federal District during the first 39 calendar weeks (from January 2 to October 1) of the year 2023. COVID-19 epidemic process in all nine supervised regions had common patterns despite some differences in geographical position, population size and density of the constituent entities. The epidemic continues to be characterized as a wave-like curve, however periods of increase of incidence become shorter and number of COVID-19 cases are several times lower compared to same period last year. All nine regions of the Far Eastern Federal District showed a decrease in mortality rate due to COVID-19 despite an increase in COVID-19 incidence during the first thirty-nine weeks of the year 2023, which indicates a decrease of the disease severity. All described peculiarities were associated with widespread circulation of SARS-CoV-2 Omicron variant. Current strain underwent several genetic changes during the time of conducted research. They were revealed by molecular genetic monitoring of SARS-CoV-2 variability.

Key words: COVID-19 epidemic process, regions of the Far Eastern Federal district, SARS-CoV-2 genovariants

Прошло почти три года, с даты опубликования представительством Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Китайской Народной Республике заявления для прессы о выявлении в городе Ухань провинции Хубэй КНР серии пневмоний неизвестного происхождения [11]. 30 января 2020 года ВОЗ объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1]. В феврале 2020 года ВОЗ присвоила инфекции название «COVID-19», одновременно вирус, вызывающий COVID-19, был обозначен как SARS-CoV-2 [10]. Вскоре данная вспышка приобрела общемировые масштабы и 11 марта 2020 г. ВОЗ признала стремительное распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 пандемией [9].

В январе 2020 года в России был создан оперативный штаб для борьбы с COVID-19, а 31 января 2020 года поступили сообщения о выявлении в России первых двух случаев заражения COVID-19 среди граждан КНР [2].

Ситуация по данному высоконтагиозному заболеванию находится на постоянном контроле у специалистов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

22 мая 2020 года было опубликовано Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», дополненное и измененное 22 июня 2022 года.

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) первые случаи заражения выявили в марте 2020 года, а уже спустя два месяца руководителем Федеральной службы Роспотребнадзора А.Ю. Поповой было подготовлено распоряжение №02/11343-2020-26 от 05.06.2020 «О проведении анализа эпидситуации и оценки эффективности противоэпидемических мероприятий в регионе», согласно которому специалистам ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора поручено проведение регулярного анализа эпидемиологической ситуации в девяти из одиннадцати регионов ДФО. Непосредственно в зону влияния института вошли Республика Саха (Якутия), Приморский, Хабаровский и Камчатский края, Амурская, Магаданская и Сахалинская области, а также Еврейская автономная область (ЕАО) и Чукотский автономный округ (ЧАО)

За период регулярного анализа эпидемической ситуации по новой коронавирусной инфекции в курируемых регионах ДФО, сотрудники института стали авторами и соавторами целого ряда работ по оценке интенсивности развития эпидемического процесса и организации противоэпидемических мероприятий в период пандемии SARS-CoV-2 [3,4,5,6,7,8].

Цель исследования: оценить интенсивность и зависимость эпидемического процесса COVID-19 от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 в девяти курируемых регионах ДФО с 1 по 39 календарные недели (со 02 января по 01 октября) 2023 года.

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 в Республике (Саха) Якутия, в Приморском, Хабаровском и Камчатском краях, в Амурской, Сахалинской и Магаданской областях, в Еврейской автономной области и в Чукотском автономном округе с 02.01.2023 по 01.10.2023 года. Все зарегистрированные случаи подтверждены лабораторно методом ПЦР или экспресс-методом иммунохроматографического анализа. В исследования включены 41 315 случаев заболевания, из них 21 случай с летальным исходом.

В рамках молекулярно-генетического мониторинга геновариантов VOC SARS-CoV-2 на территориях Российской Федерации проведено исследование проб биологического материала, поступившего от лиц с диагнозом COVID-19 из 6 курируемых Хабаровским НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО): Хабаровского, Приморского краёв, Сахалинской и Амурской областей, Еврейской автономной области (ЕАО), Республики Саха (Якутия) в соответствии с Приказами № 56 от 19.02.2021 г. «О совершенствовании молекулярно-генетического мониторинга штаммов возбудителя новой коронавирусной инфекции» и № 377 от 08.07.2021 «О внесении изменений в приказ Роспотребнадзора от 19.02.2021 № 56».

В период с 01.01.2023 г. по 01.10.2023 г. фрагментное секвенирование проведено для 1139 проб биологического материала от лиц с положительным ПЦР-тестом на новую коронавирусную инфекцию, в том числе поступивших из Амурской области – 340, Приморского края – 284, Сахалинской области – 161, Хабаровского края 153, Республики Саха (Якутия) – 148, ЕАО – 53.

Выделение РНК из биологического материала производили с использованием комплекта реагента «РИБО-преп» (ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), согласно инструкции производителя. Обратную транскрипцию для получения кДНК проводили с использованием коммерческого набора «Реверта-L» (ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Для амплификации участков, содержащих нуклеотидные замены, необходимые для определения вариантов вируса SARS-CoV-2 использовали олигонуклеотидные праймеры (ООО «Синтол», Россия) из протокола ARTIC v.3. Амплифицированные фрагменты выявляли с помощью горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле. Первичную нуклеотидную последовательность определяли по методу Сэнгера при помощи прямого фрагментного секвенирования ПЦР-продукта с использованием BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) согласно рекомендациям изготовителя. Капиллярный электрофорез ДНК осуществлялся на генетическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, США). Для выравнивания и анализа полученных нуклеотидных последовательностей использовали программы BioEdit v.7.1.9 и MEGA 10.0. В качестве референсной была использована полногеномная последовательность hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 (EPI_ISL_402124). Все полученные нуклеотидные последовательности депонированы в базу данных российской платформы агрегации информации о геномах вирусов (VGARus - Virus Genome Aggregator of Russia; <https://genome.crie.ru/>), разработанной ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Статистическую обработку проводили с помощью пакета Excel.

Результаты и обсуждение.

Показатель заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации в первую неделю 2023 года составлял 14 863,9 на 100 тыс. населения, к концу 39 недели цифры данного показателя выросли на 6,3%, достигнув 15 799,5 на 100 тысяч населения.

Окружной показатель заболеваемости COVID-19, рассчитанный на девять курируемых регионов, за анализируемый период увеличился на 8,1%, с 15 540,94 на 100 тыс. населения, до 1 799,5 на 100 тыс. населения

Каждый из девяти регионов ДФО, контролируемых специалистами ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, отличается друг от друга географическим положением, различными климатическими условиями, площадью занимаемой территории, численностью и плотностью населения. Всё это, несомненно, определяет своеобразие распространения и интенсивность развития эпидемического процесса. Относительные показатели заболеваемости COVID-19 в девяти регионах ДФО в первую и тридцать девятую неделю 2023 года представлены на рис 1.



Рис.1. Относительные показатели заболеваемости COVID-19 (на 100 тыс. населения) в регионах ДФО (на 02.01.2023 / на 01.10.2023)

Наибольший рост заболеваемости COVID-19 зафиксирован в ЧАО (11,3%) (таблица 1). Затем в порядке убывания расположились Магаданская область (6,4%), Камчатский край (5,2%), Приморский край (4,8%), Амурская область (4,8%), Республика Саха (Якутия) (4,8%), Хабаровский край (3,3%), ЕАО (3,3%) и Сахалинская область (2,6%).

Таблица 1.

Показатели заболеваемости COVID-19 в девяти регионах ДФО на 02.01.2023 г. и 01.10.2023 г. (на 100 тыс. населения)

Регион ДФО	на 02.01.2023	на 01.10 2023	Рост (%)
Республика Саха (Якутия)	22 012,22	23 008,52	4,5
Хабаровский край	17 417,84	17 998,80	3,3
Амурская область	16 353,35	17 140,19	4,8
Магаданская область	16 030,23	17 051,18	6,4
Еврейская автономная область	14 370,51	14 851,93	3,3
Сахалинская область	14 352,27	14 722,24	2,6
Камчатский край	14 290,52	15 039,75	5,2
Чукотский автономный округ	13 859,87	15 426,64	11,3
Приморский край	11 181,45	11 718,39	4,8

Разные уровни роста заболеваемости COVID-19 привели к изменениям в антирейтинге регионов по уровню заболеваемости (табл.2).

Таблица 2.

Антирейтинг уровня заболеваемости COVID-19 в девяти регионах ДФО
(на 100 тыс. населения)

№ п/п	на 02.01. 2023	на 01.10.2023
	Регион ДФО	Регион ДФО
1.	Республика Саха (Якутия)	Республика Саха (Якутия)
2.	Хабаровский край	Хабаровский край
3.	Амурская область	Амурская область
4.	Магаданская область	Магаданская область
5.	ЕАО	ЧАО
6.	Сахалинская область	Камчатский край
7.	Камчатский край	ЕАО
8.	ЧАО	Сахалинская область
9.	Приморский край	Приморский край

В период с первой по тридцать девятую недели 2023 года в антирейтинге уровня заболеваемости COVID-19 улучшилась позиция ЕАО (снижение с пятой на седьмую строку), но при этом на три более высокие строки поднялся ЧАО (с восьмого на пятое место).

При рассмотрении еженедельных темпов прироста/снижения заболеваемости в Российской Федерации в анализируемый период, установлено, что темпы прироста заболеваемости COVID-19 регистрировались со второй по седьмую неделю 2023 года, их величина колебалась от 17,9% до 31,8%. Затем длительное время фиксировались темпы снижения заболеваемости COVID-19, которые лишь в период с 34 по 37 неделю вновь сменились темпами прироста с увеличением от 32,2% до 49,8%.

На протяжении всего периода наблюдения во всех девяти курируемых регионах ДФО высчитывались еженедельные темпы прироста/снижения заболеваемости COVID-19.

В ДФО со второй по девятую неделю 2023 года регистрировались темпы прироста заболеваемости COVID-19 в пределах от 4,3% до 36,9%. С 10 по 36 календарные недели невысокие темпы снижения сменялись кратковременными и такими же небольшими темпами снижения, и лишь с 37 календарной недели отмечен стабильный прирост заболеваемости COVID-19.

Еженедельная динамика заболеваемости в каждом из девяти курируемых регионов представлена на графиках абсолютной заболеваемости COVID-19. Учитывая большой размах числа заболевших, данные разделены на два рисунка. На рисунке 2 приведены показатели Республики Саха (Якутия), Амурской области, Приморского, Хабаровского и Камчатского краев. На рисунке 3 – Сахалинской и Магаданской областей, ЕАО и ЧАО.

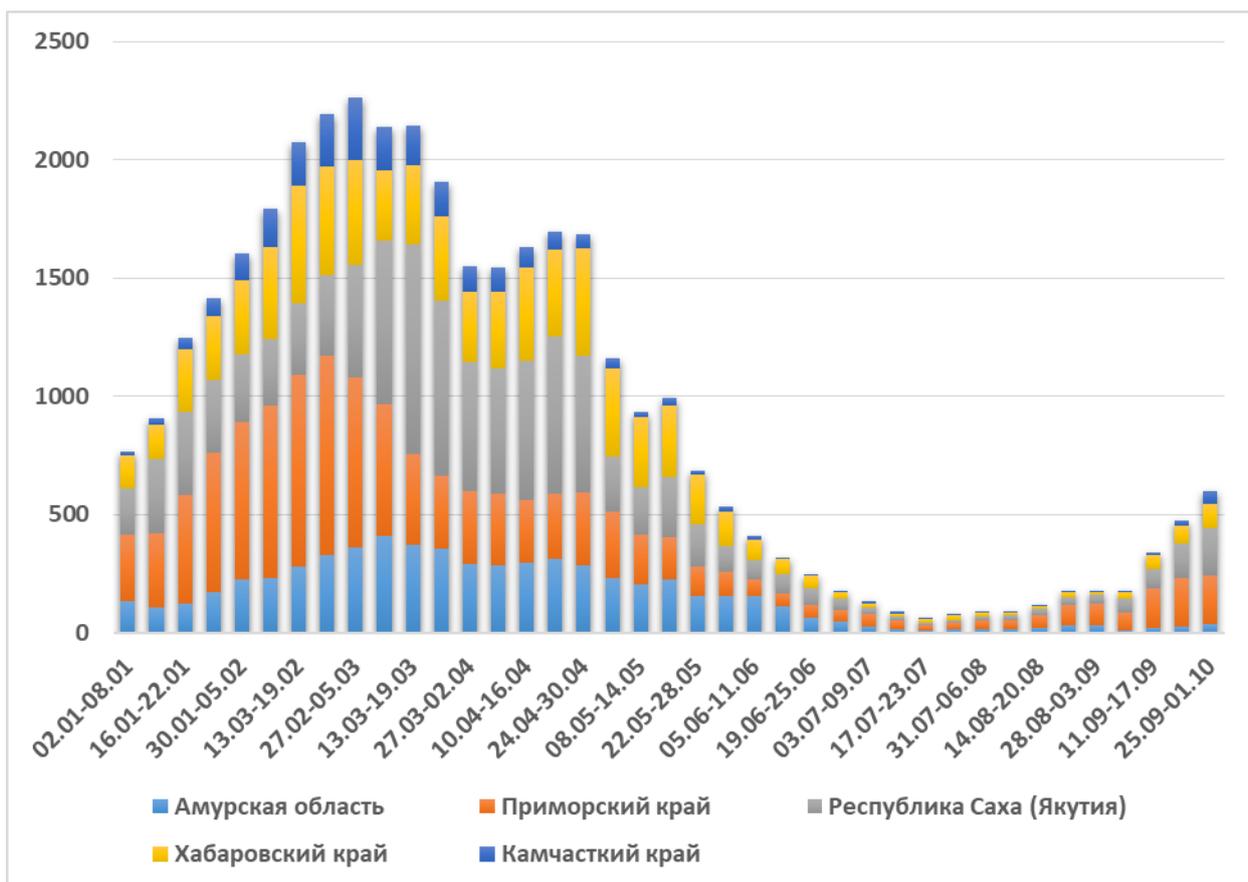


Рис.2. Динамика регистрации новых случаев COVID-19 в Амурской области, в Приморском крае, в Республике Саха (Якутия), в Хабаровском крае и в Камчатском крае (абсолютное число заболевших в неделю)

В Амурской области устойчивые темпы прироста заболеваемости COVID-19 наблюдались с третьей по десятую неделю (с 10% до 36%). Максимальное число заболевших (410 или 54,2 на 100 тыс. населения) зарегистрировано в десятую календарную неделю (06.03-12.03). С 11 по 29 календарную неделю зафиксированы темпы снижения заболеваемости, с 30 календарной недели (24.07-30.07) наблюдается прирост заболеваемости COVID-19.

В Приморском крае темпы прироста заболеваемости COVID-19 зафиксированы со второй по восьмую неделю (в пределах от 6,6% до 80,1%). Максимальное число заболевших в сутки (840 или 46,1 на 100 тыс. населения) зарегистрировано в восьмую календарную неделю (20.02-26.02). С 9 календарной недели преобладали темпы снижения заболеваемости, которые с 30 (24.07-30.07) календарной недели сменились на темпы прироста заболеваемости COVID-19.

В Республике Саха (Якутия) темпы прироста заболеваемости COVID-19 зарегистрированы с седьмой по одиннадцатую неделю (в пределах от 5,3% до 46,5%). Максимальное число заболевших в сутки (889 или 89,1 на 100 тыс. населения) зафиксировано в одиннадцатую календарную неделю (13.03-19.03). Затем в течение длительного периода отмечались преимущественно темпы снижения заболеваемости, которые с 30 (24.07-30.07) календарной недели сменились на темпы прироста заболеваемости COVID-19.

В Хабаровском крае темпы прироста заболеваемости COVID-19 регистрировались со второй по восьмую неделю (в пределах от 6,6% до 80,1%). Максимальное число заболевших (497 или 38,7 на 100 тыс. населения) зарегистрировано в седьмую календарную неделю (13.02-19.02). В последующем наблюдалось чередование темпов снижения и подъемов заболеваемости COVID-19.

В Камчатском крае темпы прироста заболеваемости COVID-19 регистрировались со второй по девятую неделю (в пределах от 11,4% до 78,6%). Максимальное число заболевших в сутки (264 или 91,4 на 100 тыс. населения) зафиксировано в девятую календарную неделю (27.02-05.03). В последующем темпы снижения заболеваемости чередовались с темпами прироста заболеваемости COVID-19.

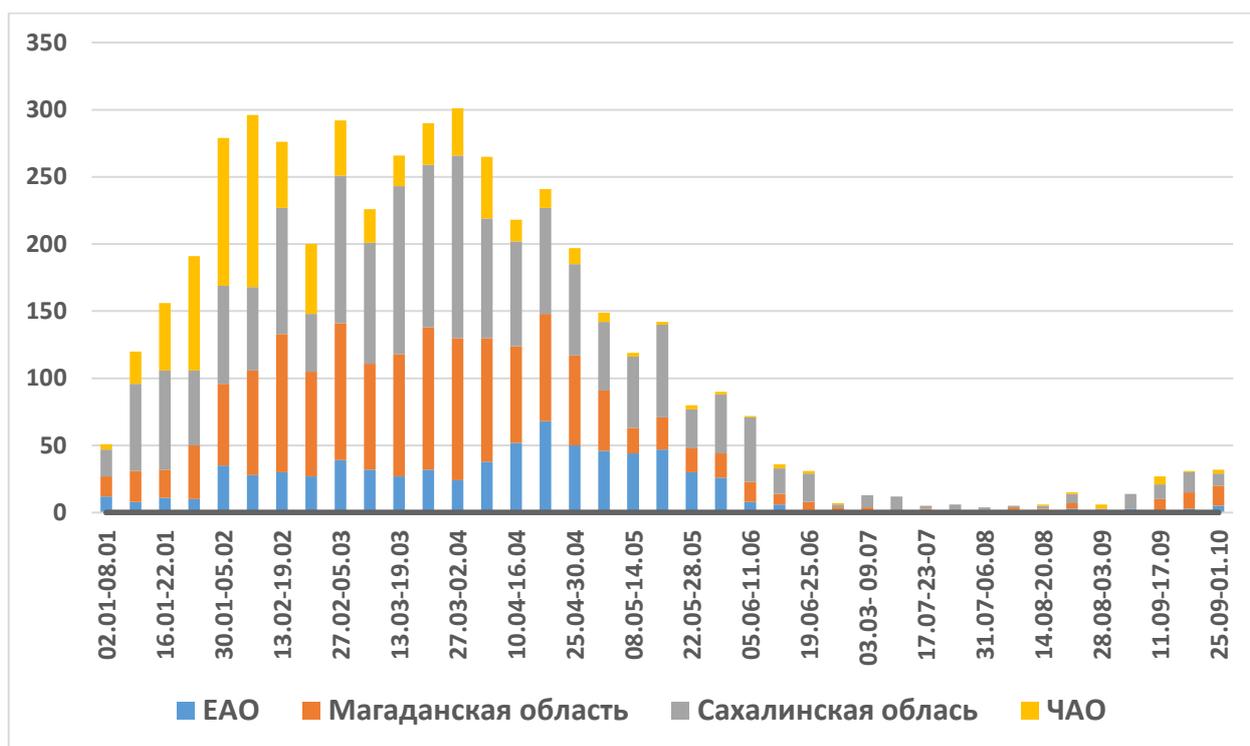


Рис. 3. Динамика регистрации новых случаев COVID-19 в ЕАО, в Магаданской области, в Сахалинской области и в ЧАО (абсолютное число заболевших в неделю)

В Магаданской области темпы прироста заболеваемости COVID-19 отмечались с четвертой по седьмую неделю (в пределах от 27,9% до 90,5%), затем темпы прироста чередовались с темпами снижения заболеваемости. Максимальное число заболевших в сутки (106 или 78,9 на 100 тыс. населения) зарегистрировано в двенадцатую календарную неделю (20.03-26.03). В последующем произошло уменьшение недельного числа заболевших и с 38 календарной недели (18.09-24.09) вновь зафиксированы темпы прироста заболеваемости COVID-19.

В Сахалинской области темпы прироста COVID-19 чередовались с темпами снижения заболеваемости. Максимальное число заболевших COVID-19 (136 или 29,5 на 100 тыс. населения) зарегистрировано в тринадцатую календарную неделю (20.03-26.03).

В ЕАО темпы прироста чередовались с темпами снижения заболеваемости COVID-19. Максимальное число заболевших (68 или 46,0 на 100 тыс. населения) зарегистрировано в шестнадцатую календарную неделю (27.03-02.04).

В ЧАО темпы прироста чередовались с темпами снижения заболеваемости COVID-19. Максимальное число заболевших в сутки (128 или 267,6 на 100 тыс. населения) зарегистрировано в шестую календарную неделю (06.02-12.02).

При сопоставлении сроков достижения максимальных цифр в каждом из девяти регионов ДФО в анализируемый период (таблица 3), установлено, что в ЧАО наивысшие цифры заболеваемости COVID-19 зафиксированы в шестую календарную неделю, в Хабаровском крае – в седьмую, в Приморском крае – в восьмую, в Камчатском крае – в девятую, в Амурской области – в десятую, в республике Саха (Якутия) – в одиннадцатую, в Магаданской области- в двенадцатую, в Сахалинской области – тринадцатую и в ЕАО – в шестнадцатую недели. Для сравнения в таблице 3 приведены показатели максимальной недельной заболеваемости в период с первой по тридцать девятую календарные недели 2022 года.

Таблица 3.

Показатели максимальной недельной заболеваемости в регионах ДФО в 1-39 календарные недели 2022 г. и 2023 г.

Регион ДФО	Календарная неделя (2023 г.)	№ недели (2023 г.)	Максимальная недельная заболеваемость (абс.)	
			2023 г.	2022 г.
ЧАО	06.02-12.02	6	128	624
Хабаровский край	13.02-19.02	7	497	11952

Приморский край	20.02-26.02	8	840	10879
Камчатский край	27.02-05.03	9	264	2603
Амурская область	06.03-12.03	10	410	2183
Республика Саха (Якутия)	13.03-19.03	11	889	20754
Магаданская область	20.03-26.03	12	106	1135
Сахалинская область	27.03-02.04	13	136	4136
ЕАО	17.04-23.04	16	68	945

Антирейтинг максимального показателя недельной заболеваемости COVID-19 в первые тридцать девять недель 2023 года выглядит следующими образом: ЧАО (267,6 на 100 тыс. населения), Камчатский край (91,4 на 100 тыс. населения), Республика Саха (Якутия) (89,1), Магаданская область (78,9), Амурская область (54,2), Приморский край (46,1), ЕАО (46,0), Хабаровский край (38,7) и Сахалинская область (29,5).

В первую неделю 2023 года (02.01-08.01) коэффициент летальности от COVID-19 в Российской Федерации составлял 1,81%, к концу тридцать девятой недели (25.09-01.10) данный показатель равнялся 1,74%, то есть произошло снижение на 4%.

Аналогичная картина наблюдается при сравнении коэффициента летальности от COVID-19 в ДФО (рассчитанного на девять курируемых регионов). В первую неделю 2023 года (02.01-08.01) коэффициент летальности в ДФО составлял 1,19%, к концу тридцать девятой недели (25.09-01.10) равнялся 1,14%, снижение на 4%.

Уменьшение коэффициента летальности от COVID-19 произошло во всех девяти регионах ДФО, однако уровень снижения существенно различался (таблица 4).

Таблица 4.

Динамика коэффициента летальности (%)

Регион ДФО	на 02.01 2023	на 01.10 2023	% снижения
Амурская область	0,60	0,58	- 3,4
Еврейская автономная область	2,52	2,44	- 3,2
Камчатский край	1,40	1,34	- 7,1
Магаданская область	1,78	1,68	- 5,6
Приморский край	0,94	0,90	- 4,2
Республика Саха (Якутия)	0,99	0,95	- 4,0
Сахалинская область	1,19	1,17	- 1,7
Хабаровский край	0,69	0,67	- 2,9
ЧАО	0,65	0,59	- 9,2

Самое значительное снижение коэффициента летальности от COVID-19 произошло в ЧАО (на 9,2%), затем в убывающем порядке следовали Камчатский край (на 7,1%), Магаданская область (на 5,6%), Приморский край (на 4,2%), Республика Саха (Якутия) (на 4%), Амурская область (на 3,4%), ЕАО (на 3,2%), Хабаровский край (на 2,9%) и Сахалинская область (на 1,7%).

Необходимо отметить, что за весь период с первой по тридцать девятую неделю 2023 ни одного летального исхода от COVID-19 не было в четырех регионах ДФО: в Амурской области, в Приморском крае, в ЕАО и в ЧАО.

Говоря об изменениях генетической структуры SARS-CoV-2, прежде всего следует отметить, что именно ЧАО стал последним российским регионом, куда 15.02.2022 г. добрался новый штамм COVID-19 "омикрон". На начало 2023 года вышеназванный штамм циркулировал в каждом из девяти курируемых регионов ДФО, претерпевая изменения на протяжении всего изучаемого периода.

Анализ динамики распространения геновариантов SARS-CoV-2 за 9 месяцев 2023 года показал, что впервые выявленный в июле 2022 г. вариант Omicron BA.4/BA.5, который регистрировался в регионе непрерывно на протяжении 22 календарных недель 2022 г., сохранял свою этиологическую значимость до февраля 2023 г. Затем началось постепенное снижение его доли в общей выборке с одновременной регистрацией новых сублиний Omicron. Так, уже на 3-й неделе 2023 г. (с 16 по 22 января) на территории Амурской области зафиксирован первый случай инфицирования сублинией Omicron BA.2 – BA.2.75 («Кентавр»), который в соответствии с классификацией ВОЗ отнесен к вариантам вируса SARS-CoV-2, находящимся под наблюдением (*Variants under monitoring (VUM)*). Непре-

рывная циркуляция ВА.2.75 на обследованных территориях ДФО продолжилась с 3 по 7 (с 16 января по 19 февраля) и с 10 по 19 недели (с 06 марта по 14 мая) 2023 г. Последний единичный случай выявления сублинии ВА.2.75 («Кентавр») зафиксирован на 24 неделе (с 12 по 18 июня 2023 г.) в Приморском крае.

С 7 недели (13-19 февраля 2023 г.) на территориях ДФО стали регистрироваться первые случаи заболевания, обусловленные двумя сублиниями Omicron: сублинией ХВВ (рекомбинант ВА.2.10.1 и ВА.2.75) и сублинией Omicron ХВВ.1 – ХВВ.1.5 («Кракен»), отнесенной к категории Variants of Interest (VOI), вследствие ее преимущества в трансмиссивности и вирулентности. Циркуляция сублинии ХВВ.1.5 («Кракен») регистрировалась на протяжении 30 недель (с 13 февраля по 10 сентября 2023 г.), наибольшая доля (84,6%) которого в общей выборке пришлось на 17 неделю (с 24 по 30 апреля 2023 г.). Регистрация сублинии ХВВ продолжалась включительно по 01 октября 2023 г.

В период с 8 по 15 календарные недели (с 20 февраля по 16 апреля 2023 г.) на территориях Хабаровского и Приморского краев, Сахалинской и Амурской областей, ЕАО зафиксированы единичные случаи выявления сублинии Omicron - BQ.1.

На 18-й неделе 2023 г. (01-07 мая) на территории Приморского края зафиксирован первый случай инфицирования вирусом SARS-CoV-2 сублинии Omicron ХВВ.1 – ХВВ.1.16 («Арктур»), последующая циркуляция которого зафиксирована на всех 6 курируемых территориях и продолжается по настоящее время.

Первые случаи регистрации циркуляции сублинии ХВВ.1.9.2 – EG.5.1 («Эрис»), отнесенной к вариантам, вызывающим интерес – Variants of Interest (VOI), отмечены на 34 неделе (21-27 августа) на территориях Приморского края, Амурской и Сахалинской области, Республики Саха (Якутия), где отмечены стабильные подъемы заболеваемости.

В целом, за 9 месяцев 2023 г. по результатам фрагментного секвенирования наиболее представленной в ДФО линией была сублиния Omicron ХВВ.1.5, обнаруженная в 539 образцах (47,3%). В 185 пробах (16,2%) выявлен Omicron ХВВ (рекомбинантная форма ВА.2.10.1 (BJ.1) и ВА.2.75), в 172 пробах (15,1%) - ВА4/ВА5, в 81 пробе (7,1%) – линия ВА.2, в 69 (6,1%) – вариант EG5.1, в 48 пробах (4,2%) – подтип ВА.2.75, в 30 образцах (2,6%) – вариант ХВВ.1.16 и в 15 пробах (1,3%) – субвариант ВА.5 (BQ.1). Соотношение случаев выявления генетических вариантов SARS-CoV-2 в субъектах ДФО в период с января по сентябрь 2023 г. представлено на рис. 4.

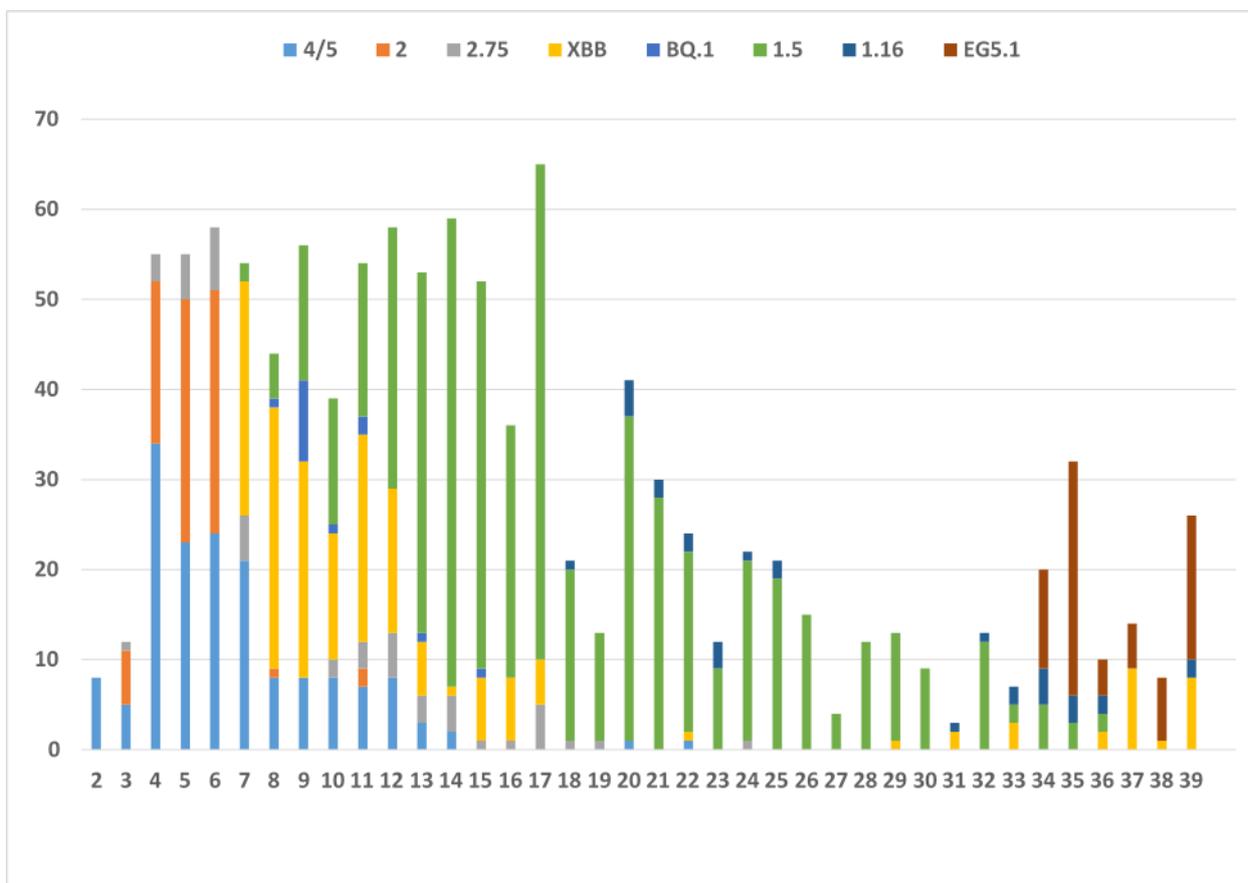


Рис. 4. Соотношение случаев выявления генетических вариантов SARS-CoV-2 в субъектах ДФО в период с 1 по 39 недели 2023 г. (с 02.01.23 г. по 01.10.23 г.)

Таким образом, первый подъём заболеваемости COVID-19 (с 09 января по 05 марта 2023 г.) был обусловлен появлением в циркуляции сублиний Omicron BA.2.75 («Кентавр»), ХВВ (рекомбинанта BA.2.10.1 и BA.2.75) и ХВВ.1.5 («Кракен»), а второй подъём (с 24 июля по 1 октября 2023 г.) – сублиний Omicron ХВВ.1.16 («Арктур») и EG.5.1 («Эрис») при продолжающейся циркуляции рекомбинантной формы ХВВ.

Заключение.

В результате проведённого исследования установлено, что несмотря на некоторые различия, обусловленные географическим положением, численностью и плотностью населения, эпидемический процесс COVID-19 во всех девяти курируемых регионах имеет общие закономерности. Эпидемия по-прежнему носит волнообразный характер, при этом длительность периода подъема заболеваемости короче, а число заболевших в несколько раз меньше, чем в тот же период прошлого года. Несмотря на отчетливый рост заболеваемости COVID-19 с первой по тридцать девятую неделю 2023 года, в это же время во всех девяти регионах ДФО произошло уменьшение коэффициента летальности от COVID-19, что указывает на снижение тяжести заболевания. Все вышеперечисленные особенности обусловлены повсеместной циркуляцией штамма COVID-19 Omicron. За время проведения исследования данный штамм претерпел несколько генетических изменений, выявленных в результате молекулярно-генетического мониторинга изменчивости SARS-CoV-2.

Литература.

1. Заявление по итогам второго совещания Комитета по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами, в связи со вспышкой заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019 г. (nCoV) URL: [https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-stcond-meeting-jr-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-cjvifvirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-stcond-meeting-jr-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-cjvifvirus-(2019-ncov)) (Дата обращения 29.09.2020).
2. В России выявили первых заражённых коронавирусом из Китая. *www.rbc.ru*. Дата обращения: 28 февраля 2020. Архивировано 1 февраля 2020 года.
3. Корита Т.В., Троценко О.Е., Базыкина Е.А., Зайцева Т.А., Курганова О.П., Игнатъева М.Е., Детковская Т.Н., Копылов П.В., Господарик Я.Н., Фунтусова О.А., Корсунская С.А., Семинихин А.В. Особенности эпидемического распространения SARS-COV-2 в субъектах Дальневосточного федерального округа // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2020. - №39. – С.20-27.
4. Корита Т.В., Троценко О.Е., Базыкина Е.А., Зайцева Т.А., Курганова О.П., Игнатъева М.Е., Детковская Т.Н., Копылов П.В., Господарик Я.Н., Фунтусова О.А., Корсунская С.А., Семинихин А.В. // Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 в регионах Дальневосточного федерального округа в 31-43 недели 2020 и 2021 годов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. - №41. – С. 5-14.
5. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Дёмина Ю.В., Мельникова А.А., Курганова О.П., Н.Н. Фомкина, Юргина О.М., Бурдинская Е.Н., Троценко О.Е., Тотолян А.А., Корита Т.В., Базыкина Е.А., Котова В.О., Конов Д.В., Карисалов М.Ю. Эффективность противозидемических мер, обеспечивающих порядок допуска к работе вахтовым методом на фоне пандемии COVID-19 // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. - №3. – С. 114-121. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-114-121.
6. Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Корита Т.В. Базыкина Е.А., Гарбуз Ю.А., Каравянская Т.Н., Присяжнюк Е.Н. Своеобразие проявлений эпидемии новой коронавирусной инфекции в Хабаровском крае (Предварительные итоги) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. - №40. – С. 20-37.
7. Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Базыкина Е.А., Корита Т.В., Гарбуз Ю.А., Каравянская Т.Н., Присяжнюк Е.Н. Характеристика очагов COVID-19 с распространением в организованных коллективах, зарегистрированных в Хабаровском крае в период с апреля по сентябрь 2020 г. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. - №40. – С. 38-48.
8. Троценко О.Е., Корита Т.В., Котова В.О., Сапега Е.Ю., Курганова О.П., Зайцева Т.А., Игнатъева М.Е., Детковская Т.Н., Копылов П.В., Фунтусова О.А., Бурдинская Е.Н., Натыкан Ю.А., Базыкина Е.А., Бутакова Л.В., Балахонцева Л.А., Каравянская Т.Н. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности инфекции COVID-19 в пятую волну пандемии в субъектах Дальневосточного федерального округа Российской Федерации // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. - №42. – С. 54-69.
9. Coronavirus disease 2029 (COVID-19) Situation Report – 51. 11 March 2020 (COVID-19). Accessed at https://www.who.int/docs/default-source/coronairuse/situation-report/2020311-sitrep-51-covid-19/pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 on 11 March 2020.
10. Nicholas J. Beeching, Tom E. Fletcher, Robert Fowler. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) : [арх. 18 апреля 2020]. — BMJ Best Practices. — BMJ Publishing Group, 2020.

11.WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. URL: <https://who.int/cyina/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cfses-in-wuhan-china> (Дата обращения 29.09.2020).

Сведения об ответственном авторе:

Корита Татьяна Васильевна – к.м.н., ученый секретарь ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора email: adm@hniiem.ru

УДК: 616.98:578.835.1Enterovirus-036.2:001.8(571.620)"2023"

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОНИТОРИНГА С ЯНВАРЯ ПО АВГУСТ 2023 Г.

Л.В. Бутакова¹, Е.Ю. Сапега¹, О.Е. Троценко¹, Т.А. Зайцева², Т.Н. Каравянская², И.С. Карлов², Ю.А. Гарбуз³, Л.А. Лебедева³, О.И. Реброва³

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск, Российская Федерация;

³ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае, г. Хабаровск, Российская Федерация

Хабаровский край является неблагоприятным субъектом Дальневосточного федерального округа по заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ). Ежегодно в крае отмечается сезонный рост случаев ЭВИ с регистрацией очагов групповой заболеваемости среди детей. В статье представлены данные анализа заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае с января по август 2023 г. и результаты молекулярно-генетического мониторинга за циркулирующими в этот период неполиомиелитными энтеровирусами.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирус, эпидемиологический анализ, вспышка, молекулярное типирование

ENTEROVIRUS INFECTION INCIDENCE IN THE KHABAROVSK KRAI FROM JANUARY TO AUGUST 2023

L.V. Butakova¹, E.Yu. Sapega¹, O.E. Trotsenko¹, T.A. Zaitseva², T.N. Karavyanskaya², I.S. Karlov², Yu.A. Garbuz³, L.A. Lebedeva³, O.I. Rebrova³

¹Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology;

²Khabarovsk krai regional Rospotrebnadzor office;

³Center of Hygiene and Epidemiology in the Khabarovsk krai

The Khabarovsk krai is a disadvantaged region of the Far Eastern Federal District in terms of the enterovirus infection incidence. Every year in the region there is a seasonal increase in cases of enterovirus infection (EVI) with the registration of foci of group morbidity among children. The article presents data from an analysis of the EVI incidence in the Khabarovsk krai from January to August 2023 and the results of molecular genetic monitoring of circulating non-polio enteroviruses during this period.

Key words: enterovirus infection, enterovirus, epidemiological analysis, outbreak, molecular typing

Одним из существенных природных факторов, оказывающих влияние на поддержание эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в Хабаровском крае, является река Амур – основной источник централизованного питьевого водоснабжения для большинства территорий края, расположенных вдоль нижней её трети [3]. Сброс сточных вод в Амур как со стороны российских субъектов, так и со стороны Китайской Народной Республики создает постоянный риск загрязнения реки энтеровирусами [9]. Как правило, жаркое влажное лето в южных районах Хабаровского края способствует купанию населения в Амуре и других открытых водоемах, оказывая содействие в реализации водного пути передачи энтеровирусной инфекции. Большое значение имеют появление и распространение среди населения края новых вариантов энтеровирусов за счет внутренней и внешней миграции, в том числе из зарубежных стран [6].

До пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, объявленной Всемирной организацией здравоохранения в 2020 г., Хабаровский край являлся одним из наиболее неблагоприятных субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО) по заболеваемости энтеровирусной инфекцией. Отмечено волнообразное течение заболеваемости ЭВИ со значительным превышением ежегодных показателей заболеваемости как по сравнению с общим уровнем заболеваемости ЭВИ по ДФО, так и с общероссийскими показателями (рис. 1).

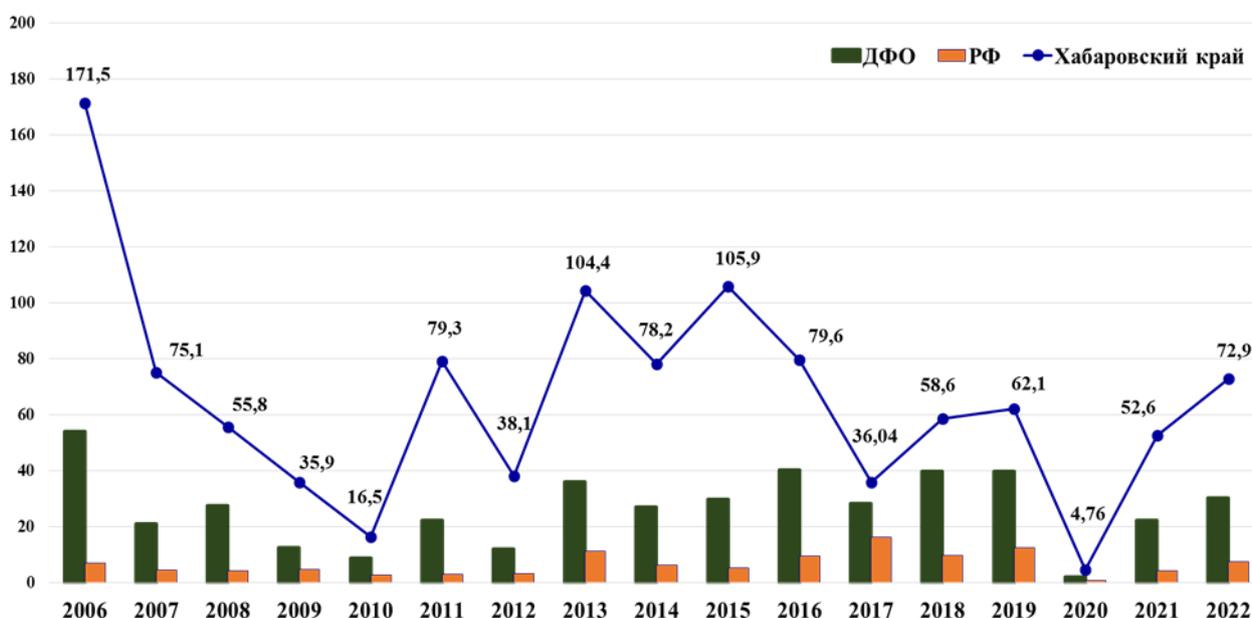


Рис. 1. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Хабаровском крае в сравнении с показателями в целом по Дальневосточному федеральному округу и Российской Федерации

В 2020 г. наблюдалось резкое снижение регистрируемых случаев ЭВИ в результате беспрецедентных профилактических мер, направленных на предотвращение распространения среди населения коронавируса SARS-CoV-2. Тем не менее, уже в 2021–2022 гг. в Хабаровском крае установлено возвращение уровня заболеваемости ЭВИ к показателям допандемийного периода [5].

Цели исследования: провести анализ заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае за 8 мес. 2023 г. (январь–август), определить типы циркулирующих в крае неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ), в том числе явившихся этиологической причиной зарегистрированных в этот период очагов групповой заболеваемости.

Материалы и методы

Для анализа заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае использовали данные, предоставленные Управлением Роспотребнадзора по Хабаровскому краю.

Биологический материал от лиц с подозрением на ЭВИ и из объектов окружающей среды, положительный на наличие РНК энтеровирусов, а также зараженные клеточные культуры поступали для молекулярного типирования из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае». Определение нуклеотидной последовательности энтеровирусов проводили методом секвенирования по Сэнгеру с дальнейшим анализом с помощью алгоритма BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) для идентификации типа энтеровируса. Филогенетический анализ осуществляли, используя пакет программ BEAST [10].

Результаты и обсуждение

В период с января по август 2023 г. в Хабаровском крае зарегистрировано 675 случаев энтеровирусной инфекции, показатель заболеваемости составил 52,6 на 100 тыс. населения, превысив показатель заболеваемости за аналогичный период 2022 г. на 31,2% (40,1 на 100 тыс. населения). Кроме того, за 8 мес. 2023 г. отмечено превышение среднееголетнего показателя (СМП) заболеваемости ЭВИ на 39,2% (СМП за период с января по август 2013–2022 гг. – 37,8 на 100 тыс. населения), что свидетельствует о нестабильной эпидемической ситуации по ЭВИ в крае. Стоит отметить, что в допандемийные годы (2017–2019 гг.) уровень заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае с января по август был ниже СМП (рис. 2), однако за 8 мес. 2022–2023 гг. зафиксирован рост заболеваемости ЭВИ по сравнению со среднееголетними показателями, что скорее всего связано с появлением неимунной прослойки к энтеровирусам, особенно среди детей, и увеличением числа контактов, в том числе в результате миграции населения, после снятия строгих ограничительных мер, действовавших в 2020–2021 гг.



Рис. 2. Показатели заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Хабаровском крае с января по август 2017–2023 гг. в сравнении со среднемноголетними показателями

Среди клинических проявлений энтеровирусной инфекции с января по август 2023 г. в Хабаровском крае преобладали герпангина и экзантемные формы. Отмечено значительное снижение регистрации случаев энтеровирусного менингита (ЭВМ) в 7,2 раза в сравнении с тем же периодом 2022 г. Так, за 8 мес. 2022 г. в Хабаровском крае подтверждены 229 случаев ЭВМ, а в 2023 г. – 32 случая (2,46 на 100 тыс. населения). При этом подъем заболеваемости ЭВМ в Хабаровском крае в 2022 г. был связан с активной циркуляцией энтеровируса *ECHO 6*, который в предыдущие годы (в 2006, 2011, 2013 гг.) вызывал значительный рост заболеваемости ЭВИ в субъекте [2, 8]. В анализируемый период 2023 г. у заболевших ЭВМ в основном выявляли *коксакивирус B5*, *эховирус 6* обнаруживали в единичных случаях.

Одним из признаков эпидемиологического неблагополучия по энтеровирусной инфекции на изучаемой территории является регистрация вспышек. В анализируемый период времени в Хабаровском крае зафиксированы два очага групповой заболеваемости ЭВИ в дошкольных образовательных учреждениях. Первый очаг отмечен в июне 2023 г. в детском саду Тугуро-Чумиканского муниципального района Хабаровского края. Всего заболело 12 человек, инфекция протекала в форме герпангины и везикулярного стоматита с экзантемой. Молекулярно-генетическими методами в образцах из носоглотки, взятых у пострадавших, выявлены нуклеотидные последовательности *коксакивируса A16 (KB A16)*, который наряду с *энтеровирусом A71* и *коксакивирусом A6* является одним из наиболее эпидемически значимых возбудителей вспышек энтеровирусного стоматита с экзантемой во всем мире [11]. Филогенетический анализ показал, что *коксакивирусы A16*, вызвавшие вспышку в Тугуро-Чумиканском районе, относятся к линии *B1a* распространенного субгенотипа *B1* (рис. 3), который широко циркулирует на территории материкового Китая [12].

Кроме того, отмечена длительная циркуляция *KB A16* линии *B1a* в Дальневосточном федеральном округе: штаммы, принадлежащие этой линии, обнаружены в Амурской области в 2014 г., Сахалинской области в 2015, 2018, 2022 гг., Приморском крае в 2017 и 2019 гг., в Республике Саха (Якутия) в 2018 г., Магаданской области, Камчатском и Забайкальском краях в 2019 г., Еврейской автономной области в 2018 и 2022 гг. В Хабаровском крае штаммы *B1a коксакивируса A16* выявлены в 2018–2019 г. и 2022 г., сходство их с вирусами из вспышки 2023 г. в Тугуро-Чумиканском районе оказалось небольшим и составило от 87,4 % (вирусы 2018 г.) до 94,8–97,2% (вирусы 2019 и 2022 гг.). На филограмме вспышечные штаммы из Хабаровского края 2023 г. сформировали единую группу с *KB A16*, циркулировавшими во время подъема заболеваемости ЭВИ в Сахалинской области в 2022 г. [8]. При этом высокий процент их сходства (99,7%) свидетельствует о вероятном заносе нового варианта линии *B1a коксакивируса A16* из Сахалинской области в Хабаровский край, что привело к возникновению очага инфекции среди неиммунных лиц.

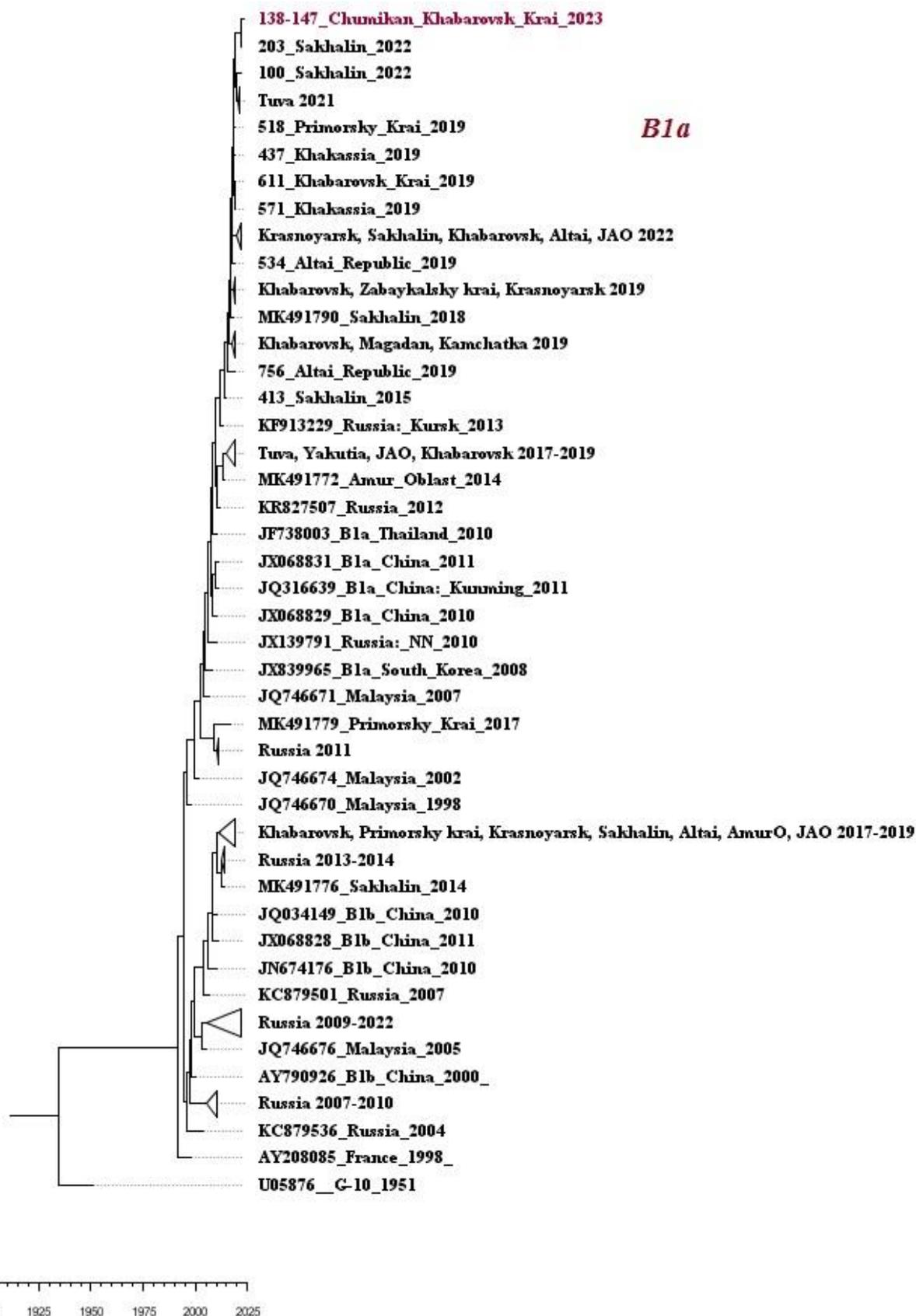


Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное для нуклеотидных последовательностей **коксакивируса A16**

В июле 2023 г. зарегистрирован второй очаг групповой заболеваемости ЭВИ в одном из детских садов г. Николаевска-на-Амуре Хабаровского края с общим числом пострадавших 10 человек. У детей диагностирована экзантемная форма инфекции. По результатам молекулярно-генетического анализа установлено, что этиологическим агентом этой вспышки оказался *коксакивирус A6*, около 10

лет циркулирующий не только на территории Хабаровского края, но и в других субъектах Дальневосточного федерального округа [1, 4, 7–8].

Эпидемиологическое расследование очагов групповой заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае в 2023 г. показало, что распространению энтеровирусной инфекции в детских учреждениях способствовали нарушения дезинфекционного режима, несвоевременная изоляция первого заболевшего ребенка, отсутствие настороженности медицинского персонала в отношении ЭВИ. Выявленные недостатки подчеркивают необходимость регулярных профилактических мероприятий в детских организованных коллективах: введение утренних фильтров с отстранением лиц с признаками инфекционного заболевания; проведение текущей дезинфекции помещений, столовой посуды, игрушек; создание надлежащих условий для соблюдения детьми и сотрудниками детских учреждений правил личной гигиены (наличие жидкого мыла, кожных антисептиков, одноразовых полотенец); проведение разъяснительной работы с сотрудниками детских учреждений и родителями детей, посещающих учреждение, о способах профилактики энтеровирусной инфекции.

Молекулярный мониторинг за неполиомиелитными энтеровирусами, регулярно проводимый в рамках работы Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций, выявил разнообразие циркулирующих в Хабаровском крае в период с января по август 2023 г. вирусов. Всего за 8 мес. 2023 г. от лиц с подозрением на ЭВИ получены 89 нуклеотидных последовательностей НПЭВ 13 типов (рис. 4).

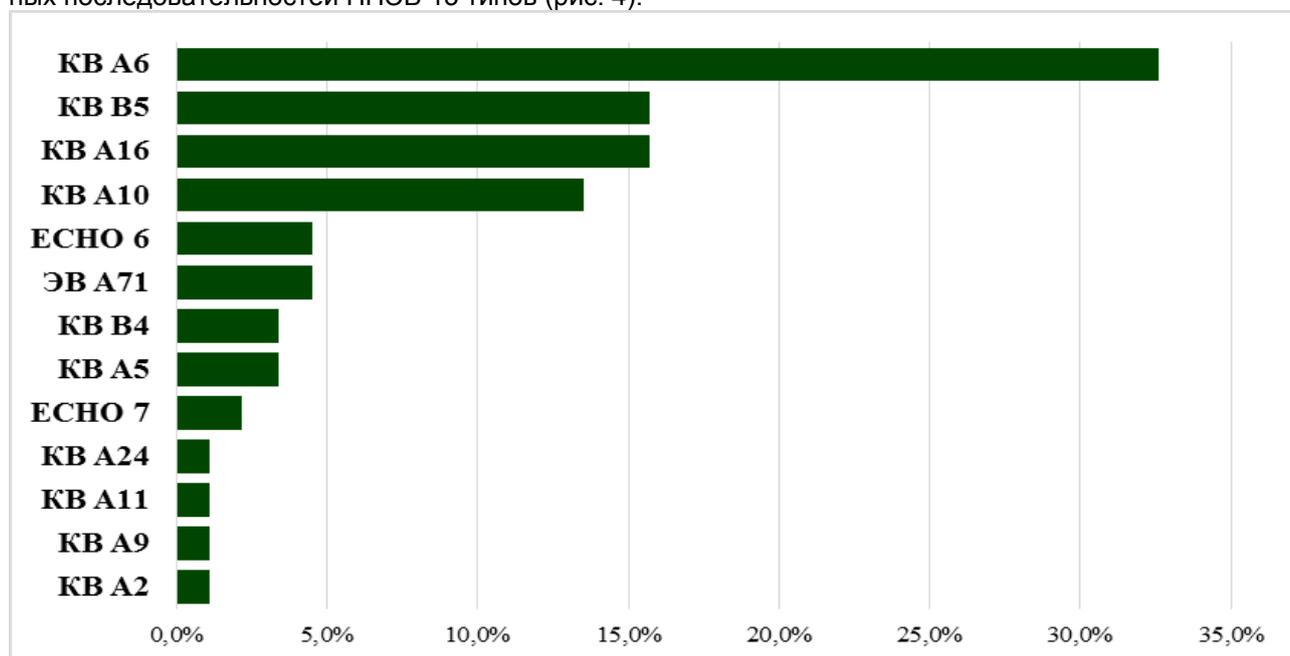


Рис. 4. Типы неполиомиелитных энтеровирусов, обнаруженные у лиц с ЭВИ в Хабаровском крае за 8 мес. 2023 г.

Как и в предыдущие годы, преобладали энтеровирусы вида А (70,8%), среди которых доминировал *коксакивирус А6*. Кроме того, у населения края часто идентифицировали *коксакивирусы А10* и *А16*, а также относящийся к виду В *коксакивирус В5*. В сточной воде, которая является важным показателем, отражающим циркуляцию энтеровирусов у населения, за 8 мес. 2023 г. обнаружены 25 неполиомиелитных энтеровирусов 7 типов: *коксакивирусы В2, В4, В5* и *эховирусы 3, 6, 7, 11*. Зафиксированы два вероятных завозных случая ЭВИ: *эховирус 6* обнаружен у мигранта из Таджикистана, *коксакивирус А6* – у ребенка, прибывшего из Китайской Народной Республики.

Заключение

Таким образом, с января по август 2023 г. в Хабаровском крае наблюдалась неблагоприятная эпидемическая обстановка по заболеваемости энтеровирусной инфекцией с превышением среднеемноголетнего показателя на 39,2% и регистрацией очагов групповой заболеваемости в детских образовательных учреждениях. Среди идентифицированных у населения края неполиомиелитных энтеровирусов доминировали энтеровирусы вида А (в основном *коксакивирусы А6, А10* и *А16*), что определило преобладание в структуре установленных клинических проявлений ЭВИ герпангины и экзантемных форм, которые чаще всего ассоциированы с этими типами вирусов. Филогенетический анализ штаммов *коксакивируса А16*, обнаруженных у детей из вспышечного очага в Тугуро-Чумиканском районе Хабаровского края, показал возможный занос нового варианта вируса из Сахалинской области, где в 2022 г. наблюдался резкий рост заболеваемости ЭВИ.

Учитывая сложившиеся в Хабаровском крае благоприятные для развития эпидемического процесса энтеровирусной инфекции климатогеографические и социальные факторы, а также генети-

ческую изменчивость энтеровирусов, предотвращению распространения инфекции будут способствовать соблюдение необходимых профилактических мероприятий, проведение информационной работы с населением и постоянный санитарно-эпидемиологический надзор за энтеровирусами.

Литература

1. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией, обусловленной вирусом Коксаки А6, среди населения Дальнего Востока Российской Федерации в 2016–2017 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – Том 73, № 3. – С. 91–96.
2. Лукашев А.Н., Резник В.И., Иванова О.Е. и др. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 – возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. // Вопросы вирусологии. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 16–21.
3. Новик Е.С., Резник В.И., Т.Н. Каравянская и др. Значимость водного фактора в возникновении вспышек энтеровирусной инфекции на территории Хабаровского края и Приморья // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2009. – № 14. – С. 6–13.
4. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Котова В.О. и др. Молекулярно-генетическое разнообразие и филогенетический анализ штаммов энтеровирусов, циркулирующих на территории Дальневосточного федерального округа Российской Федерации // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – № 28. – С. 26–33.
5. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. Анализ эпидемической ситуации по заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов в 2022 году // Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции». – 2023. – № 10. – С. 7–12. Доступ по ссылке: <https://nniiem.ru/file/razrabotki/2023/nniiem-inf-byulleten-n-10-po-evi-za-2022.pdf>
6. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Роль молекулярно-генетических методов исследования в выявлении потенциальных рисков завоза энтеровирусной инфекции на территорию Хабаровского края // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 2. – С. 44–51.
7. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Специфика проявлений энтеровирусной инфекции в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. Молекулярно-генетические особенности актуальных типов энтеровирусов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2020. – № 39. – С. 50–59.
8. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Эпидемиологический и молекулярно-генетический анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов в 2022 году и прогноз на 2023 год // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2023. – № 44. – С. 13–22.
9. Троценко О.Е., Сапега Е.Ю., Отт В.А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по энтеровирусным инфекциям в 2013 году в период крупномасштабного подтопления территорий Хабаровского края, Амурской и Еврейской автономной областей // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 23. – С. 5–14.
10. Drummond A.J., Suchard M.A., Xie D., Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7 // Mol. Biol. Evol. – 2012. – № 8, Vol. 29. – P. 1969–1973.
11. Feng X., Guan W., Guo Y., et al. A novel recombinant lineage's contribution to the outbreak of coxsackievirus A6-associated hand, foot and mouth disease in Shanghai, China, 2012-2013. // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P.11700.
12. Guo J., Cao Z., Liu H., et al. Epidemiology of hand, foot, and mouth disease and the genetic characteristics of Coxsackievirus A16 in Taiyuan, Shanxi, China from 2010 to 2021 // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 1040414.

Сведения об авторах

Ответственный автор: *Бутакова Людмила Васильевна* – научный сотрудник Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, тел. (4212) 46-18-52, e-mail: evi.khv@mail.ru

УДК: 616.98:578.823.91(571.620)

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова¹, О.Е.Троценко¹, Т.А. Зайцева²,
Т.Н. Каравянская², Ю.А. Гарбуз³, Л.А. Лебедева³

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск, Российская Федерация;

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Хабаровском крае, г. Хабаровск, Российская Федерация

Проведён эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией и проанализированы результаты молекулярно-генетического мониторинга ротавирусов, циркулировавших в Хабаровском крае в 2022 г. Установлено, что показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией в 2022 г. оказался несколько выше среднеевропейского уровня, рассчитанного за период 2010–2019 гг. (92,3 и 90,5 на 100 тыс. населения соответственно). Среди заболевших выявлено преобладание детей дошкольного возраста. В 2022 г. в детских образовательных организациях зарегистрировано 4 очага групповой заболеваемости ротавирусной инфекцией. Молекулярно-генетическое исследование возбудителей, обнаруженных в очагах групповой заболеваемости, установило циркуляцию в них трёх широко распространённых по G-генотипу ротавирусов: G9, G4 и G3. Филогенетический анализ ротавирусов A генотипа G9 указал на возможный их завоз из стран Юго-Восточной Азии, а штаммов ротавирусов A генотипа G3 – позволил их отнести к реассортантам. По P-генотипу штаммы ротавирусов, полученные из очагов групповой заболеваемости в Хабаровском крае, вошли в линию P[8]-3. Регулярный мониторинг за ротавирусами, проводимый на фоне постоянного эпидемиологического анализа заболеваемости, позволяет более полно охарактеризовать эпидемический процесс ротавирусной инфекции на конкретной территории.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, острая кишечная инфекция, острый гастроэнтерит, ротавирусы A, генотипы

ROTAVIRUS INFECTION IN THE KHABAROVSK KRAI

E.Yu. Sapega¹, L.V. Butakova¹, O.E. Trotsenko¹, T.A. Zaitseva², T.N. Karavyanskaya²,
Yu.A. Garbuz³, L.A. Lebedeva³

¹FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russian Federation;

² Rosпотребнадзор regional office in the Khabarovsk krai, Khabarovsk, Russian Federation;

³FBUN "Center of hygiene and epidemiology" in the Khabarovsk krai, Khabarovsk, Russian Federation

Epidemiological analysis of rotavirus infection incidence was carried out and results of molecular genetic monitoring of rotaviruses circulating in the Khabarovsk krai during year 2022 were analyzed. It was established that rotavirus infection incidence rate in the year 2022 was slightly higher than long-term average level calculated for the period of observation that included years 2010–2019 (92.3 and 90.5 per 100 000 population, respectively). Predominance of preschool children was revealed among infected patients. Four outbreaks of rotavirus infection were registered in children's educational institutions in the year 2022. Molecular genetic analysis of pathogens found in foci of the outbreaks revealed circulation of three prevalent G-genotype rotaviruses: G9, G4 and G3. Phylogenetic analysis of rotavirus A genotype G9 indicated their possible importation from the countries of Southeast Asia when analysis of rotavirus A genotype G3 strains allowed to classify them as reassortants. Other rotavirus strains obtained from the foci of the disease outbreaks located the Khabarovsk krai were typed as P[8]-3 lineage in accordance with P-genotype strains. Regular monitoring of rotaviruses carried out against the background of continuous epidemiological analysis of incidence makes it possible describe the epidemic process of rotavirus infection in a specific territory more accurately.

Key words: rotavirus infection, acute intestinal infection, acute gastroenteritis, rotavirus A, genotypes

Острые кишечные заболевания (ОКЗ), проявляющиеся диареей и рвотой, являются одной из важных проблем здравоохранения [10]. Так, каждый год в мире регистрируется около 1,7 миллиарда случаев кишечных заболеваний среди детей в возрасте до 5 лет [21, 24]. Основной причиной ОКЗ, как правило, являются различные инфекционные агенты (бактерии, вирусы и другие микроорганизмы). При этом в последнее десятилетие в развитии ОКЗ растет роль кишечных вирусов, из них основными являются ротавирусы. Ротавирусы повсеместно распространены в мире, вызывая поражение желудочно-кишечного тракта как среди детей, так и среди взрослых [4, 5, 20]. Следует отметить, что ротавирусы выявляют не только при единичных заболеваниях ОКЗ, но и в очагах вспышечной заболеваемости в детских образовательных учреждениях, медицинских организациях, не редки и семейные очаги [7, 17, 18]. Кроме того, ротавирусы активно циркулируют в природе, могут поражать других млекопитающих и птиц, у которых они вызывают кишечные симптомы и респираторные заболевания [12, 16].

Ротавирусы относятся к роду Reoviridae, состоят из 11 сегментов двухцепочечной РНК (дцРНК), заключенных в трехслойный капсид, включающий в себя ядро, внутренний и внешний капсиды. Внешний капсид представляет собой два структурных белка (VP7 и VP4), которые независимо участвуют в вирусной нейтрализации и определяют специфичность генотипа G (VP7 – гликопротеин) или P (VP4 – чувствителен к протеазе) соответственно [19]. Наличие сегментированного генома способствует реассортации генов при коинфекции [14, 22]. В результате этих обменов образуются новые ротавирусы с сегментами геномов, принадлежащими более, чем одному штамму. Рабочая группа по классификации ротавирусов установила единую систему классификации и номенклатуры для ротавируса А, основанную на нуклеотидных идентификациях 11 сегментов генома ротавируса и филогенетических дендрограммах [15]. В настоящее время эта схема классификации включает 36 G-типов (VP7) и 51 P-тип (VP4), из них основными генотипами считаются G1-G4, G9 и P[4], P[6], P[8]. Около 90% штаммов, циркулирующих во всем мире, представлены такими комбинациями, как G-P: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8]. При этом периодическая смена основных G[P]-типов ротавирусов поддерживает заболеваемость инфекцией на высоком уровне. Так, в России в период с 2012 по 2016 гг. основным генотипом был G4, в 2017 году его сменил G9. В настоящее время в циркуляции преобладает генотип G3 [1].

В России заболеваемость ротавирусной инфекцией (РВИ) ежегодно регистрируется на высоких цифрах, составляя примерно 50% от всех случаев острой кишечной инфекции (ОКИ) установленной этиологии. В то же время в 2022 году заболеваемость РВИ (61,7 на 100 тыс. населения) не превысила среднемноголетний уровень за период 2010-2019 гг. [1]. В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в постпандемийный период отмечена тенденция роста заболеваемости РВИ с показателями 73,94 в 2021 году и 108,4 на 100 тыс. населения в 2022 году. Среди субъектов округа в эти годы наиболее высокий показатель заболеваемости РВИ отмечен в Приморском крае (136,2 в 2021 г. и 195,4 на 100 тыс. населения в 2022 г.). Кроме того, в субъектах ДФО ежегодно регистрируются очаги групповой заболеваемости, вызванные кишечными вирусами, в которых на долю ротавирусов пришлось 37-44% случаев в 2021 и 2022 гг.

Цель исследования – провести эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией и проанализировать результаты молекулярно-генетического мониторинга ротавирусов, циркулировавших в Хабаровском крае в 2022 г.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного федерального округа РФ за 2021 и 2022 гг. проведен с использованием данных государственных статистических форм наблюдения №№ 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 23-09 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний», оперативных донесений о случаях острых кишечных инфекций в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В лаборатории ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2022 г. исследованы 24 пробы биологического материала от 21 больных ОКИ и 3 контактных с больными ОКИ, собранные в очагах групповой заболеваемости в Хабаровском крае.

Для проб, положительных на наличие РНК ротавирусов, проводили амплификацию фрагмента гена VP4 с праймерами con2 (ATT TCG GAC CAT TTA TAA CC) и con3 (TGG CTT CGC TCA TTT ATA GAC A), а также фрагмента гена VP7 с праймерами VP7-F (ATG TAT GGT ATT GAA TAT ACC AC) и VP7-R (ACT TGC CAC CAT YTT TTC CA) [23].

Определение нуклеотидных последовательностей осуществляли методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 с использованием BigDye™ Terminator v.3.1. Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., США).

Полученные нуклеотидные последовательности анализировали с помощью онлайн-инструментов Rotavirus A Genotyping Tool Version 0.1 (Netherlands National Institute for Public Health and the Environment (RIVM); <https://www.rivm.nl/mpf/typingtool/rotavirusa/>). Поиск референсных последовательностей проводили в сервисе BLAST (National Center for Biotechnological Information. Basic Local Alignment Search Tool (BLAST); <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Для статистической обработки полученных результатов применены пакеты прикладных программ Excel 2013 (Microsoft Office 2013) с использованием параметрических методов вариационной статистики [3].

Результаты и обсуждение

После снятия ограничительных мер, введенных в период эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции, в 2022 г. в Хабаровском крае зарегистрирован рост заболеваемости ОКИ (суммарно всеми нозологическими формами) в 1,5 раза по сравнению с 2021 г., достигший в 2022 г. 756,5 случаев на 100 тысяч населения (рис. 1).

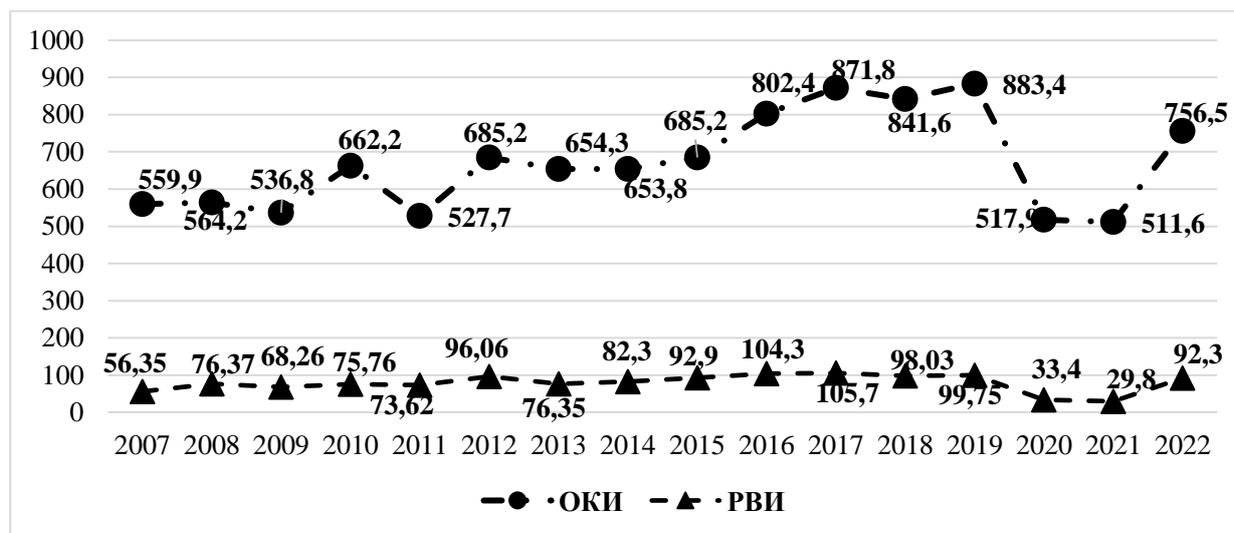


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости ОКИ (суммарно всеми нозологическими формами) и ротавирусной инфекцией в Хабаровском крае

При этом в 2022 г. отмечено превышение среднееголетнего уровня (712,14 на 100 тыс. населения) на 6,2% и среднего по ДФО показателя (626,99 на 100 тыс. населения) на 20,6%. В структуре всех ОКИ первое место в Хабаровском крае занимают кишечные инфекции без установленного возбудителя (ОКИ НЭ), зарегистрированные в 2022 году у 78,3% больных. Этиологический агент, соответственно, выявлен только у 21,6% заболевших ОКИ, при этом в последнее время в структуре последних отмечено преобладание вирусных кишечных инфекций, особенно ротавирусной инфекции (РВИ). Показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией в 2022 г. составил 92,3 на 100 тыс. населения, оказавшись на 1,9% выше среднееголетнего уровня за период 2010–2019 гг. (90,5 на 100 тыс. населения).

В возрастной структуре всех больных ОКИ в Хабаровском крае преобладали дети до 17 лет (82,7%), среди которых наибольший уровень заболеваемости выявлен у детей 3-6 лет (38,48 %). Причём у детей 3-6 лет практически одинаковую долю занимали ОКИ неустановленной и установленной этиологии – 37,6% и 41,0% соответственно (рис. 2). Тогда как в целом по ДФО ОКИ установленной этиологии чаще регистрируется у детей первых двух лет жизни (38,5%), а ОКИ без выявленного этиологического агента отмечается в 34,9% случаев у детей 3-6 лет.

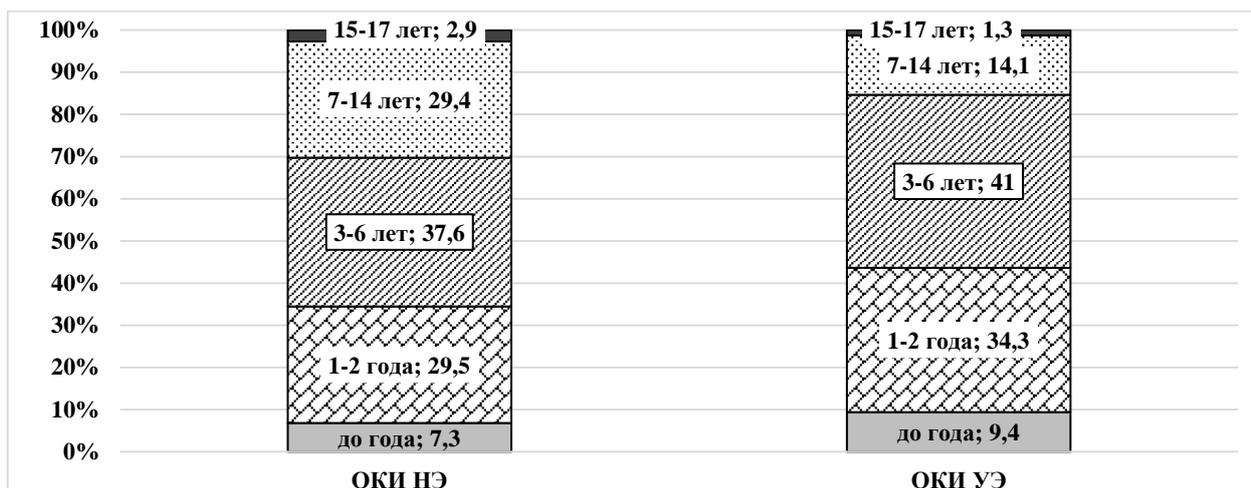


Рис. 2. Процентное соотношение ОКИ неустановленной (НЭ) и установленной (УЭ) этиологии среди детей разных возрастных групп в Хабаровском крае в 2022 г.

Возрастная структура больных РВИ в Хабаровском крае несколько отличалась от общей заболеваемости ОКИ. Так, при РВИ выявлено преобладание детей двух возрастных групп – 1-2 года и 3-6 лет, удельный вес которых был практически одинаков и составил 39,4 % и 39,0% соответственно (рис. 3). Аналогично и в целом по ДФО РВИ преимущественно регистрировалась у детей вышеуказанных возрастных групп, но несколько чаще у детей в возрасте 1-2 года, чем в возрасте 3-6 лет (40,9 и 33,3%, соответственно).

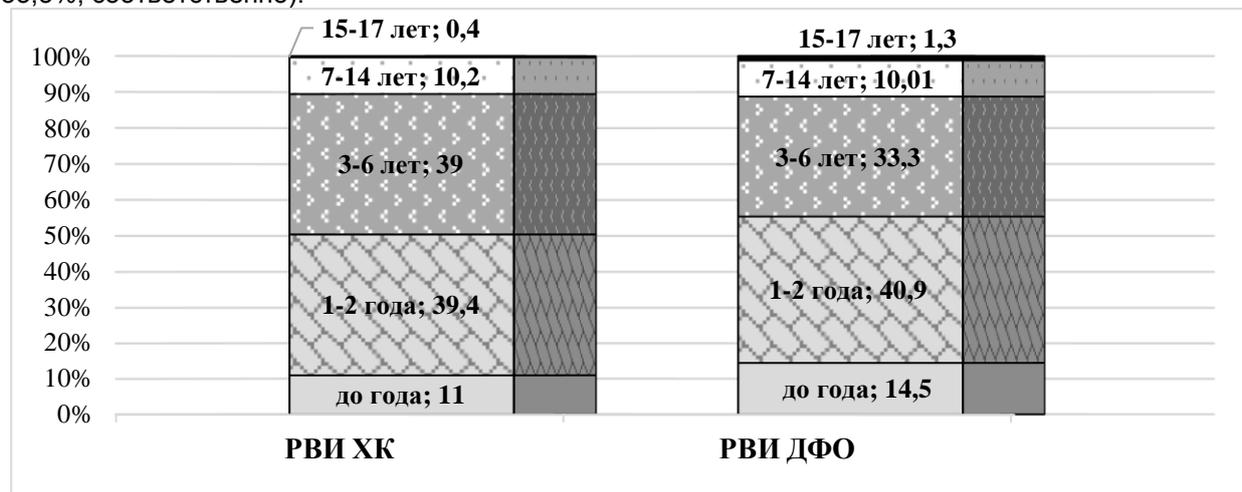


Рис. 3. Возрастная структура (%) больных РВИ в Хабаровском крае (ХК) в 2022 г. в сравнении с данными по Дальневосточному федеральному округу (ДФО) в целом

Таким образом, заболеваемость ОКИ в Хабаровском крае в 2022 г. отмечалась на высоком уровне с тенденцией к росту количества случаев ОКИ установленной этиологии, в структуре которых превалировала ротавирусная инфекция. Основная заболеваемость ротавирусной инфекцией приходится на детей дошкольного возраста. Об эпидемиологическом неблагополучии также свидетельствует рост количества очагов вспышечной заболеваемости. Так, если в 2021 году вспышки ротавирусной инфекции в крае не регистрировались, то в 2022 году выявлено 4 очага РВИ.

В ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2022 году для идентификации возбудителя пробы поступили из 3 очагов групповой заболеваемости ротавирусной инфекцией. Молекулярно-генетическое исследование ротавирусов выявило циркуляцию трёх широко распространенных по G-генотипу вирусов: G9, G4 и G3.

Анализ литературы показал, что ротавирусы А с генотипом G9 активно циркулируют в субъектах Российской Федерации, а также в других странах. В Нижнем Новгороде в 2016-2017 гг. в типовой структуре ротавирусов удельный вес данного генотипа составлял 63,1%, а в Москве в 2018-2019 гг. – у 35,8% больных ОКИ [2, 25]. В Китае в период с 2013 по 2014 гг. ротавирус А G9 был выявлен в сточных водах городов Цзинань и Линь провинции Шаньдун, в 2015-2016 годах был идентифицирован как преобладающий генотип у детей из г. Куньмин провинции Юньнань, в тот же период обнаружен у детей в Таиланде. В Хабаровском крае весной 2022 года при исследовании клинического материала из вспышечного очага среди воспитанников детского сада поселка Сулук Верхнебуреинского района от 8 больных получены нуклеотидные последовательности, принадлежащие ротавирусу А G9. На филограмме хабаровские штаммы сформировали единую группу с большинством ротавирусов, циркулировавших в том числе в Таиланде и Китае в 2013-2016 гг., при этом генетически отличались от

штаммов, циркулировавших в РФ в прежние годы (рис.4). Данные результаты могут свидетельствовать о завозе ротавирусов А генотипа G9 из стран Юго-Восточной Азии [6, 8, 9, 26].

В этот же период 2022 г. в детском саду села Троицкое Нанайского района Хабаровского края зарегистрирован очаг групповой заболеваемости, вызванный ротавирусами А с количеством пострадавших 10 человек, из них 1 взрослый. Исследование методом секвенирования установило принадлежность ротавирусов А к генотипу G4 [13].

Филогенетический анализ показал, что ближайшими родственниками ротавируса А генотипа G4 из вспышечного очага острой кишечной инфекции в детском саду с. Троицкое Хабаровского края оказались вирусы из Нижнего Новгорода 2013-2017 гг., Италии и Германии (2010 г.), (рис. 4). Согласно классификации, предложенной несколькими авторами, штаммы из с. Троицкое, наряду с другими вирусами из России и Европы, отнесены нами к сублинии I-c [11].

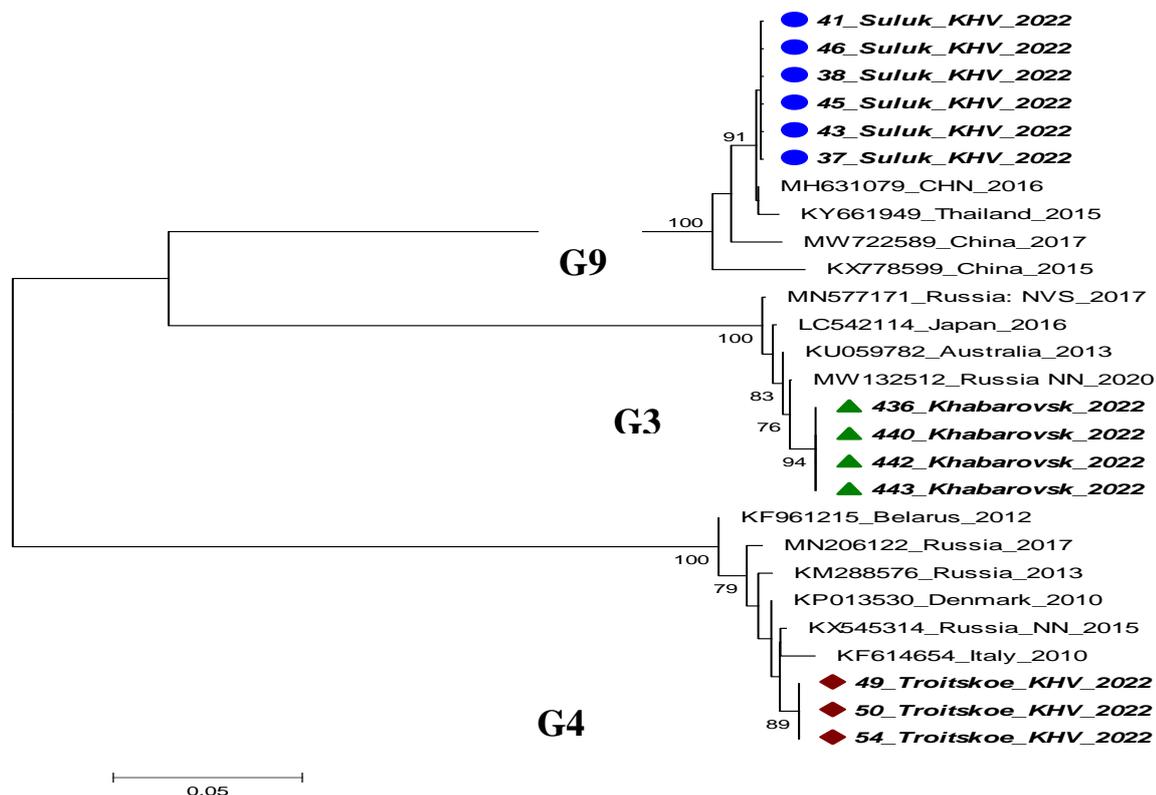


Рис.4. Филогенетическое дерево, построенное на основе гена VP7 ротавирусов генотипов G3, G4, G9.

Осенью 2022 года зарегистрирован вспышечный очаг в детском саду города Хабаровска. Количество пострадавших насчитывало 15 человек из 5 групп детского учреждения. Исследование биологических проб показало, что вспышка ОКИ вызвана двумя разными кишечными вирусами. Из 12 обследованных детей у 6 обнаружена РНК норовирусов, у других 6 заболевших – РНК ротавирусов. Идентификация вирусов методом секвенирования позволила установить их генотипы. В пробах от 4 детей установлен ротавирус А G3P[8], у других 4 детей и одного взрослого (контактного) идентифицирован генотип норовируса GII.17[P17].

На филограмме штамм ротавируса А G3 оказался сходным со штаммами, циркулировавшими в Австралии в 2013 г., Японии в 2016 г., в России в 2017 (г. Новосибирск) и 2020 (г. Нижний Новгород) годах (рис. 4). Следует отметить, что генотипы ротавирусов группы А, в том числе и генотип G3, широко распространены в природе среди различных видов животных и подвержены частой рекомбинации. Так в Австралии в 2013 г., в Испании в 2015 г., в Таиланде среди детей в 2015-2016 гг. (в Чианграе) обнаружены штаммы G3P[8], идентифицированные как реассортантные ротавирусы с лошадиноподобным геном VP7 [6]. Данный факт свидетельствует о широком географическом распространении реассортантов генотипа G3P[8] в человеческой популяции. На филогенетическом дереве хабаровские штаммы ротавируса А G3 2022 г. вошли в одну группу совместно с австралийскими штаммами, что позволило их также отнести к реассортантам.

По Р-генотипу штаммы ротавирусов, полученные нами из разных очагов групповой заболеваемости в Хабаровском крае, принадлежали к часто встречающемуся типу P[8]. Следует отметить, что внутри генотипа P[8] выделяют четыре филогенетические линии: P[8]-1, P[8]-2, P[8]-3 и P[8]-4, при этом отличие штаммов разных линий составляет 9,7-12,9%. Ротавирусы, циркулировавшие в очагах групповой заболеваемости в 2022 г. в Хабаровском крае, вошли в линию P[8]-3, совместно со штаммами из Новосибирска 2012 г. и Ханты-Мансийска 2013 г. (рис. 5).

Следует отметить, что развитию и распространению кишечных вирусных инфекций способствуют множественные нарушения правил личной гигиены, несоблюдение технологии приготовления пищи и хранения пищевых продуктов. Данные нарушения были отмечены и при эпидемиологических расследованиях очагов вспышечной заболеваемости в детских образовательных учреждениях Хабаровского края.

Заключение

Заболеваемость ОКИ в Хабаровском крае в 2022 г. регистрировалась на высоком уровне с тенденцией к росту количества ОКИ установленной этиологии, в структуре которых превалировала ротавирусная инфекция. Основная заболеваемость ротавирусной инфекцией приходится на детей дошкольного возраста. Об эпидемиологическом неблагополучии также свидетельствует рост количества очагов вспышечной заболеваемости, вызванных широко распространенными по G-генотипу ротавирусами: G9, G4 и G3.

Разнообразие циркулирующих геновариантов ротавирусов, сегментированное строение генома, способствующее реассортации, способность вызывать поражение желудочно-кишечного тракта у детей дошкольного возраста свидетельствуют о необходимости постоянного эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией с использованием молекулярно-генетических технологий. Особое внимание необходимо уделять случаям групповой заболеваемости в детских организованных коллективах.

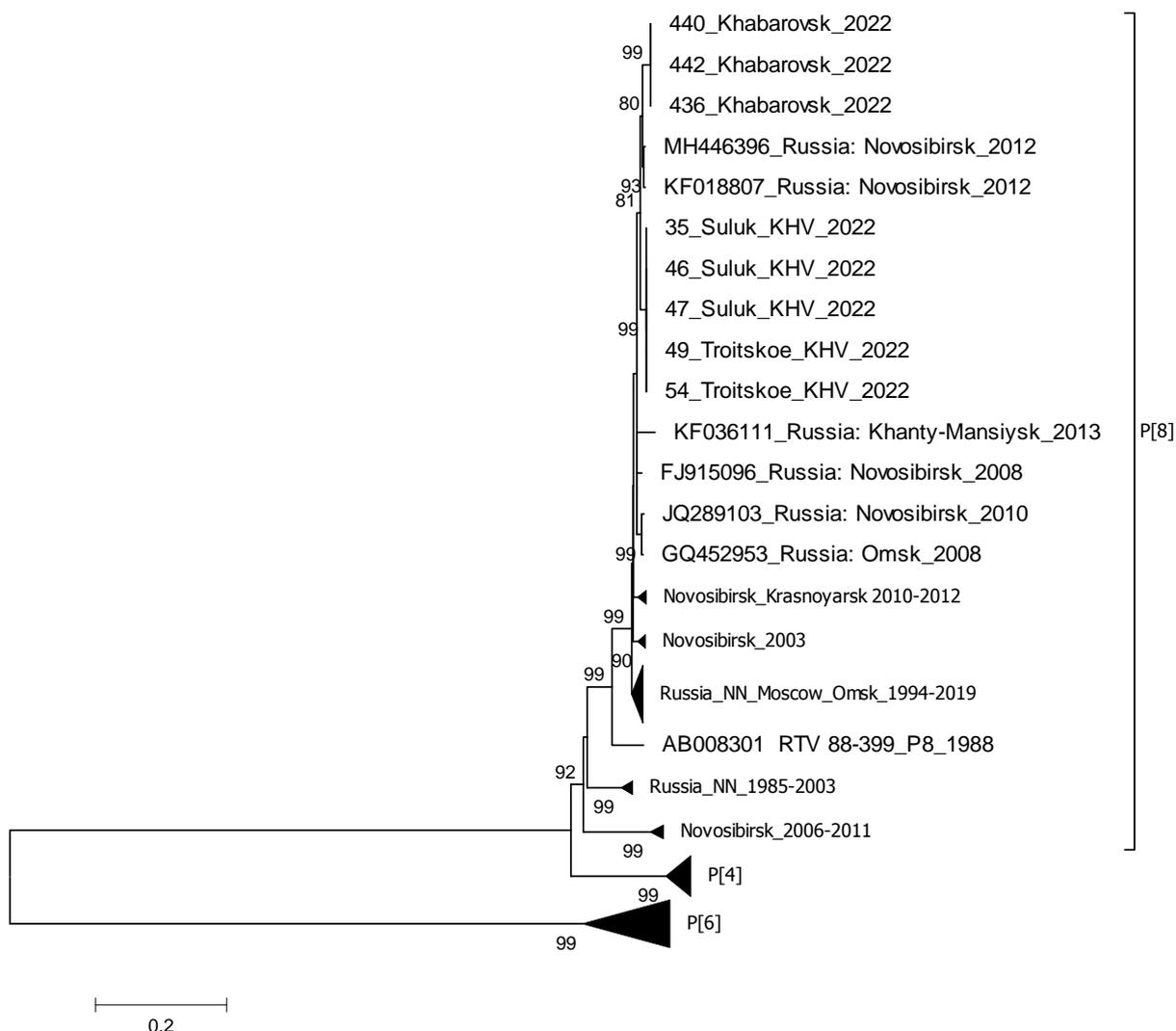


Рис. 5. Филогенетическое дерево, построенное на основе гена VP4 ротавирусов генотипов P[8]

Регулярный мониторинг за ротавирусами позволит дать более полную оценку эпидемиологической ситуации в отношении РВИ на конкретной территории и, в случае необходимости, своевременно скорректировать профилактические и противоэпидемические мероприятия.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076.
2. Сашина Т.А., Морозова О.В., Епифанова Н.В., Кашников А.Ю., Леонов А.В., Новикова Н.А. Молекулярный мониторинг ротавирусов (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A), циркулирующих в Нижнем Новгороде (2012–2020 гг.): обнаружение штаммов с новыми генетическими характеристиками // Вопросы вирусологии. – 2021. – № 66(2). – С. 140-151.
3. Ющук Н.Д., Найговзина Н.Б. Введение в медицинскую статистику с основами эпидемиологического анализа: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 192 с.
4. Barsoum Z. Paediatric viral gastroenteritis and regional predominant viral pathogens in the post-rotavirus vaccination year: prospective Irish regional study // Sudanese journal of paediatrics. - 2021. - Vol. 21, N1. - P. 36-41.
5. Bawa F.K., Mutocheluh M., Dassah S.D., Ansah P., Oduro A.R. Genetic diversity of rotavirus infection among young children with diarrhoea in the Kassena-Nankana Districts of Northern Ghana: a seasonal cross-sectional survey // Pan African Medical Journal. - 2023. - Vol. 28, N44. - P.148.
6. Chan-It W., Chanta C. Emergence of G9P[8] rotaviruses in children with acute gastroenteritis in Thailand, 2015-2016 // Journal of Medical Virology. - 2018. - Vol. 90, N3. - P. 477-484.
7. Chia G., Ho H.J., Ng C.G. et al. An unusual outbreak of rotavirus G8P[8] gastroenteritis in adults in an urban community, Singapore, 2016 // Journal of Clinical Virology. - 2018. - Vol. 105. - P. 57-63.
8. Dian Z., Wang B., Fan M. et al. Completely genomic and evolutionary characteristics of human-dominant G9P[8] group A rotavirus strains in Yunnan, China // Journal of General Virology. - 2017. - Vol. 98, N6. - P. 1163-1168.
9. Dian Z., Fan M., Wang B. et al. The prevalence and genotype distribution of rotavirus A infection among children with acute gastroenteritis in Kunming, China // Archives of Virology. - 2017. - Vol. 162. - P. 281–285.
10. Graves N.S. Acute gastroenteritis // Prim Care. - 2013. - Vol. 40, N3. - P. 727-741.
11. Green K.Y., Sarasini A., Qian Y. et al. Genetic variation in rotavirus serotype 4 subtypes // Virology. - 1992. - Vol. 188, N1. - P.362-368.
12. Jampanil N., Kumthip K., Maneekarn N., Khamrin P. Genetic Diversity of Rotaviruses Circulating in Pediatric Patients and Domestic Animals in Thailand // Tropical Medicine and Infectious Disease. - 2023. - Vol. 29, N8 (7). - P. 347.
13. Koukou D.M., Michos A., Chatzichristou P. et al. Greek Rotavirus Study Group. Rotavirus epidemiology and genotype distribution in hospitalised children, Greece, 2008 to 2020: A prospective multicentre study // Eurosurveillance. - 2022. - Vol. 27, N47. - P. 2101133.
14. Mandal P., Mullick S., Nayak M.K. et al. Complete genotyping of unusual species A rotavirus G12P[11] and G10P[14] isolates and evidence of frequent in vivo reassortment among the rotaviruses detected in children with diarrhea in Kolkata, India, during 2014 // Archives of Virology. - 2016. - Vol. 161, N10. - P. 2773-2785.
15. Matthijnsens J., Ciarlet M., McDonald S.M. et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG) // Archives of Virology. - 2011. - Vol. 156, N8. - P. 1397-1413.
16. Nelsen A., Lager K.M., Stasko J., Nelson E., Lin C.M., Hause B.M. Identification of Pulmonary Infections With Porcine Rotavirus A in Pigs With Respiratory Disease // Frontiers in Veterinary Science. - 2022. - Vol. 23, N9. - P. 918736.
17. Niendorf S., Ebner W., Marques A.M. et al. Rotavirus outbreak among adults in a university hospital in Germany // Journal of Clinical Virology. - 2020. - Vol. 129. - P. 104532.
18. Ranshing S., Ganorkar N., Ramji S., Gopalkrishna V. Complete genomic analysis of uncommon G12P[11] rotavirus causing a nosocomial outbreak of acute diarrhea in the newborns in New Delhi, India // Journal of Medical Virology. - 2022. - Vol. 94, N6. - P. 2613-2623.
19. Suzuki H. Rotavirus Replication: Gaps of Knowledge on Virus Entry and Morphogenesis // Tohoku Journal of Experimental Medicine. - 2019. - Vol. 248, N4. - P. 285-296.
20. Tian Y., Chughtai A.A., Gao Z. et al. Prevalence and genotypes of group A rotavirus among outpatient children under five years old with diarrhea in Beijing, China, 2011-2016 // BMC Infectious Diseases. - 2018. - Vol. 18, N1. - P.497.
21. UNICEF Data: Monitoring the situation of children and women. Accessed July 03, 2023 <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease>.
22. Wang S.J., Chen L.N., Wang S.M. et al. Genetic characterization of two G8P[8] rotavirus strains isolated in Guangzhou, China, in 2020/21: evidence of genome reassortment // BMC Infectious Diseases. - 2022. - Vol. 22, N1. - P. 579.

23. World Health Organization. Manual of rotavirus detection and characterization methods. Accessed July 10, 2023 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70122/WHO_IVB_08.17_eng.pdf?sequence=1.
24. World Health Organization. Media centre: Diarrhoeal disease. Accessed July 03, 2023 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
25. Yuzhakov A., Yuzhakova K., Kulikova N. et al. Prevalence and genetic diversity of group a rotavirus genotypes in Moscow (2019–2020) // Pathogens. - 2021. - Vol. 10, N6. - P. 674.
26. Zhou N., Lv D., Wang S. et al. Continuous detection and genetic diversity of human rotavirus A in sewage in eastern China, 2013-2014 // Virology Journal. - 2016. - Vol.13, N1. - P. 153.

Сведения об ответственном авторе:

Сапега Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: evi.khv@mail.ru

УДК:578.891:578.5:616-052]:001.891(571.64)

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

В.О. Котова¹, Е.А. Базыкина¹, Л.А. Балахонцева¹, О.Е. Троценко¹,
О.А. Фунтусова², Е.А. Ломакина³

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;

²Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, г. Южно-Сахалинск, Россия;

³ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом», г. Южно-Сахалинск, Россия

Проведен серологический и молекулярно-генетический анализ 39 образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит, проживающих на территории Сахалинской области. ДНК HBV обнаружена в 7 из 18 образцов плазмы крови пациентов с выявленными маркерами вируса гепатита В. Среди исследованных образцов генотип D HBV обнаружен в 5 случаях и представлен тремя субгенотипами D1, D2, D3. На долю субтипа А пришлось 2 из 7 образцов. РНК HCV была обнаружена в 24 из 32 (68,6±5,5%) образцах плазмы крови с положительным результатом ИФА на наличие антител (Ig G+IgM) к вирусному гепатиту С. Молекулярно-генетическое исследование вируса гепатита С, циркулирующего на территории Сахалинской области, выявило циркуляцию субтипов 1a, 1b, 2a, 3a с преобладанием субтипа 3a.

Ключевые слова: Сахалинская область, вирус гепатита С, вирус гепатита В, генотип, субтип, рекомбинантная форма, хронический гепатит, филогенетический анализ

GENETIC DIVERSITY OF HEPATITIS B AND C VIRUSES AMONG POPULATION OF THE SAKHALIN OBLAST

V.O. Kotova¹, E.A. Bazykina¹, L.A. Balakhontseva¹, O.E. Trotsenko¹, O.A.Funtusova², E.A. Lomakina³

¹FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russia;

²Regional Rospotrebnadzor office in the Sakhalin oblast, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

³Sakhalin Regional AIDS Center, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

Serological and molecular-genetic analysis was performed for 39 samples of blood serum/plasma obtained from patients diagnosed with chronic viral hepatitis residing in the territory of the Sakhalin oblast. HBV DNA was revealed in 7 out of 18 samples of blood plasma of the patients with revealed serological markers of hepatitis B virus. HBV genotype D including subgenotypes D1, D2, D3 was detected in 5 samples. HBV subtype A was revealed in 2 out of 7 samples. HCV RNA was isolated in 24 out of 32 (68.6±5.5%) blood plasma samples positive for HCV antibodies that were detected with ELISA. Molecular-genetic survey of hepatitis C virus revealed circulation of subtypes 1a, 1b, 2a and 3a with predominance of subtype 3a.

Key words: Sakhalin oblast, hepatitis C virus, hepatitis B virus, genotype, subtype, recombinant forms, chronic hepatitis, phylogenetic analysis

Вирусные гепатиты продолжают оставаться острой проблемой для здравоохранения всего мира. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. 296 миллионов человек жили с хроническим гепатитом В (ХГВ) и 58 миллионов человек – с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). От ХГВ и ХГС за 2019 г. умерло 820 000 и 290 000 человек соответственно. Основными причинами летальных исходов являются развитие гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени. Несмотря на существование высокоэффективной специфической иммунопрофилактики вирусного гепатита В, только в 2019 г. число впервые инфицированных в мире лиц составило порядка 1,5 миллионов человек, такой же показатель был зарегистрирован и для первично инфицированных вирусным гепатитом С [1].

Несмотря на снижение случаев выявления острых форм парентеральных вирусных гепатитов, регистрация хронических форм вирусных гепатитов (ХВГ) остается на высоком уровне. Согласно данным, опубликованным в государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», в 2022 г. выявлено более 43,3 тыс. случаев хронического вирусного гепатита (в 2021 г. – 30,7 тыс. случаев). Увеличение за год произошло на 41,4 %. Заболеваемость ХВГ (впервые установленные случаи) в 2022 г. среди совокупного населения составила 29,72 на 100 тыс. населения, что в 1,6 раза ниже среднеевропейского показателя (СМП8,47 на 100 тыс. населения), а в возрастной группе до 17 лет – 1,29 сл. на 100 тыс. детского населения [3].

В последнее время большое внимание уделяется генотипической вариабельности вирусов гепатитов. Заболевания, вызванные различными генотипами, могут значительно отличаться по клиническому течению и исходам. Кроме того, генотипическое разнообразие вирусов гепатитов В и С связано с географической и этнической зоной распространённости, что имеет огромное значение для анализа эпидемиологической обстановки, контроля миграции инфекции с других регионов и стран мира.

В настоящее время идентифицированы 10 генотипов вируса гепатита В (HBV), обозначаемых буквами от А до J. Генотипы А-D, F, H и I распределены на 35 субгенотипов (для остальных генотипов субтипы не установлены) [18]. Генотипы отличаются длиной генома, размером открытого для чтения региона и трансляцией белка, а также развивающимися под влиянием терапии мутациями [16,17]. Изоляты вируса гепатита С (HCV) подразделяют на 8 генотипов и 93 подтвержденных субтипов [14,15]. Для каждого геноварианта характерна определенная частота встречаемости и географическая зона распространения.

В последние годы все чаще регистрируются рекомбинантные формы HBV и HCV, возникающие при инфицировании вирусами гепатитов различных генотипов. Большинство рекомбинантных форм HBV (60%) представляют собой рекомбинанты генотипов В/С и С/Д, однако были выявлены также варианты А/В/С, А/С, А/С/Г, А/Д, А/Е, А/Г, В/С/У (У=неизвестный генотип), С/Ф, С/Г, С/Д, Д/Е, Д/Ф, Ф/Г [22,23]. Современная классификация HCV включает 9 межгенотипных рекомбинантных форм [15]. Изучение рекомбинации вирусов имеет большое значение в клинической практике, поскольку такие варианты вируса могут сочетать в себе разные свойства родительских генотипов, в том числе в плане ответа на интерфероновую терапию [7].

Изучение распространения генотипов HCV на территориях Российской Федерации проводится с середины 1990-х гг. [8]. По результатам молекулярно-генетических исследований установлено, что на территории Российской Федерации доминируют генотипы 1в и 3а [9-12]. Несмотря на проводимые исследования, данные о распределении генотипов на отдельных территориях Российской Федерации весьма ограничены, особенно это касается отдаленных районов Дальнего Востока.

Определение генотипической принадлежности HCV играет важную роль при выборе тактики проводимой терапии. Известно, что пациенты, инфицированные HCV субтипа 1b, хуже отвечают, как на терапию пегелированным интерфероном и рибавирином, так и на терапию некоторыми препаратами прямого противовирусного действия, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV генотипов 2 и 3 [6].

Исследования распространения генотипов HBV на территориях России немногочисленны. По результатам молекулярно-генетических исследований, проводимых в стране, установлено, что на территории Российской Федерации циркулируют 3 генотипа вируса гепатита В (D, A, C) с доминированием генотипа D субтипа D2. Геноварианты вируса А и С имеют меньшую частоту встречаемости [2,4, 5, 13].

Изучение генотипа D HBV выявило его связь с более тяжелыми клиническими исходами, такими как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), а также с более низким ответом на лечение альфа-интерфероном. Кроме этого, пациенты с острой формой гепатита В (ОГВ), инфицированные генотипом D, имеют более высокий уровень хронизации, чем пациенты, инфицированные генотипами В и С [19].

Анализ филогенетических взаимоотношений изолятов HBV и HCV внутри географических регионов и/или групп пациентов оказывается неопределимым инструментом в исследовании молекулярной эволюции, закономерностей распространения вируса и способов его передачи. В последние годы наблюдается тенденция к смещению распространенности тех или иных геновариантов HBV в различных географических ареалах. Все чаще выявляются «чуждые» для тех или иных территорий субгенотипы, происходящие из стран с высокой распространенностью вирусных гепатитов и зависящие от иммиграционных потоков.

Цель работы: провести анализ генетического разнообразия вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV), циркулирующих среди населения Сахалинской области.

Материалы и методы

При анализе заболеваемости использованы данные форм государственного статистического наблюдения №№ 1,2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», а также материл,

представленный Управлением Роспотребнадзора по Сахалинской области по запросу ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. Проведён ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусным гепатитом С (ВГС) и вирусным гепатитом В (ВГВ) на территории Сахалинской области.

Доверительные интервалы (95% ДИ) показателей заболеваемости хроническими вирусными гепатитами (ХГВ и ХГС) среди общего населения региона рассчитывались методом углового преобразования Фишера. Для проведения анализа многолетней динамики заболеваемости ХГВ и ХГС проводился расчет тенденций с использованием метода наименьших квадратов. Выраженность тенденции оценивалась в соответствии с критериями, предложенными В.Д. Беляковым и соавт. (1981): при темпе прироста/убыли от 0 до 1,0% динамика отсутствовала, от 1 до 5% - была умеренной, более 5,0% - тенденция считалась выраженной.

С целью изучения генетического разнообразия вирусов гепатитов В и С, циркулирующих среди населения Сахалинской области, исследованы образцы плазмы/сыворотки крови от 39 пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит, собранные на базе ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом». Среди обследованных было 26 женщин (66,7±7,6%) и 13 мужчин (33,3±7,6%). Средний возраст пациентов составил 47 лет.

Все образцы протестированы на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест», согласно инструкциям производителя.

Выделение нуклеиновых кислот из 100 мкл плазмы крови осуществляли с использованием комплекта реагента «АмплиПрайм РИБО-преп» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), согласно инструкции производителя. Первичный анализ на выявление ДНК HBV, РНК HCV, определение вирусной нагрузки в положительных пробах и генотипа HCV проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на коммерческих наборах «АмплиСенс® HBV-FL», «АмплиСенс®HBV-Монитор-Fl», «АмплиСенс® HCV-FL», «АмплиСенс®HCV-Монитор-Fl», «АмплиСенс -1/2/3» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), согласно инструкциям производителя.

Для генотипирования HBV использовали метод двухступенчатой ПЦР со специфическими праймерами («Синтол», Россия) к консервативному участку перекрывающихся генов S и P, кодирующих поверхностный белок и ДНК-полимеразу HBV, взятыми из литературных источников [7]. Для 20 РНК ВГС-положительных образцов с целью получения нуклеотидных последовательностей фрагментов областей NS5b генома HCV проведена двухступенчатая ПЦР со специфическими праймерами («Синтол», Россия) к данным участкам генома, взятыми из литературных источников [20].

Для определения нуклеотидной последовательности анализируемых фрагментов вирусного генома проводили прямое секвенирование ампликонов на ДНК-анализаторе модели 3500 (Applied Biosystems/Life Technologies, США). Секвенирование осуществляли с помощью набора BigDye®Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kits (AppliedBiosystems/LifeTechnologies, США) согласно протоколу производителя. Для выравнивания полученных нуклеотидных последовательностей использовалась программа BioEdit v.7.1.9. Для идентификации близкородственных штаммов HBV и HCV полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>).

Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 6.0, путем построения филогенетических деревьев методом «ближайших соседей» (neighbor joining) [21]. Нуклеотидные дистанции рассчитывали по методу Кимуры. Для оценки статистической достоверности филогенетических связей использовали бутстрэп (bootstrap) анализ для 1000 независимых построений каждого филогенетического дерева.

Результаты и обсуждение

Сахалинская область является островным субъектом Российской Федерации (РФ) и входит в состав Дальневосточного федерального округа (ДФО). Её площадь составляет 87 101 км². В 2020 г. численность населения региона составила 488 257 человек, а плотность населения – 5,06 человек на км².

На протяжении десятилетнего периода наблюдения (2011-2020 гг.) заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) и хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в Сахалинской области превышала общероссийские показатели (рис.1, 2.).

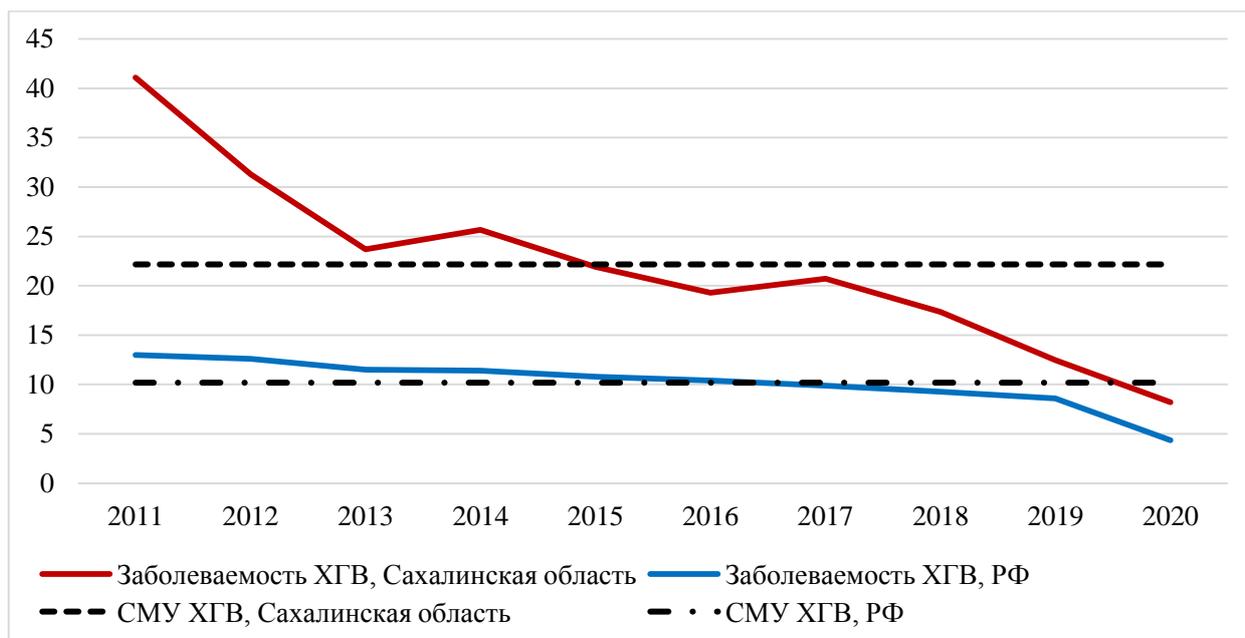


Рис. 1. Заболеваемость ХГВ общего населения Сахалинской области и Российской Федерации за период с 2011 по 2020 гг.

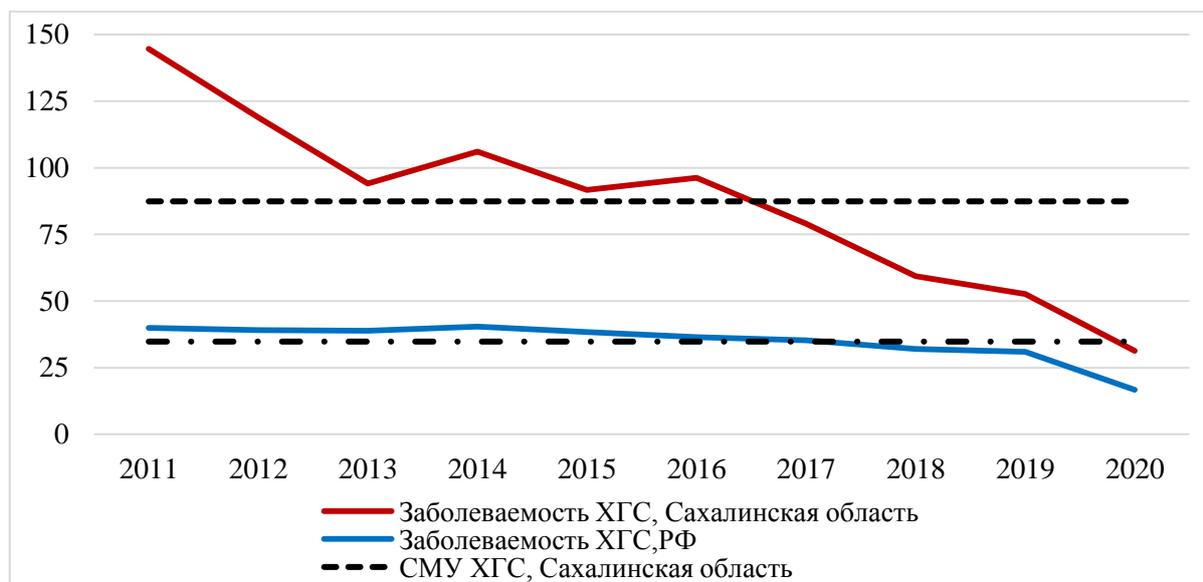


Рис. 2. Заболеваемость ХГС общего населения Сахалинской области и Российской Федерации за период с 2011 по 2020 гг.

Среднегодовое значение (СМУ) заболеваемости ХГВ в Сахалинской области равнялся 22,17 случая на 100 тыс. населения, что выше общероссийского (10,18 случаев на 100 тыс. населения) более, чем в 2,2 раза. Аналогичным образом СМУ заболеваемости ХГС в Сахалинской области превышал таковой по стране в 2,5 раза – 87,41 случаев на 100 тыс. населения и 34,79 случая на 100 тыс. населения, соответственно.

Несмотря на это, заболеваемость ХГВ и ХГС в Сахалинской области с 2011 по 2020 гг. имела благоприятную тенденцию к снижению. Уровень заболеваемости ХГВ в 2020 г. составил 8,2 случая на 100 тыс. населения и был в 5 раз ниже такового в 2011 г. (41,1 случай на 100 тыс. населения), а заболеваемость ХГС снизилась в 3,7 раза – со 144,6 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. до 31,4 случая на 100 тыс. населения в 2020 г. Снижение заболеваемости хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) характерно и для России в целом, но происходило оно с меньшей интенсивностью по сравнению с Сахалинской областью. Так, среднероссийская заболеваемость ХГВ уменьшилась в 3 раза – с 13,0 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. до 4,36 случаев на 100 тыс. населения в 2020 г., а заболеваемости ХГС – в 2,4 раза, с 39,9 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. до 16,7 случаев на 100 тыс. населения в 2020 г.

Указанные изменения подкрепляет и анализ многолетней динамики заболеваемости ХГВ и ХГС: среднегодовые темпы убыли (T_{cp}) показателей в Сахалинской области составили, соответ-

ственно, 6,5% для ХГВ и 6,0% для ХГС. Динамика изменений заболеваемости ХВГ в Российской Федерации за анализируемый десятилетний период была менее интенсивной как для ХГВ ($T_{cp} = -3,6\%$), так и для ХГС ($T_{cp} = -2,8\%$), за исключением 2020 г., когда был выявлен значительный спад заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, связанный с введением масштабных ограничительных мероприятий в период пандемии COVID-19 и значительным снижением обращений граждан за медицинской помощью, не связанной с COVID-19.

Следует отметить, что заболеваемость ХГВ и ХГС в Сахалинской области имела три ярко выраженных периода, отличающихся интенсивностью динамики указанных нозологий.

Первый период (с 2011 по 2013 г.) характеризовался выраженным темпом снижения заболеваемости ХГВ ($T_{cp} = -27,2\%$) и ХГС ($-21,2\%$), на протяжении второго периода (2014–2017 гг.) среднесуточный темп убыли заболеваемости стал умеренным и для ХГВ ($T_{cp} = -4,0\%$), и для ХГС ($T_{cp} = -4,1\%$), в третий промежуток времени (2018–2020 гг.) произошло ускорение темпов убыли заболеваемости ($T_{cp} = -36,1\%$ для ХГВ и $T_{cp} = -29,3\%$ для ХГС).

Высокую, по сравнению с общероссийской, интенсивность эпидемического процесса хронических вирусных гепатитов в Сахалинской области можно связать со значительным распространением наркомании в регионе. Согласно данным, представленным в «Докладе о наркоситуации в Российской Федерации» за 2020 г., заболеваемость наркоманией и обращаемость лиц, употребляющих наркотики с вредными последствиями, в 2019 г. превышала в 4 раза общероссийские значения – 1134,6 и 273,4 на 100 тыс. населения, соответственно.

В ходе проведенного исследования 39 жителей Сахалинской области с диагнозом хронический вирусный гепатит HBsAg был обнаружен в 7 образцах ($17,9 \pm 6,2\%$). В 18 пробах ($46,2 \pm 8,1\%$) были выявлены анти-HBc (IgG+IgM). HBeAg обнаружен в 1 образце ($2,6 \pm 2,6\%$). Микст-инфекцию ХГВ+ХГД+ХГС имел 1 ($2,6 \pm 2,6\%$) пациент.

ДНК HBV выявлена в 7 из 18 образцов плазмы крови пациентов с выявленными маркерами вируса гепатита В. Во всех ДНК-положительных пробах определен низкий уровень вирусной нагрузки (менее 10^4 МЕ/мл).

Для определения генотипа, выяснения происхождения и возможного родства вариантов HBV с изолятами из других регионов Российской Федерации и стран ближнего и дальнего зарубежья, получены 7 нуклеотидных последовательностей участка генома HBV удовлетворительного качества, пригодных для проведения дальнейшего анализа. В качестве референс-штаммов для анализа использовали последовательности той же области генома HBV из России и других стран мира, представленные в GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Проведенный молекулярно-генетический анализ 7 образцов HBV показал, что среди обследованных пациентов в пяти случаях определен D генотип, генотип A определен в 2 образцах (рис. 3).

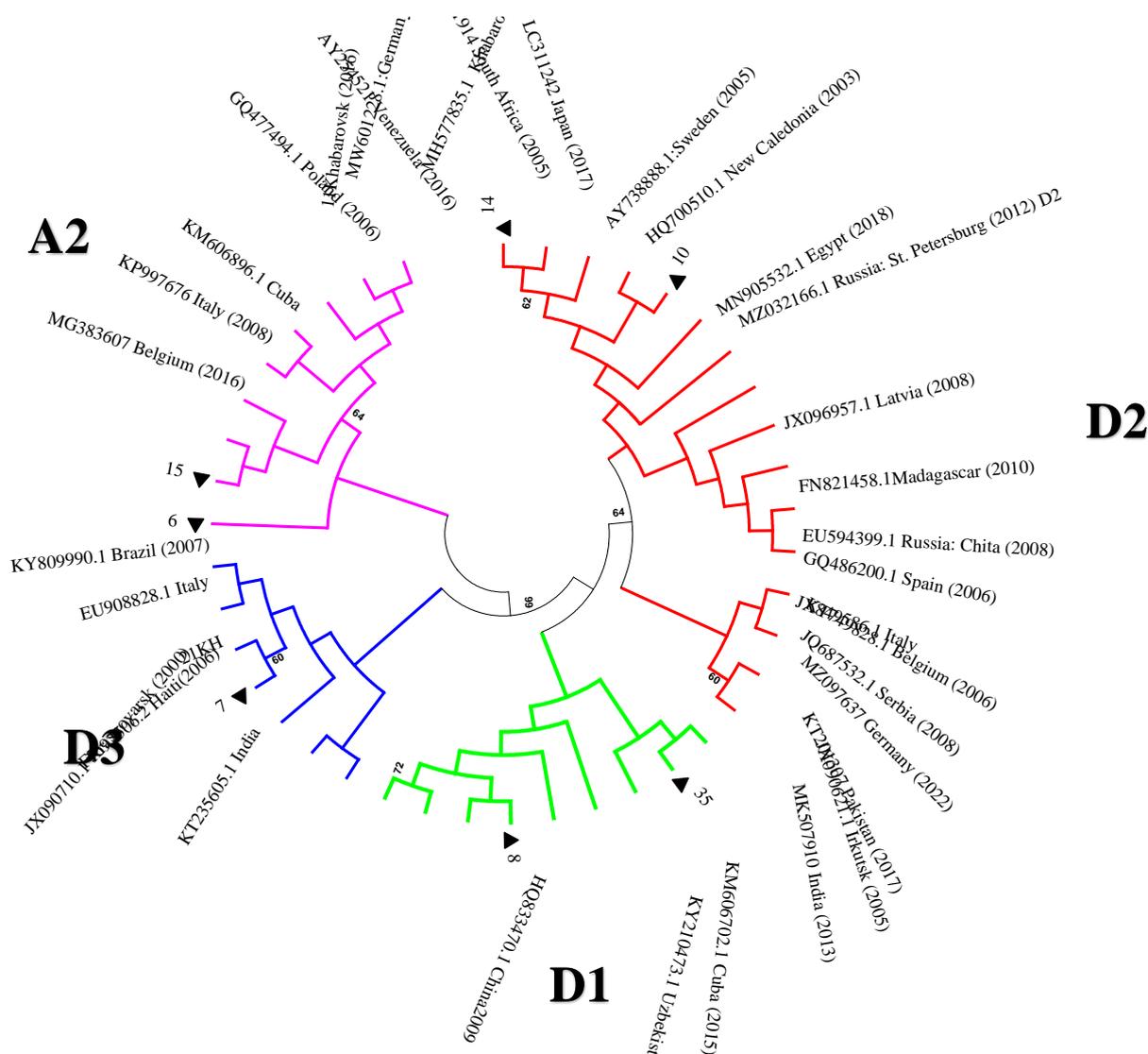


Рис. 3. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента генома HBV, циркулирующего среди населения Сахалинской области
 (Примечание: Филогенетическое дерево построено с помощью метода Neighbor-joining. Последовательности HBV, изученные в данной работе, выделены черными треугольниками. Обозначение референс-последовательностей HBV соответствует коду GenBank. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70)

На филограмме штаммы HBV генотипа D, полученные нами, и нуклеотидные последовательности штаммов, взятые из GenBank, разделились на три отдельные монофилетические группы, отличающиеся между собой по субтипам: D1, D2 и D3.

Филогенетический анализ 2 образцов субгенотипа D1 выявил формирование небольших кластеров, что может свидетельствовать о разном происхождении последовательностей HBV, относящихся к каждому из них. Один из них был образован нуклеотидной последовательностью образца № 35, полученной в настоящем исследовании, и генетически близкими последовательностями из GenBank, выделенными в 2022 г. в Германии (MZ097637) и в 2017 году в Пакистане (KT201307), а образец № 8 сформировал общую ветвь с референс штаммами из Кубы (KM606702.1), Узбекистана (KY210473.1) и Китая (HQ833470.1), описанных в 2009 и 2015 годах.

К субтипу D2 HBV были отнесены 2 полученные нуклеотидные последовательности, которые сформировали единый кластер с референс штаммами субтипа D2 из России и других стран ближнего и дальнего зарубежья, но при этом наиболее близки им были штаммы, которые были зарегистрированы в 2016 году в ДФО на территории Хабаровского края (MH577835.1 из GenBank и №11 из рабочей коллекции лаборатории ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора).

На филогенетическом дереве 1 образец HBV образовал общую ветвь с образцами субтипа D3 их разных регионов, но наиболее близок ему оказался штамм, выделенный на территории Хабаровского края в 2016 году.

Два штамма, выделенные на территории Сахалинской области (образцы № 6, 15), сгруппировались на филогенетическом дереве, образуя еще один общий кластер с референс-штаммами субтипа A2. При этом образец №15 обладал большим генетическим сходством с Европейскими штаммами из Польши и Бельгии субгенотипа A2, серотипа adw2. Образец №6 имел меньшую степень гомологии с представителями образовавшегося кластера и близкородственных штаммов для него не было выявлено.

Антитела к вирусному гепатиту С (IgG+IgM) определены у 32 пациентов Сахалинской области ($82,1 \pm 6,2\%$), при обследовании которых методом ПЦР РНК HCV выявлена в 24 ($75,0 \pm 7,8\%$) образцах плазмы крови. Во всех РНК-положительных пробах определен уровень вирусной нагрузки. У 20 ($83,3 \pm 7,8\%$) пациентов он был низкий (менее 8×10^5 МЕ/мл), у 4 ($16,7 \pm 7,8\%$) – высокий (более 8×10^5 МЕ/мл). Предварительное генотипирование HCV, проведенное с использованием набора «Ампли-Сенс -1/2/3» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), показало, что на территории Сахалинской области наиболее распространен 3 генотип HCV – $50,0 \pm 10,4\%$ (в 12 из 24 РНК-HCV-положительных проб). Генотип 1 HCV обнаружен у 6 пациентов ($25,0 \pm 9,0\%$). В 2 случаях ($8,3 \pm 5,8\%$) выявлен 2 генотип, у 4 пациентов ($16,7 \pm 7,8\%$) генотип определить не удалось (рис. 4).



Рис. 4. Распределение различных вариантов генотипов HCV у 24 больных хроническим гепатитом С в Сахалинской области (по данным результатов ПЦР)

Для установления генетических взаимоотношений между отдельными образцами и выявления возможного родства вариантов HCV, циркулирующих на территории Сахалинской области, с изолятами из других регионов Российской Федерации и стран ближнего и дальнего зарубежья, получены 20 нуклеотидных последовательностей участка NS5B области генома HCV удовлетворительного качества, пригодных для проведения дальнейшего анализа. Прямое секвенирование NS5B области генома используется многими исследователями для идентификации различных генотипов HCV и уточнения взаимосвязи между отдельными изолятами. В качестве референс-штаммов для анализа использовали последовательности той же области генома HCV из России и других стран мира, представленные в GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Филогенетические отношения между исследованными образцами и референсными последовательностями представлены на рис. 5.

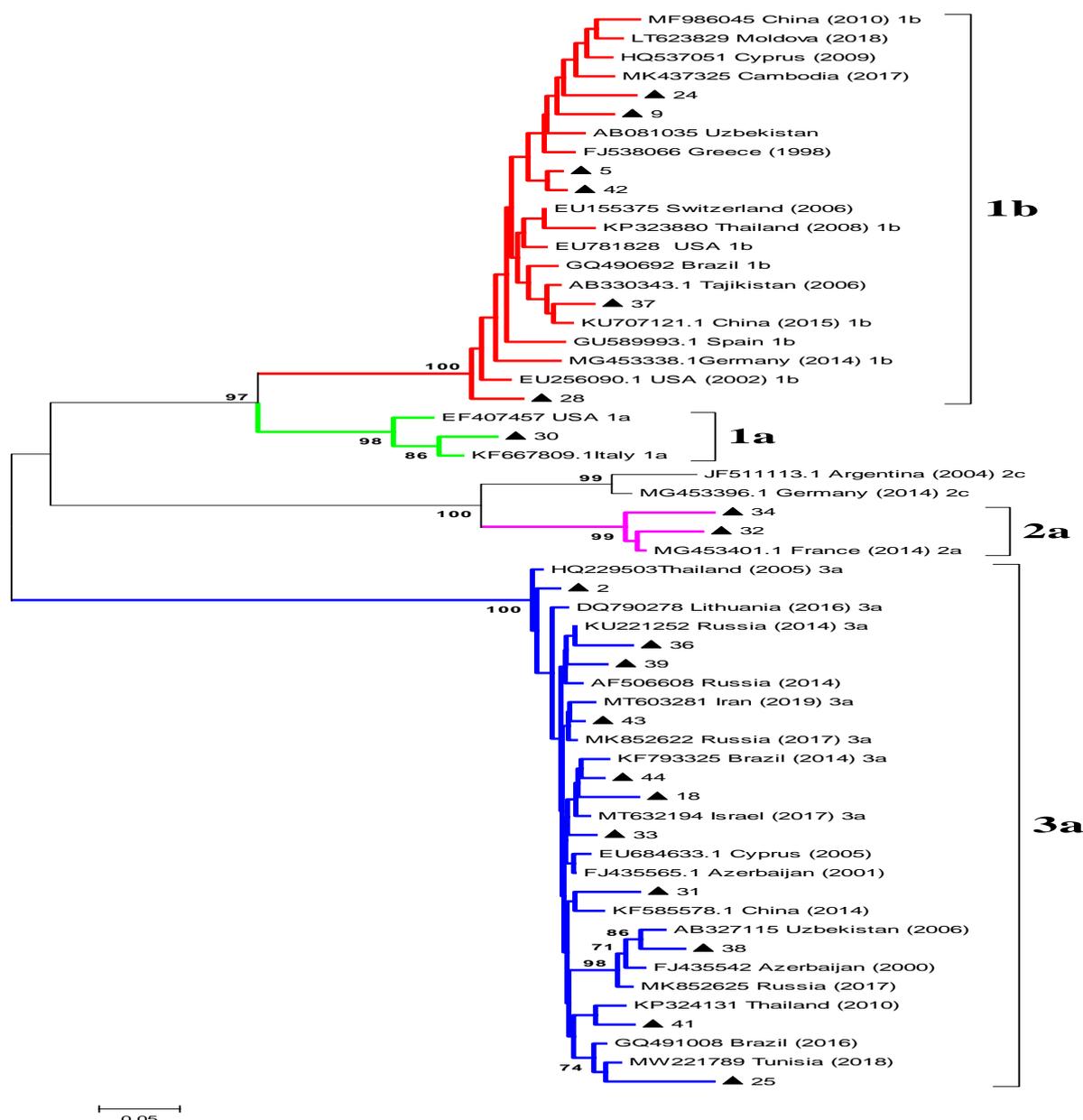


Рис. 5. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области NS5 генома HCV, циркулирующего среди населения Сахалинской области (Примечание: Филогенетическое дерево построено с помощью метода Neighbor-joining. Последовательности HCV, изученные в данной работе, выделены черными треугольниками. Обозначение референс-последовательностей HCV соответствует коду GenBank. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70)

На филогенетическом дереве 1 образец (№ 30), для которого при предварительном генотипировании с использованием диагностической тест-системы «АмплиСенс -1/2/3» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) не был получен результат с высоким уровнем bootstrap-поддержки (98%), образовал общую ветвь с изолятами, принадлежавшими 1a субтипу из США (EF407457), где данный геновариант является эндемичным, и из Италии (KF667809), выделенными соответственно в 2007 и 2012 годах.

Шесть исследуемых нами штаммов равномерно распределились между референс штаммами HCV субтипа 1в, представленными в международной базе данных GenBank из стран ближнего и дальнего зарубежья (Узбекистан, Греция, США, Германия, Италия, Китай, Бразилия). Низкое сходство изученных нами штаммов со штаммами из России обусловлено, скорее всего, невысокой долей штаммов, выделенных на территориях РФ и представленных в международной базе данных GenBank.

Филогенетический анализ 11 образцов, отнесенных по результатам ПЦР-генотипирования к генотипу 3, показал, что все полученные нами нуклеотидные последовательности кластеризуются на одной ветви филогенетического древа с ранее полученными последовательностями той же области

генома вариантов субтипа 3a, выделенными в разные годы в различных регионах Российской Федерации и мира.

При филогенетическом анализе 2 образца, отнесенные по результатам предварительного генотипирования к генотипу 2, с высоким уровнем bootstrap-поддержки (99%) образовали единый кластер с изолятами из Франции, принадлежавшими 2a субтипу (MG453401.1).

Таким образом, филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области NS5b генома HCV, проведенный нами для 20 исследованных образцов, показал следующее итоговое соотношение субтипов: 3a – 11 (55,0±11,4%), 1b – 6 (30,0±10,5%), 1a – 1 (5±5%), 2a – 2 (10,0±6,9%). Причём по итогам филогенетического анализа один из четырёх изолятов, нетипируемых обычным методом ПЦР, удалось отнести к субтипу 1a.

Полученные и проанализированные нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank (№№ OQ240446-OQ240486), что значительно дополнит существующие представления о циркуляции геновариантов HBV и HCV на территориях Российской Федерации.

Заключение

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования у населения Сахалинской области выявлено генетическое разнообразие вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV). Показано, что развитие эпидемического процесса хронического гепатита В на данной территории обусловлено циркуляцией двух генотипов HBV: D и А. Среди исследованных образцов генотип D HBV обнаружен в 5 из 7 изолятов и представлен тремя субгенотипами D1, D2, D3. На долю субтипа А пришлось 2 из 7 образцов. Молекулярно-генетическое исследование вируса гепатита С, проведенное на территории Сахалинской области с использованием метода секвенирования, позволило выявить более четкий спектр циркулирующих субтипов HCV, а именно: 1a, 1b, 2a и 3a с преобладанием субтипа 3a.

Полученные данные значительно дополняют существующие представления о циркуляции геновариантов HBV и HCV на территориях Российской Федерации и позволят не только расширить информационную базу GenBank изученными нуклеотидными последовательностями вирусов гепатитов В и С, циркулирующих среди населения Сахалинской области, но и использовать результаты молекулярно-генетического анализа для совершенствования эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, в том числе при проведении эпидемиологического расследования.

За предоставленные сведения и биологический материал авторы выражают благодарность сотрудникам Управления Роспотребнадзора по Сахалинской области и ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД».

Литература

1. ВОЗ: Информационный бюллетень. Гепатит С. - 2021, ВОЗ: Информационный бюллетень. Гепатит В. - 2021. www.who.int.
2. Герасимова В. В., Максимова Н.Р., Левакова И.А., Мукомолов С.Л. Молекулярная эпидемиология вируса гепатита В в Якутии // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 3(47). – С. 54-57.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации по Республике Саха (Якутия) в 2022 году», https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076
4. Елпаева Е.А., Никитина О.Е., Писарева М.М., Шилова И.В. и др. Генетические варианты вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В // Журнал инфектологии. - 2015. - Т.7, №3. - С.44-50.
5. Кочнева Г.В., Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Чуб Е.В. и др. Генотипы и субгенотипы изолятов вируса гепатита В на территории Сибири // Проблемы Особо Опасных Инфекций. – 2011. - №3 (109). - С.31-35.
6. Кравченко А.В., Куимова У.А., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Чуланов В.П. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при терапии хронического гепатита пегилированным интерфероном и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни. - 2014. - Т. 12, № 2. - С. 30–34.
7. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. - Москва: «Икар», 2013. - 336 с.
8. Львов, Д. К., Самохвалов Е.И., Миширо С., Тсуда Ф., Селиванов Н.А., Окамото Х., Стаханова В.М. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ // Вопросы вирусологии. - 1997. - № 4. - С. 157-161.
9. Мукомолов С.Л., Левакова Л.Г., Сулягина Е.В., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2012. - № 6. - С. 21–25.
10. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Герасимова В.В., Бичурина М.А., Козлов А.В., Мукомолов С.Л., Тотолян А.А. Молекулярно-эпидемиологические особенности изолятов вируса гепатита С из разных регионов Республики Саха (Якутия) // Инфекция и иммунитет. – 2015. - Т.5, №4. - С.359-372.
11. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С., Клушкина В.В., Исаева О.В., Игнатьева М.Е., Романенко В.В., Ооржак Н.Д., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Рас-

пространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации // Журнал инфектологии. - 2017. - Т.9, №2. - С.56-64.

12. Чуб Е.В., Кочнева Г.В., Гранитов В.М. и др. Рекомбинанты вируса гепатита С типа 2k/1b у населения Алтайского края // Инфекционные болезни. - 2007. - Т.5, № 4. С.5-11.

13. Чуланов В.П. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В: Автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.02.02. – Москва, 2013. – 47 с.

14. Borgia S. M., Hedskog C., Parhy B. et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes // J Infect Dis. – 2018. – Vol.288, №11. – P.1722-1729. doi: 10.1093/infdis/jiy401.

15. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2022 URL: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification. (Accessed: 15.05.2023).

16. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes // Vaccine. – 2005. - Vol.23, №19. – P.2409-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.10.045.

17. Kramvis A, Kew MC. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy // J Viral Hepat. – 2005. – Vol.12, №5. – P.456-64. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00624.x.

18. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus // Intervirology. -2014. -Vol.57, №3-4. – P.141-50. doi: 10.1159/000360947.

19. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. // J Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol.26. – P.123-130. doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x

20. Rajhi M., Ghedira K., Chouikha A. et al. Phylogenetic Analysis and Epidemic History of Hepatitis C Virus Genotype 2 in Tunisia, North Africa // PLoS One. – 2016. - Vol4, № 11. - e0153761. doi:10.1371/journal.pone.0153761.

21. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0 // Molecular Biology and Evolution. – 2013. - №30. - P..2725-2729. doi: 10.1093/molbev/mst197.

22. Tatematsu K. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known Human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J // J. Virol. – 2009. – V.83, №20. – P.10538-10547. doi: 10.1128/JVI.00462-09.

23. Wang Z., Liu Z., Zeng G. et al. A new intertype recombinant between genotypes C and D of hepatitis B virus identified in China // J. Gen. Virol. –2005. – Vol. 86. – P. 985-990. doi: 10.1099/vir.0.80771-0.

Сведения об ответственном авторе:

Котова Валерия Олеговна – старший научный сотрудник, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: dvaids@mail.ru

УДК:616.36-002-036.2-07]:001.0891(571.620)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В, С И D СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ: ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко, Л.А. Балахонцева, В.О. Котова
ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,
г. Хабаровск, Российская Федерация

Вирусные гепатиты продолжают оставаться глобальной проблемой здравоохранения из-за значительной заболеваемости и смертности этими инфекциями. В ходе работы установлено, что среди совокупного населения Хабаровского края распространенность HBsAg, маркера вирусного гепатита В (ВГВ), свидетельствующего об активном инфекционном процессе, составила 0,55%, анти-НВс – 18,55%, анти-ВГС – 4,11%. Анти-ВГД выявлено не было. Возрастные и гендерные отличия в частоте выявления маркеров вирусных гепатитов были установлены только для анти-НВс. Частота их регистрации у обследованных в возрастной группе 18-29 лет оказалась статистически значимо ниже, чем в среднем по выборке, и составила 2,0%, причем HBsAg отсутствовал, а среди обследованных в возрасте 70 лет и старше она оказалась гораздо большей – 34,0%. В общей выборке анти-НВс выявлялись чаще среди женщин (20,55%) в сравнении с мужчинами (14,18%). Практически не выявлено возрастных и гендерных особенностей распространения анти-ВГС, за исключением обследованных в возрасте 30-39 лет, среди которых анти-ВГС выявлялись чаще среди мужчин (10,2%) в сравнении с женщинами (1,98%). Наличие HBsAg-негативного гепатита В среди обследованных с анти-НВс зарегистрировано в единичном случае (0,62%). Анти-ВГД и РНК ВГД не были выявлены ни в одной из HBsAg-позитивных проб.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита С, Хабаровский край, распространенность, скрининг

PREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS B, C AND D AMONG POPULATION OF THE KHABAROVSK KRAI: LABORATORY DIAGNOSTIC VIEW OF THE ISSUE

E.A. Bazykina, O.E., Trotsenko L.A. Balakhontseva, V.O. Kotova
FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russian Federation

Viral hepatitis continue to be a global health problem due to the significant morbidity and mortality associated with these infections. The research established that prevalence of HBsAg, a serological marker of viral hepatitis B (HBV), indicating active infectious process, among population of the Khabarovsk Territory, totaled 0.55%, anti-HBc - 18.55%, anti-HCV - 4.11 % . No anti-HDV were detected. Detection rate of viral hepatitis markers between different age groups as well as between men and women did not have any differences except for anti-HBc. The frequency of anti-HBc registration among the age group of 18-29 years old turned out to be lower than estimated average and amounted to 2.0%, should be noted that no HBsAg was detected among them. Anti-HBc was found to be higher among people aged 70 years in comparison with the estimated average and totaled 34.0 % . Anti-HBc were detected more often among women (20.55%) compared to men (14.18%). Almost no age and gender peculiarities of anti-HCV prevalence were revealed with one exception. Men aged 30-39 years (10.2%) had higher detection rate of anti-HCV compared to women of the same age (1.98%). HBsAg-negative hepatitis B was detected in one case (0.62%) among anti-HBc-positive samples. Anti-HDV and HDV RNA were not detected in any of the HBsAg-positive samples.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis C virus, Khabarovsk krai, prevalence, screening

Вирусные гепатиты являются серьезной глобальной проблемой здравоохранения, что связано со значительной заболеваемостью и смертностью вследствие развития тяжелых исходов этих инфекций, таких как фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Реже развиваются фульминантные формы вирусных гепатитов, в большинстве случаев завершающиеся скорой смертью пациента [4, 13].

На сегодняшний день идентифицировано пять вирусов гепатита человека, обозначаемых латинскими буквами А, В, С, D и Е, однако наибольший экономический ущерб наносят вирусные гепатиты с хроническим течением инфекционного процесса – гепатиты С (ГС), В (ГВ) и D (ГД), последний всегда выявляется в сочетании с ГВ. Клиническая картина ГС, ГВ и ГД схожа, следовательно, их этиологическая диагностика зависит от использования специфических маркеров (антигенов и антител), определяемых методом иммуноферментного анализа, а также нуклеиновых кислот вирусов, определяемых методом ПЦР [3, 8].

ГВ возникает вследствие инфицирования человека вирусом гепатита В (ВГВ), ДНК-содержащим патогеном, принадлежащим к семейству Hepadnaviridae, роду Orthohepadnavirus. Основным механизмом передачи вируса – контактный, наиболее распространенные пути передачи – половой и гемоконтактный или парентеральный, чаще всего реализующийся при внутривенном употреблении наркотиков, реже встречается вертикальная передача инфекции от матери к ребенку [18].

Несмотря на то, что введение вакцинации против ВГВ значительно снизило заболеваемость острыми формами инфекции, хронический вирусный гепатит продолжает оставаться актуальным, в особенности в эндемичных районах, где сохраняется вертикальная передача вируса от матери к ребенку и инфицирование в раннем возрасте [16, 19, 21]. Активное развитие фармакологической промышленности позволило создать препараты прямого противовирусного действия, способные остановить репликацию вируса и последующее повреждение печени, однако ни один из них не приводит к полной элиминации вируса [16].

Вирус гепатита D (ВГД) представляет собой одноцепочечную молекулу РНК, покрытую поверхностным антигеном ВГВ. ВГВ является одним из самых небольших известных вирусов, поражающих человека, и его часто классифицируют как субвирус, учитывая, что жизненный цикл ВГД полностью зависит от активности ВГВ [20, 22]. Механизм инфицирования не отличается от такового при заражении ВГВ, и заражение может происходить либо одновременно с инфекцией ВГВ (ко-инфекция), либо происходит инфицирование пациентов с имеющимся хроническим гепатитом В (суперинфекция). Указанная взаимосвязь со временем инфицирования ВГВ определяет естественное течение ВГД-инфекции, при этом суперинфекция чаще приводит к быстрому клиническому ухудшению с прогрессированием гепатита вплоть до фульминантных форм, с быстрым развитием цирроза и его осложнений, включая ГЦК. В настоящее время текущие стратегии лечения ГД основаны на профилактике и лечении ГВ, поскольку ГД зависит от жизненного цикла ВГВ, а лекарственная терапия ГД ещё находится в экспериментальной стадии [17].

Вирус гепатит С (ВГС) является одноцепочечным РНК-вирусом семейства Flaviviridae, рода Hecavirus, который передается главным образом при прямом попадании в кровоток [15, 23]. ВГС в большинстве случаев вызывает хроническую форму инфекции. Особенностью вируса является его успешное ускользание от иммунного ответа организма-хозяина [23]. Несмотря на то, что эффективных вакцин для профилактики ГС так и не удалось получить, с появлением противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения ГС в подавляющем большинстве случаев удаётся добиться стойкого снижения активности вируса. Отмечены случаи и естественной элиминации ВГС и спонтанного выздоровления пациентов с ГС [24].

Изучение гемоконтактных вирусных гепатитов в Хабаровском крае является актуальной проблемой из-за высоких показателей заболеваемости населения хроническими вирусными гепатитами, которые в 2015 г. превышали общероссийские в 1,3 раза [7].

Несмотря на то, что в последнее время в крае большое внимание уделяется оценке молекулярно-генетических детерминант ВГВ и ВГС, всё ещё недостаточно проведено исследований в области изучения распространенности лабораторных маркеров гемоконтактных вирусных гепатитов среди населения и их распределения в зависимости от пола и возраста [5, 6], что и определило **цель настоящего исследования** среди населения Хабаровского края.

Материалы и методы

Проведен анализ архивных сывороток и плазмы крови, полученных от условно-здорового населения Хабаровского края в 2020 г. (n=900), на наличие антител к ВГС (анти-ВГС), антител к HBsAg (анти-HBs), HBsAg и антител к ВГД среди HBsAg-позитивных проб биологического материала, определяемых методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «Вектор-Бест», Новосибирск. При выявлении маркеров вирусных гепатитов проводилось определение РНК ВГС – для анти-ВГС позитивных проб, ДНК ВГВ – для HBsAg-позитивных проб, а также для анти-HBs позитивных проб с целью выявления HBsAg-негативного гепатита В, и РНК ВГД – среди HBsAg-позитивных проб методом ПЦР (использованы тест-системы производства «Амплиценс», Москва).

В исследование включены лица 18 лет и старше. Пробы биологического материала были распределены на 6 возрастных групп по 150 человек в каждой группе: 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет и 70 лет и старше.

На основе анализа литературных данных проведен сравнительный анализ выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В, С и D среди населения Хабаровского края и других субъектов РФ.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью методов непараметрического анализа с использованием программы Statistica 6.0 (разработчик - StatSoft.Inc). Номинальные данные описывались с указанием процентных долей. Наличие статистически значимых отличий между группами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. При получении результата ожидаемого явления менее 10, в ходе анализа четырехпольных таблиц, рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса (χ^2_{Y}). При получении значений ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера (p_F).

Результаты

Частота распространения анти-НВс – маркера, свидетельствующего о прошедшем либо текущем инфицировании ВГВ, составила 18,55% (167/900; 95% ДИ 16,08 – 21,15%) среди 900 обследованных. Причем отмечено, что у женщин данный маркер выявлялся чаще ($\chi^2=5,19$; $p=0,02$), чем у мужчин: 20,55% (127/618; 95% ДИ 17,46 – 23,82%) и 14,18% (40/282; 95% ДИ 10,36 – 18,49%), соответственно.

Сравнительный анализ выявляемости анти-НВс в различных возрастных группах показал, что статистически значимые отличия регистрировались в возрастной группе 18-29 лет, где доля анти-НВс оказалась в 9,3 раза ниже среднего значения по выборке ($\chi^2=25,97$; $p<0,001$). При этом в когорте 18-29 лет более низкие значения маркера сохранялись как среди мужчин (у которых показатель оказался ниже в сравнении с его распространенностью среди всех обследованных мужчин в 5,25 раз ($\chi^2_{Y}=6,36$; $p=0,012$)), так и у женщин указанной возрастной группы (среди которых удельный вес анти-НВс был в 15,69 раз ниже, чем среди всех женщин в выборке ($\chi^2=15,39$; $p<0,001$)). Второй возрастной группой, где были зафиксированы отличия выявляемости анти-НВс от среднего значения по выборке, оказались лица в возрасте 70 лет и старше, у которых указанный показатель был выше среднего в 1,8 раза ($\chi^2=18,64$; $p<0,001$). Более частое выявление анти-НВс в группе 70 лет и старше отмечено у женщин – в 1,9 раза чаще ($\chi^2=17,0$; $p<0,001$) в сравнении со всеми женщинами, вовлеченными в исследование. При этом, отличий между долей анти-НВс у мужчин в возрасте 70 лет и старше и общей выборкой обследованных мужчин не установлено (табл. 1).

Таблица 1.

Распространенность анти-НВс среди условно-здорового населения Хабаровского края

Возрастные группы	Всего	Мужчины	Женщины
18-29 лет	2,0% [0,38 - 4,84] 3/150	2,7% [0,26 – 7,58] 2/74	1,31% [0,001 – 5,07] 1/76
30-39 лет	15,33% [10,03 - 21,51] 23/150	12,24% [4,65 – 22,77] 6/49	16,83% [10,21 – 24,71] 17/101
40-49 лет	16,0% [10,59 – 22,78] 24/150	17,02% [7,76 – 28,96] 8/47	15,53% [9,22 – 23,12] 16/103
50-59 лет	20,0% [14,01 – 26,76] 30/150	23,08% [11,39 – 37,40] 9/39	18,92% [12,21 – 26,70] 21/111
60-69 лет	24,0% [17,53 – 31,14] 36/150	21,05% [9,76 – 35,25] 8/38	25,0% [17,45 – 33,40] 28/112
70 лет и старше	34,0% [26,66 – 41,75] 51/150	20,0% [8,62 – 34,64] 7/35	38,26% [29,62 – 47,29] 44/115
Общее	18,55% [16,08 – 21,15] 167/900	14,18% [10,36 – 18,49] 40/282	20,55% [17,46 – 23,82] 127/618

Примечание: в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал; число перед дробью показывает число положительных результатов, после дроби – общее число обследованных лиц.

Наличие HBsAg было установлено у 0,55% (5/900; 95% ДИ 0,17 – 1,14%) обследованных лиц, при этом он был обнаружен только у людей в возрасте 30-39 и 40-49 лет, кроме того, статистически значимых отличий в выявляемости данного маркера ВГВ в зависимости от возраста и пола установлено не было (табл. 2). ДНК ВГВ обнаружена в четырех из пяти HBsAg-положительных проб, из них трое человек были женщинами, две из которых в возрасте 30-39 лет и одна – 40-49 лет, а также один мужчина в возрастной категории 30-39 лет. ДНК ВГВ была дополнительно обнаружена в одной анти-НВс положительной, но HBsAg-негативной пробе с низким уровнем вирусной нагрузки (менее 150 МЕ/мл), что свидетельствовало в пользу наличия у обследованной женщины (возраст 50-59 лет) HBsAg-негативного гепатита В. Анти-ВГD и РНК ВГD не были выявлены ни в одной из 5 HBsAg-положительных сывороток.

Таблица 2.

Распространенность HBsAg среди условно-здорового населения Хабаровского края

Возрастные группы	Всего	Мужчины	Женщины
18-29 лет	0% 0/150	0% 0/74	0% 0/76
30-39 лет	2,67% [0,71 - 5,84] 4/150	4,08% [0,4 - 11,33] 2/49	1,98% [0,19 - 5,59] 2/101
40-49 лет	0,67% [0,0004 - 2,6] 1/149	0% 0/47	0,97% [0,0004 - 3,76] 1/103
50-59 лет	0% 0/150	0% 0/39	0% 0/111
60-69 лет	0% 0/150	0% 0/38	0% 0/112
70 лет и старше	0% 0/150	0% 0/35	0% 0/115
Общее	0,55% [0,17 - 1,14] 5/900	0,71% [0,07 - 2,02] 2/282	0,48% [0,09 - 1,18] 3/618

Примечание: в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал; число перед дробью показывает число положительных результатов, после дроби – общее число обследованных лиц

Вирусный гепатит С по-прежнему остается актуальной социально-значимой инфекцией. Наличие анти-ВГС было установлено у 4,11% (37/900; 95% ДИ 2,89 – 5,54%) обследованных граждан Хабаровского края. Из 37 анти-ВГС позитивных проб лишь 8 (21,62%; 95% ДИ 10,04 – 36,12%) были положительными на РНК вируса. Отмечено отсутствие РНК ВГС у обследованных пациентов младше 50 лет. Из восьми положительных на РНК ВГС проб четыре образца принадлежали лицам в возрасте 50-59 лет, все из них оказались женщинами, еще два положительных образца – мужчинам возрастной категории 60-69 лет и последние две пробы – мужчине и женщине в возрасте 70 лет и старше.

Частота выявления анти-ВГС в различных возрастных группах оказалась довольно равномерной. Исключение составили возрастные категории 18-29 лет и 50-59 лет. В первом случае частота выявления оказалась несколько ниже среднего значения по выборке, во втором – выше, однако подтвердить значимость этих отличий статистическими методами не удалось (табл. 3). Несколько иная картина получена при анализе результатов исследования после разделения обследованных по полу и возрасту. Так, единственной группой, в которой выявлены статистически значимые отличия в выявляемости анти-ВГС, оказались лица в возрасте 30-39 лет, среди которых в подгруппе мужчин частота выявления указанного маркера была в 5,15 раз выше ($p=0,038$) по сравнению с частотой его обнаружения среди женщин того же возраста (табл. 3).

Таблица 3

Распространенность анти-ВГС среди условно-здорового населения Хабаровского края

Возрастные группы	Всего	Мужчины	Женщины
18-29 лет	0,67% [0,0004 - 2,6] 1/150	0% 0/74	1,31% [0,0005 - 5,07] 1/76
30-39 лет	4,67% [1,89 - 8,61] 7/150	10,2% [3,39 - 20,11] 5/49	1,98% [0,19 - 5,59] 2/101
40-49 лет	4,0% [1,46 - 7,71] 6/149	2,13% [0,001 - 8,14] 1/47	4,85% [1,57 - 9,81] 5/103
50-59 лет	6,67% [3,25 - 11,2] 10/150	5,13% [0,51 - 14,13] 2/39	7,21% [3,16 - 12,73] 8/111
60-69 лет	4,67% [1,89 - 8,61] 7/150	5,26% [0,52 - 14,48] 2/38	4,46% [1,44 - 9,04] 5/112
70 лет и старше	4,0% [1,46 - 7,71] 6/150	2,86% [0,002 - 10,84] 1/35	4,34% [1,39 - 8,8] 5/115
Общее	4,11% [2,91 - 5,5] 37/900	3,9% [1,96 - 6,47] 11/282	4,21% [2,77 - 5,93] 26/618

Примечание: в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал; число перед дробью показывает число положительных результатов, после дроби – общее число обследованных лиц

Обсуждение

При сравнении данных о распространенности HBsAg в 2020 г., полученных в текущем исследовании, с результатами обследования доноров крови Хабаровского края оказалось, что частота вы-

явления HBsAg среди совокупного населения Хабаровского края в 2020 г. (0,55%) соответствовала таковому среди доноров крови, обследованных в 2013 г. (0,5%). Распространенность анти-ВГС среди доноров Хабаровского края равнялась 1,06% в 2009 г. и 0,3% в 2013 г. [7], в то время как в текущем исследовании (2020 г.) они выявлены в 4,11%. Более низкую частоту обнаружения HBsAg, анти-НВс и анти-ВГС у доноров можно объяснить тем, что текущее исследование включало выборку из совокупного населения края, а, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1166н "Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) её компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) её компонентов», доноры подвергаются тщательному отбору перед сдачей крови и биологический материал первичных доноров с выявленными маркерами вирусных гепатитов исключается из дальнейшего использования.

Сравнительный анализ данных, полученных в Хабаровском крае в 2020 г., с результатами скринингового обследования на маркеры вирусных гепатитов совокупного населения Воронежской области (Центральный Федеральский округ), проведенного в 2016 г., выявил тождественность частоты регистрации анти-ВГС в обоих субъектах РФ (4,11% и 4,75%, соответственно) и почти в 2 раза больший показатель обнаружения HBsAg среди населения Воронежской области, составивший 1,03% [12].

Среди взрослого населения, проживающего в районах Крайнего Севера (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа – ЯНАО), распределение маркеров ВГВ отличалось от такового в Хабаровском крае. Так, в районах Крайнего Севера выявляемость HBsAg оказалась выше, чем в Хабаровском крае (0,7% и 0,55% соответственно), но при этом анти-НВс регистрировались лишь у 11,3% обследованных граждан ЯНАО против 18,55% у населения Хабаровского края в текущем исследовании [2].

Другое крупномасштабное наблюдение подтвердило более низкую, чем в Хабаровском крае, частоту регистрации анти-НВс в субъектах центральной и южной части России. Так, среди доноров Оренбургской области, Республик Мордовии и Крыма частота выявления анти-НВс составила 8,2%, 6,0% и 8,0% соответственно. Однако у доноров Республики Саха (Якутия) – эндемичной по ВГВ территории, показатели выявления анти-НВс несколько превысили результаты текущего исследования в Хабаровском крае – 21,6% и 18,55%, соответственно [1]. Данный факт может быть связан с меньшим, чем в Республике Саха (Якутия), охватом населения Хабаровского края вакцинацией против ГВ, но данное предположение требует подтверждения и дополнительных исследований.

Следует также отметить, что, если в 2010 г. распространенность анти-ВГД среди населения Хабаровского края с наличием HBsAg равнялась 5% [8], то в настоящем исследовании анти-ВГД и РНК ВГД в образцах с наличием HBsAg вообще не регистрировались.

Согласно данным научной работы, проведенной в Казахстане (Южно-Казахстанской области страны), распространенность HBsAg составляла 3,2% и оказалась в разы выше, определенной нами в Хабаровском крае. Частота регистрации анти-ВГС также была несколько выше в Казахстане – 4,7%. Следует отметить, что статистически значимых отличий в выявляемости HBsAg и анти-ВГС между различными возрастными группами не выявлено ни среди жителей Казахстана, ни Хабаровского края [9].

Значительной проблемой остается и вопрос диагностики оккультного вирусного гепатита В, ведь риск передачи ВГВ сохраняется и при переливании донорской крови. С одной стороны, это связано с пулированием плазмы крови с целью экономии тест-систем, которое приводит к ложноотрицательным анализам в случае низкой вирусной нагрузки ВГВ в минипулах (минипул – не более 6 образцов) [14]. С другой стороны, для более точной диагностики скрытых форм вирусного гепатита В целесообразно использовать методики, характеризующиеся более высокой чувствительностью, чем обычные коммерческие тест-системы [10]. Так, освидетельствование 500 HBsAg-негативных доноров крови, проживающих в г. Астана (Казахстан), с помощью авторской методики, позволяющей выявлять ДНК ВГВ в биологическом материале при низкой вирусной нагрузке (чувствительность 5 МЕ/мл), показало наличие ДНК ВГВ у 9,4% доноров. В то же время, рутинное исследование донорской крови коммерческими тест-системами позволяло выявлять ДНК ВГВ в 0,3-0,7% случаев в зависимости от региона проживания [1, 7, 11].

В настоящем исследовании с целью определения HBsAg-негативного вирусного гепатита В использовалась коммерческая тест-система, которая позволила обнаружить данную труднодиагностируемую форму инфекции только у одного из 162 обследованных жителей Хабаровского края с выявленными анти-НВс, но с отсутствием HBsAg (0,62 %; 95% ДИ 0,27 – 1,03%). С учётом вышеизложенного, в последующих работах целесообразно проведение исследований с использованием методик, способных определять наличие ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали сохраняющуюся актуальность гемоконтактных вирусных гепатитов С и В, включая его HBsAg-негативную форму, среди совокупного населения Хабаровского края. Распространенность HBsAg, маркера ВГВ, свидетельствующего об активном

инфекционном процессе, составила 0,55% и статистически значимо не отличалась между выделенными возрастными группами.

Распространенность анти-НВс, маркера, свидетельствующего о текущем либо предшествующем обследованию инфицировании ВГВ, составила 18,55% среди обследованных граждан Хабаровского края. Возрастной группой с наименьшим распространением анти-НВс были лица в возрасте 18-29 лет (2,0%). В то же время, наибольшая выявляемость анти-НВс выявлена в группе 70 лет и старше (34,0%).

Установлено, что среди женщин (20,55%) анти-НВс выявлялись чаще в сравнении с мужчинами (14,18%). Причем после распределения результатов по гендерно-возрастным признакам оказалось, что частота выявления анти-НВс в подгруппе женщин 70 лет и старше (38,26%) была статистически значимо выше среднего значения среди женщин в выборке, в то время, как аналогичный показатель в подгруппе мужчин не отличался от среднего значения среди обследованных мужчин в общей выборке. В других возрастных группах гендерных отличий не зафиксировано.

Частота регистрации анти-ВГС, основного маркера ВГС, составила 4,11%. В отличие от маркеров ВГВ, статистически значимой разницы между возрастными группами не выявлено. Статистически не подтвержден и более низкий, по сравнению с общей выборкой, показатель распространенности анти-ВГС среди лиц молодого возраста 18-29 лет (0,67% в группе 18-29 лет и 4,11% в общей выборке). Для подтверждения значимости выявленных отличий необходимо охватить обследованием большее количество лиц молодого возраста. Гендерных особенностей в выявляемости анти-ВГС не отмечено, за исключением того, что в возрастной группе 30-39 лет анти-ВГС регистрировались чаще среди мужчин (10,2%) в сравнении с женщинами (1,98%).

Наличие ДНК ВГВ среди проб с положительным результатом на анти-НВс и отсутствием НВсAg было выявлено в небольшой концентрации обычными коммерческими тест-системами в одном случае (0,62%), что свидетельствует о низкой встречаемости НВсAg-негативного вирусного гепатита В среди населения Хабаровского края. Однако использование в дальнейшем исследовании высокочувствительных диагностических наборов для выявления ДНК ВГВ в пробах биологического материала с более низкими уровнями вирусемии, вероятно, позволит сделать вывод об истинном распространении труднодиагностируемой оккультной формы вирусного гепатита В.

Литература

1. Абакаров Р.Р., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Ткаченко Л.Л., Сейтибрагимов Ф.И., Гильмутдинов Р.Г., Мостовая Н.А., Македонская О.Г., Ромашкина Т.В., Давыдова Л.Е., Герасимова В.В., Гапонова Т.В. Частота выявления антител к ядерному антигену вируса гепатита В у доноров крови и ее компонентов в четырех субъектах Российской Федерации // Гематология и трансфузиология. – 2021.- Т. 66, № 2. – С. 242-252. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-242-252>.
2. Безуглова Л., Осипова Л., Сергеева Е., Делий И., Табиханова Л., Нетесов С., Нетесова И. Маркеры вирусного гепатита В в образцах плазмы крови коренного населения крайнего севера России. генотипы ВГВ и субтипы НВсAg // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2022. – Т. 44, № 3. – С. 41-48.
3. Давидович М.А. ПЦР-диагностика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции в Службе крови Хабаровского края // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2013. – №. 2. – С. 85-86.
4. Джангазиева А.А., Кочкорбекова С.К., Рачинский В.П., Аширова А.М., Зикиряева А.М., Карыпбаева А.Ж. Этиологическая структура и анализ клинического течения тяжелых форм вирусных гепатитов (по материалам отделения реанимации и интенсивной терапии Республиканской клинической инфекционной больницы) // Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева. – 2018. – №. 3. – С. 43-47.
5. Котова В.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Троценко О.Е., Бельды В.Н., Кирдяшова С.Е. Генетическое разнообразие вируса гепатита С среди населения Нанайского района Хабаровского края // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, №. 1. – С. 148-156.
6. Котова В.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Троценко О.Е., Бельды В.Н., Кирдяшова С.Е. Молекулярно-генетическая характеристика хронического вирусного гепатита В среди пациентов Нанайского района Хабаровского края // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2018. – №. 35. – С. 15-21.
7. Кузнецова А.В., Витько А.В., Каравянская Т.Н., Баглай И.А., Рогачикова А.Е., Воронцова Г.А., Рудь С.С. Парентеральные вирусные гепатиты на Дальнем Востоке России: вирусологические и эпидемиологические особенности у моноинфицированных и пациентов с ко-инфекцией ВИЧ // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, №. 1. – С. 34-37.
8. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Потемкин И.А., Кожанова Т.В., Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Кюреган К.К. Эпидемиология вирусных гепатитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – №1. – С. 78-85.

9. Нерсесов А. В., Беркинбаев С. Ф., Джунсубекова Г. А., Джумабаева А. Е., Новицкая М. С., Куаныш Н. Распространенность вирусных гепатитов среди жителей Южно-Казахстанской области // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – №. 9. – С. 171.
10. Останкова Ю. В., Семенов А. В. Выявление вируса гепатита В в плазме крови при низкой вирусной нагрузке // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2019. – Т. 64. – №. 10. – С. 635-640.
11. Останкова Ю. В., Семенов А. В., Буркитбаев Ж. К., Савчук Т. Н., Тотолян А. А. Результаты генотипирования вируса гепатита В у HBsAg-негативных доноров крови в г. Астана, Казахстан // *Инфекция и иммунитет*. – 2017. – Т. 7, №. 4. – С. 383-392.
12. Ситник Т.Н., Чемодурова Ю.В., Мамчик Т.А., Мамчик Н.П., Мацаева Э.А. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С у отдельных контингентов в Воронежской области // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2017. – №. 3. – С. 21-27.
13. Слепцова С.С. Роль генотипов вирусов гепатитов В, С и D в развитии первичного рака печени // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2012 – Т. 4, № 4. – С. 67-73.
14. Туполева Т.А., Романова Т.Ю., Гуляева А.А., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.Н., Овчинникова Е.Н., Савченко В.Г. Опасность передачи вирусов гепатитов В и С с кровью доноров // *Гематология и трансфузиология*. – 2017. – Т. 62, №. 1. – С. 32-36.
15. Armstrong G.L., Wasley A., Simard E.P., McQuillan G.M., Kuhnert W.L., Alter M.J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002 // *Ann Intern Med*. – 2006. – № 144. – P. 705–714.
16. Fanning G.C., Zoulim F., Hou J., Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure // *Nat Rev Drug Discov*. –2019. –№18. – P. 827–844.
17. Farci P., Anna Niro G. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. – 2018. – № 14. – P. 342–351.
18. Ganem D., Prince A.M. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences // *N Engl J Med*. – 2004. – № 350. – P. 1118–1129.
19. Jefferies M., Rauff B., Rashid H., Lam T., Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies // *World J Clin Cases*. – 2018. – № 6. – P. 589–599.
20. Hadziyannis S.J. Review: hepatitis delta // *J Gastroenterol Hepatol*. –1997. –№ 12. – P. 289–298.
21. Kruszon-Moran D., Paulose-Ram R., Martin C., Barker L., McQuillan, G. Prevalence and trends in hepatitis B virus infection in the United States, 2015-2018 // *NCHS Data Brief*. – 2020. – № 361. – P. 1–8.
22. Rizzetto M., Canese M.G., Aricò S., Crivelli O., Trepo C., Bonino F., Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // *Gut*. – 1977. – № 18. P. 997–1003.
23. Rosen H.R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection // *N Engl J Med*. –2011. – № 364. –P. 2429–2438.
24. The World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. 2016. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06> (Date of access: 02 September 2023).
25. Thomas D.L. Global Elimination of Chronic Hepatitis // *N Engl J Med*. –2019. – № 380. – P. 2041–2050.

Сведения об ответственном авторе:

Базыкина Елена Анатольевна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: dvaid@mail.ru

УДК: 616.98:578.828HIV-022.3-036.22:001.8(571.6)"2018/2022"

РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2018-2022 ГГ.

И.О. Таенкова, О.Е. Троценко, Л.А. Балахонцева, В.О. Котова, Е.А. Базыкина

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Российская Федерация

Эпидемия ВИЧ-инфекции, как в России, так и в Дальневосточном федеральном округе (ДФО), остается актуальным медико-социальным явлением. Число ВИЧ-инфицированных в ДФО по состоянию на 01.01.2023 г. достигло 52 062 человек, при этом отмечено снижение темпов роста показателя пораженности, который составляет 425,1 на 100 тыс. населения. Эпидемия находится в концентрированной фазе. Охват тестированием на ВИЧ-инфекцию населения округа достиг 30,6%. Заражение ВИЧ-инфекцией в большинстве случаев происходит половым гетеросексуальным путем. На диспансерном учете состоит 81,1%, а получает АРВТ 67,8% от всех лиц, живущих с ВИЧ. В данной публикации представлены результаты эпидемиологического анализа, выполненного с целью выявления особенностей развития эпидемического процесса за 2018-2022 годы в Дальневосточном федеральном округе, в состав которого входят 11 территорий.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пораженность, заболеваемость, пути передачи, смертность, химиопрофилактика, антиретровирусная терапия, профилактика

EPIDEMIC DEVELOPMENT IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT DURING YEARS 2018-2022

I.O. Taenkova, O.E. Trotsenko, L.A. Balakhontseva, V.O. Kotova, Bazykina

FBUN Khabarovsk research scientific institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russian Federation

HIV epidemic continues to be a pressing medical and social issue both in Russia and in the Far Eastern Federal District. The number of HIV-infected people in the Far Eastern Federal District reached 52 062 cases as of 01.01.2023. At the same time prevalence, growth rate has decreased and totaled 425.1 per 100 thousand population in the year 2023. HIV-epidemic in the Far Eastern Federal district is in a concentrated phase. The coverage of HIV testing in the district's population totaled 30.6%. Most cases of HIV-infection were acquired sexually and were associated with heterosexual contact. A total number of 81.1% of people living with HIV were registered for regular medical check-ups and 67.8% of all people living with HIV received antiretroviral therapy. The article presents results of epidemiological analysis carried out in order to reveal development of HIV epidemic features in 11 territories of the Far Eastern Federal District during years 2018-2022.

Key words: HIV infection, prevalence, incidence, transmission routes, mortality, chemoprophylaxis, antiretroviral therapy, prophylaxis

Несмотря на организационные и профилактические мероприятия, предпринимаемые для снижения распространения ВИЧ-инфекции, как в Российской Федерации, так и на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО) продолжается выявление новых случаев этой инфекции. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации остаётся неустойчивой. ВИЧ-инфекция регистрируется во всех субъектах РФ, а в 34 регионах страны показатели заболеваемости превысили средний уровень по стране [1].

В течение последних лет ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции. Заражение большинства лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, впервые выявленных в 2022 году, произошло при гетеросексуальных контактах (72,0%). Предупреждение распространения ВИЧ-инфекции остается одной из важных социальных задач, что закреплено в Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года (далее – Стратегия) [2].

Для изучения особенностей эпидемического процесса и обоснования необходимых мероприятий по противодействию распространения ВИЧ-инфекции на Дальнем Востоке России ежегодно проводится оценка эпидемиологической ситуации, данные которой отображаются в научных публикациях [4,5,6,7].

Очередной анализ развития эпидемии за 2018-2022 гг. охватывает 11 территорий Дальневосточного федерального округа (ДФО).

Цель исследования – оценить динамику развития и особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе за 2018-2022 гг.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили основные данные за 2018-2022 годы, полученные по запросу Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, от 11 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД, входящих в ДФО¹.

Для анализа использовался метод описательной и аналитической эпидемиологии. Обработка данных и последующий статистический анализ осуществлялись стандартными методами как с использованием программы Excel 2013, так и вручную, с расчетом средней арифметической ошибки показателей.

Результаты и обсуждение

В ДФО среднегодовая численность населения по состоянию на 01.01.2023 г. составляла 8 090 269 чел. Кумулятивное число ВИЧ-инфицированных в округе достигло 52 062 человек. Охват жителей ДФО медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию достиг 30,6% (целевой показатель в РФ на 2022 г. – 31,0%) [1]. Непосредственно в 2022 году выявлено 2 758 новых случаев ВИЧ-инфицирования, что на 100 чел. меньше предыдущего года.

Распределение вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции по территориям ДФО представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение количества случаев ВИЧ-инфекции по территориям ДФО в 2022 г.

Территории	Среднегодовая численность населения на 01.01.2023 г.	Кумулятивное число ВИЧ-инфицированных лиц на 01.01.2023 г.	Из них, впервые выявленные случаи ВИЧ-инфекции в 2022 г.
Республика Саха (Якутия)	981 971	2 345	161
Камчатский край	312 704	1 491	127
Приморский край	1 863 011	20 746	882
Хабаровский край	1 298 978	2833	268
Амурская область	772 525	7671 695	198
Магаданская область	137 767	746	42
Сахалинская область	484 177	2 263	156
Еврейская автономная область (ЕАО)	151 581	469	41
Чукотский автономный округ (ЧАО)	50 040	346	28
Республика Бурятия	984 030	10 648	507
Забайкальский край	1 053 485	8 480	391
ДФО	8 090 269	52 062	2 758

В настоящее время в ДФО с диагнозом ВИЧ-инфекция проживает 34 394 человек, что составляет 0,43% от всего населения округа.

На рисунке 1 отражена динамика показателей пораженности (число лиц, живущих с ВИЧ, рассчитанное на 100 тысяч населения), заболеваемости (число впервые выявленных случаев ВИЧ-

¹ В состав ДФО входят: Республика Саха (Якутия), Республика Бурятия, Амурская, Сахалинская, Еврейская автономная область, Магаданская область, Хабаровский, Приморский, Камчатский, Забайкальский край, Чукотский автономный округ.

инфекции, рассчитанное на 100 тысяч населения) и смертности (показатель количества смертей ВИЧ-инфицированных на 100 тыс. населения) в ДФО за последние пять лет.

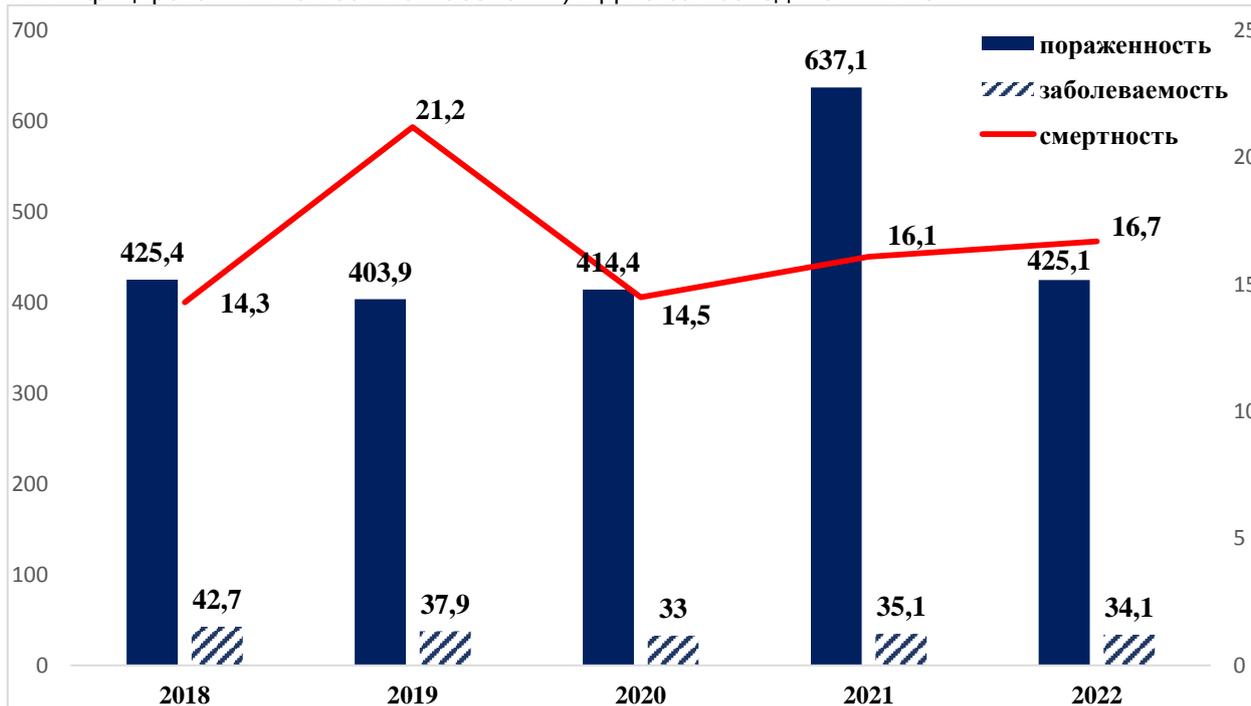


Рис. 1. Динамика пораженности, заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности среди лиц, живущих с ВИЧ, в ДФО в 2018-2022 гг.

Проявлениям эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ДФО свойственна выраженная территориальная неравномерность. За 2018-2022 гг. наибольшая пораженность ВИЧ-инфекцией отмечается практически в одних и тех же территориях округа. На конец 2022 года наибольший показатель пораженности ВИЧ-инфекцией отмечен в Приморском крае – 570,2; в Забайкальском крае – 565,7; в Республике Бурятия – 556,6; в Чукотском автономном округе (ЧАО) – 505,6 на 100 тыс. населения. Данные показатели превысили средний по ДФО уровень, который составил 425,1 на 100 тыс. населения.

Показатель заболеваемости за последние три года в ДФО был относительно стабильным, при этом по уровню заболеваемости лидировали практически те же территории ДФО, что и по уровню пораженности. Так, при ранжировании субъектов ДФО по показателю заболеваемости в 2022 году зафиксировано, что ЧАО, Республика Бурятия, Приморский и Камчатский край заняли первые ранговые места с наибольшими значениями. Распределение показателей заболеваемости в динамике по территориям округа представлено в таблице 2.

Таблица 2

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией по территориям ДФО за 2018-2022 гг. (на 100 тыс. населения)

Территории	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Республика Саха (Якутия)	14,9	16,9	13,5	15,2	16,4
Камчатский край	56,7	57,5	48,6	42,0	40,6
Приморский край	61,8	61,8	43,4	50,2	47,3
Хабаровский край	31,8	24,0	23,2	20,4	17,3
Амурская область	15,0	21,1	21,9	25,9	25,6
Магаданская область	31,2	25,5	36,4	33,1	30,5
Сахалинская область	45,9	40,4	38,1	35,8	32,2
ЕАО	24,7	37,5	20,2	24,9	27,0
ЧАО	62,0	58,0	52,5	50,1	55,9
Республика Бурятия	64,6	61,5	42,8	42,8	51,5
Забайкальский край	45,2	43,2	37,2	35,7	37,1
ДФО	42,7	37,9	33,0	35,1	34,1

Среди ВИЧ-инфицированных в территориях ДФО ежегодно преобладают лица мужского пола (табл. 3). Исключение составили данные по ЧАО, где в 2022 году доля мужчин и женщин распределилась практически поровну.

Таблица 3

Распределение впервые выявленных ВИЧ-инфицированных по полу в ДФО за 2018-2022 гг. (в процентах)

Доля впервые выявленных с ВИЧ-инфекцией	2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	муж	жен								
	60,7	39,3	64,4	35,6	61,9	38,1	61,1	38,9	60,8	39,2

В настоящее время в России наблюдается тенденция распространения ВИЧ-инфекции среди населения наиболее трудоспособного возраста, наблюдаемая на фоне уменьшения доли новых случаев ВИЧ у лиц моложе 30 лет. В последние пять лет в ДФО отмечается стабильно низкая доля детей и подростков среди выявляемых случаев ВИЧ-инфекции (табл. 4).

Таблица 4

Распределение по возрасту вновь выявленных ВИЧ-инфицированных лиц в ДФО (уд. вес по годам, в процентах)

Возраст	Удельный вес по годам (%)				
	2018	2019	2020	2021	2022
0-1	0,4	0,3	0,3	0,1	0,1
2-9	0,3	0,1	0,1	0,2	0,3
10-19	1,0	0,7	0,8	1,1	0,9
20-39	56,2	54,0	53,9	53,2	44,9
40 и старше	42,1	44,0	44,9	45,4	53,8

С 2012 года в ДФО, как и в Российской Федерации, стал доминирующим половой гетеросексуальный путь заражения ВИЧ-инфекцией. На рисунке 2 представлено распределение путей передачи ВИЧ-инфекции среди вновь инфицированных за 2018-2022 гг. по ДФО.

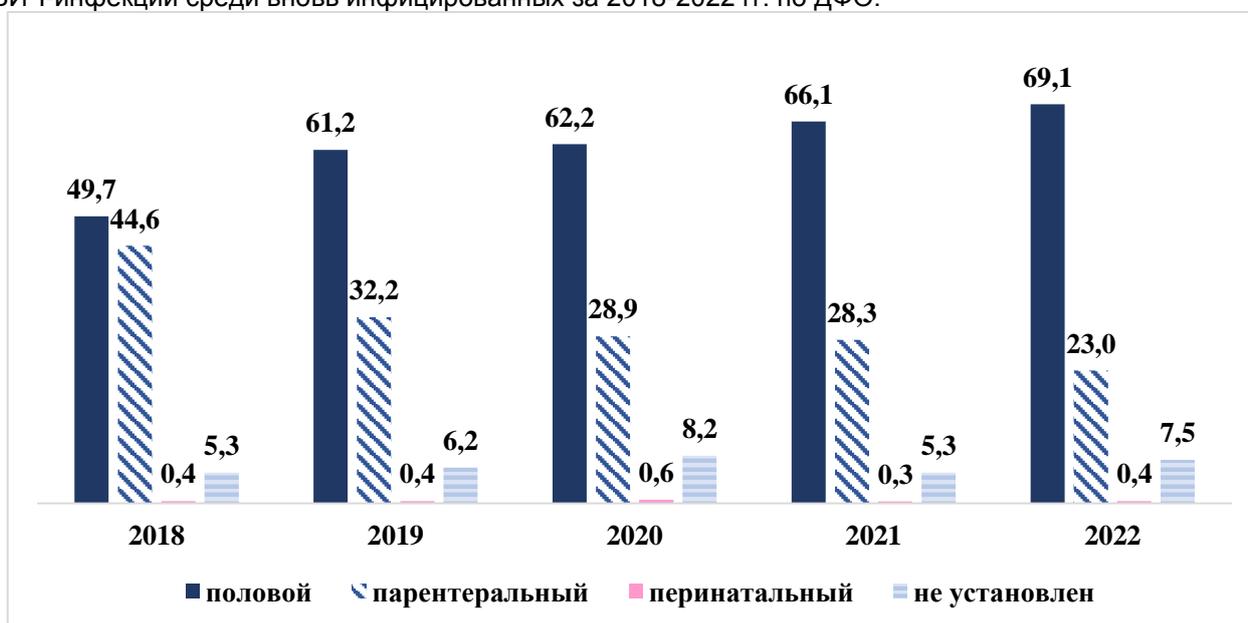


Рис. 2. Распределение путей передачи ВИЧ-инфекции в ДФО за 2018-2022 гг. (в процентах)

Так, например, в 2022 году наибольший процент полового пути передачи инфекции зафиксирован в Республике Бурятия (95,5%), в Хабаровском крае (87,1%), Республике Саха (Якутия) и в Забайкальском крае (86,9% и 84,4% соответственно). Вследствие возрастания значимости полового (гетеросексуального) пути передачи ВИЧ произошел выход эпидемии из привычных групп риска, приведший к опасности распространения инфекции на все слои населения.

По сравнению с 2018 годом в 2022 году зафиксировано почти двукратное снижение удельного веса парентерального пути передачи ВИЧ, что, вполне вероятно, обусловлено тенденцией уменьшения в последние годы как абсолютного числа потребителей наркотических веществ, так и доли потребителей инъекционных наркотиков в структуре больных наркоманией [6]. Высокий удельный вес па-

рентерального пути заражения ВИЧ в последние годы по-прежнему сохраняется только в Сахалинской области (45,2%), Приморском крае (43,7%) и Магаданской области (42,9%).

Значения долей перинатального пути передачи этой инфекции за 2018-2022 гг. фиксируются в ДФО на низких цифрах (0,3-0,6%).

Вовлечение в последние годы в эпидемический процесс всё большего количества женщин может привести к росту числа инфицированных беременных и, соответственно, рождению детей, имеющих перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции. За все время наблюдения за развитием эпидемии в ДФО родилось 6 680 детей от ВИЧ-инфицированных женщин. Однако в ДФО наметилась тенденция ежегодного снижения количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. При этом, в 2022 году наибольшее число детей с перинатальным контактом по ВИЧ родилось в Приморском крае (96 чел.), в Забайкальском крае (84 чел.) и Республике Бурятия (83 чел.). В целом по ДФО за последние пять лет диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден: в 2018 году у 13 детей (2,7±0,7%), в 2019 г. – у 9 (1,93±0,6%), в 2020 г. – у 10 (2,2±1,4%), в 2021 г. – у 4 (0,9%±0,4), а в 2022 году у 2 детей (0,5±0,4%).

Снижение вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРВТ, уменьшает вероятность передачи этой инфекции от матери к ребенку. В таблице 5 представлен охват химиопрофилактикой с целью превенции перинатального пути передачи ВИЧ в ДФО за 2018-2022 гг.

Подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных женщин в 2022 г. получали химиопрофилактику во время беременности и в родах (92,9±1,3% и 91,9±1,3% соответственно), но средний по ДФО процент охвата не достиг целевых показателей, установленных в РФ на 2022 год (95,4% и 95,6% соответственно). Новорожденным детям профилактика проведена не в полном объеме – 97,5±0,8% случаев (целевой показатель РФ – 99,2%) [2].

Таблица 5

Охват химиопрофилактикой для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку в 2018-2022 гг. в ДФО (в процентах)

Годы	Кол-во рожден. детей	Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции		
		Во время беременности	В родах	Новорожденному
2018	486	92,2±1,2	94,4±1,0	99,2±0,4
2019	467	88,5±1,6	95,3±1,0	99,9±0,1
2020	450	93,7±1,2	96,2±0,9	99,8±0,2
2021	455	89,9±1,5	92,9±1,2	98,02±0,7
2022	411	92,9±1,3	91,9±1,3	97,5±0,8

Полный охват трехэтапной профилактикой (во время беременности, в родах и новорожденному) зафиксирован в 2022 году только в Республике Саха (Якутия), ЕАО и ЧАО.

За все время наблюдения (с начала эпидемии в ДФО по конец 2022 г.) умерли 17 668 чел. или третья часть лиц (33,96±0,37%) от числа всех зарегистрированных в ДФО случаев ВИЧ-инфекции.

На фоне роста кумулятивного числа ВИЧ-позитивных граждан и убыли населения ДФО в 2022 году показатель смертности составил 16,7±1,01 на 100 тыс. населения, летальности (среди ВИЧ-инфицированных лиц, умерших непосредственно от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией) – 1,16±0,53%. На рисунке 3 представлена динамика смертности и летальности за последние пять лет в ДФО, а также общего количества умерших, в т. ч. умерших непосредственно от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией. Высокий показатель летальности (21,2%) по ДФО в 2019 году был связан, по-видимому, с большим количеством умерших в Приморском крае (1118 случаев). Однако доля умерших непосредственно от причин, связанных с ВИЧ, в данном регионе составила всего 15,5%.

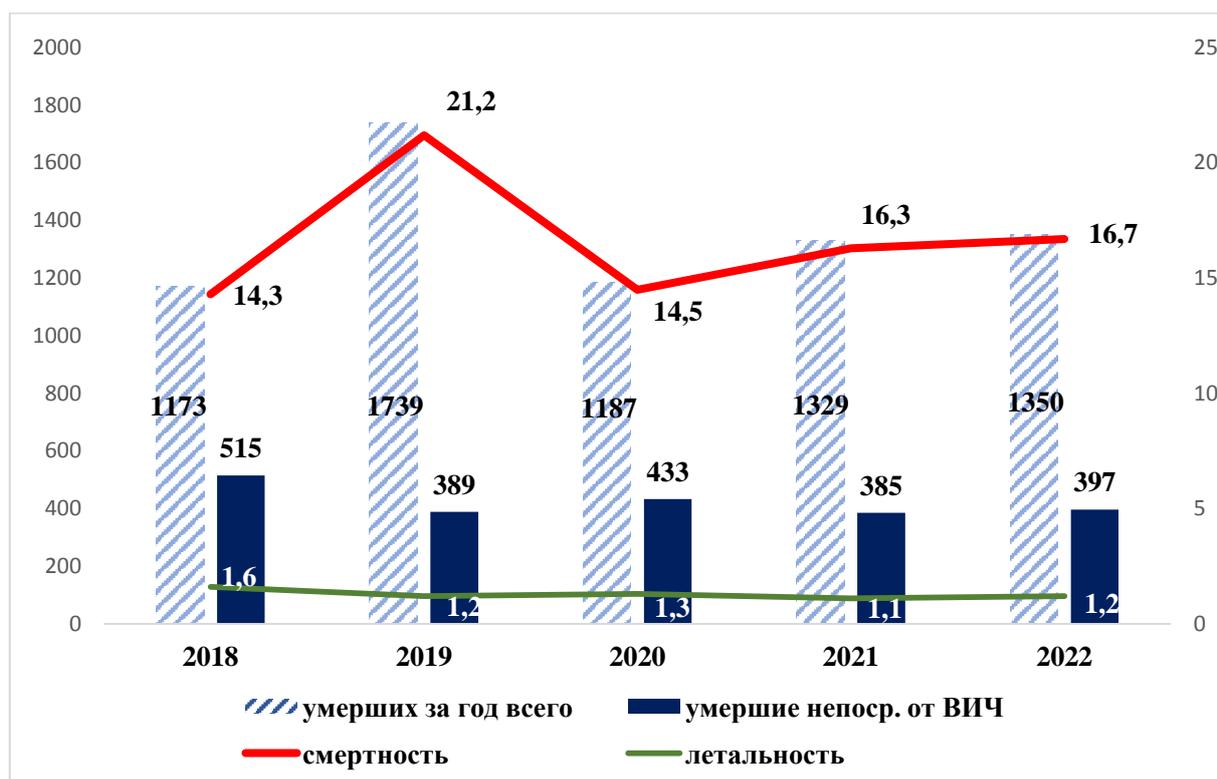


Рис. 3. Динамика смертности и летальности ВИЧ-инфицированных на фоне общего количества умерших в ДФО в 2018-2022 гг.

При анализе абсолютного числа смертей обращает на себя внимание тот факт, что наибольшее число умерших ежегодно отмечается в трех территориях округа – в Приморском и Забайкальском краях и в Республике Бурятия. Так, например, в 2022 году в указанных регионах соответственно умерли 712, 214 и 169 чел., что суммарно по удельному весу составило $81,1 \pm 1,1\%$ от всех умерших за год ВИЧ-инфицированных в ДФО. Средняя по ДФО доля умерших непосредственно от причин, связанных в ВИЧ-инфекцией, составила в 2022 г. $29,4 \pm 1,2\%$, но в Хабаровском крае, Амурской области и в Камчатском крае аналогичный показатель превысил среднее по ДФО значение и составил, соответственно, 55,6%, 48,4% и 47,4%. В то же время, если в Забайкальском крае указанный показатель был практически на уровне среднего по ДФО (29,0%), то абсолютное количество умерших было достаточно существенным – 214 человек.

Поскольку продолжительность жизни при ВИЧ-инфекции напрямую связана с использованием антиретровирусных препаратов, нами проведен анализ охвата терапией ВИЧ-инфицированных лиц в ДФО. Данные о проведении в округе антиретровирусной терапии (АРВТ) за 2018-2022 гг. представлены в таблице 6 и на рисунке 4.

Таблица 6

Сводные данные о проведении АРВТ в ДФО за 2018-2022 гг.

Годы	Кол-во лиц, живущих с ВИЧ (абс.)	Состоят на Д-учете (абс.)	Доля лиц, сост. на учете (%)	Кол-во лиц, получающ АРВТ (абс.)	Доля лиц, получающ. АРВТ от числа лиц, состоящ. на Д/учете	Доля лиц, получающ. АРВТ от всех лиц, живущих с ВИЧ
2018	30 397	24 767	81,47	14 222	57,42	46,79
2019	33 098	25 073	75,75	18 065	72,05	54,58
2020	33 866	26 784	79,09	20 274	75,69	59,87
2021	35 295	27 698	78,50	23 930	79,9	62,7
2022	34 394	27 903	81,13	23 320	82,7	67,8

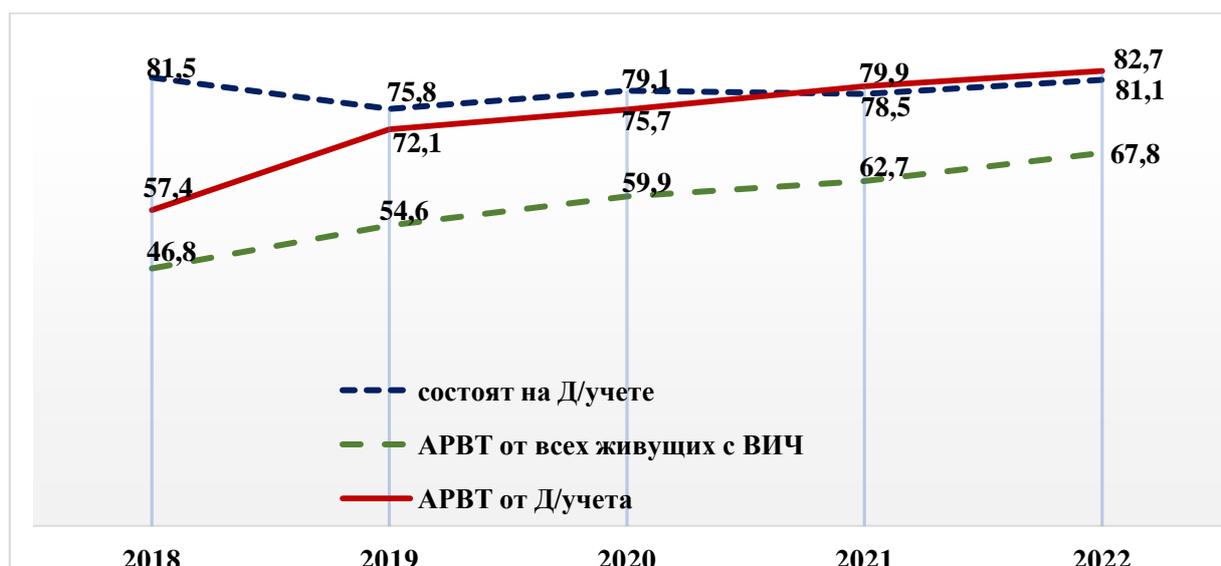


Рис. 4. Динамика получения АРВТ лицами, живущими с ВИЧ, в ДФО (по годам, в процентах)

В 2022 году в ДФО на диспансерном учете состояло 27 903 чел. или $81,13 \pm 0,2\%$ от всех лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, что на 2,6% больше, чем в 2021 году. За последние пять лет на 21,0% увеличилась доля лиц, получающих специфическое лечение, от всех лиц, живущих с ВИЧ, и на 25,3% от тех, кто состоит на диспансерном учете.

Наибольший охват лечением лиц, живущих с ВИЧ, отмечен в Хабаровском крае, ЕАО, Республике Саха (Якутия) и Сахалинской области (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительные данные о числе ВИЧ-инфицированных, получавших АРВТ в 2022 году, по территориям ДФО

Территория	Получают АРВТ (чел.)	Охват лечением от числа лиц, состоящих на учете (%)	Охват лечением от числа лиц, живущих с ВИЧ (%)
Республика Саха (Якутия)	946	89,5	86,3
Камчатский край	657	93,1	50,0
Приморский край	7 209	76,1	67,9
Хабаровский край	2 504	90,0	88,8
Амурская область	797	82,2	74,3
Магаданская обл.	434	83,8	82,0
Сахалинская обл.	1 214	86,8	86,0
Еврейская автономная область	280	91,5	87,8
Чукотский автономный округ	155	80,3	83,8
Республика Бурятия	5 135	85,0	79,5
Забайкальский край	3 989	83,7	83,4
ДФО	23 320	82,7\pm0,3	67,8\pm0,3

В анализируемом периоде в ДФО обеспечивался высокий уровень тестирования населения на ВИЧ-инфекцию. Так, охват тестированием в 2022 году по ДФО, как и в Российской Федерации, практически достиг установленного Стратегией показателя и составил 30,6% (целевой показатель в РФ на 2022 г. – 31,0%) [1]. В 2021 г. этот показатель в ДФО составлял 29,0%; в 2020 г. – 25,8%; в 2019 г. – 28,7%; в 2018 г. – 28,2%.

В 2022 г. территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом ДФО выполнено 2 605 559 лабораторных исследований на ВИЧ, что на 10,5% больше предыдущего года. Частота выявления ВИЧ-инфекции, подтвержденная методом иммуноблота, составила в среднем по округу 0,14% (в 2021 г. – 0,15%).

Всеми центрами по профилактике и борьбе со СПИД в ДФО ежегодно проводится большая информационно-просветительская и организационно-методическая работа. Так, например, в 2022 году издано 88 наименований печатной продукции тиражом 191 616 экз. Для 95 979 человек проведено 2 457 лекций и бесед, из них 741 информационных мероприятий в трудовых коллективах с участи-

ем 36 386 человек. Добровольным экспресс-тестированием воспользовались 53,3% участников профилактических тематических встреч. Проводились и социологические исследования, касающиеся уровня информированности о ВИЧ различных групп населения, в т. ч. среди медицинских и социальных работников отдельных территорий ДФО. Указанные мероприятия способствовали сохранению высокого уровня информированности населения в возрасте 14-49 лет по вопросам ВИЧ-инфекции, который, по данным анкетирования, составил в 2022 году в ДФО 92,6% (в 2021 г. – 92,4%).

Заключение

На основании проведенного анализа эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в ДФО необходимо отметить, что в 2022 году средне-окожные показатели заболеваемости (34,1) и пораженности (425,1 на 100 тыс. населения) были ниже общероссийских показателей [1,3,4,5,7].

Основную долю среди зарегистрированных новых случаев составляют люди в возрасте старше 19 лет (20-39 лет – 44,9%; 40 и старше лет – 53, 9%). Среди всех ВИЧ-инфицированных доминируют мужчины (61,9±0,9%). Заражение ВИЧ-инфекцией в основном происходит половым гетеросексуальным путем.

Показатель летальности среди лиц, живущих с ВИЧ, в 2022 году остался практически на уровне предыдущего периода. Удельный вес смертей от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, составил в среднем по ДФО 29,4%, но был превышен в Хабаровском крае, Амурской области и Камчатском крае.

В ДФО наметилась тенденция снижения количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Однако химиопрофилактикой передачи ВИЧ от матери к ребенку охвачено не вполне достаточное число новорожденных – 97,5±0,2%, при планируемом показателе в РФ на 2022 год в 99,2%.

За последние 5 лет на 12,7% увеличилась доля лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, и на 21% доля людей, получающих АРВТ, от общего числа, живущих с ВИЧ.

Сохраняется стабильный охват тестированием населения, который к 2022 году составил в среднем по ДФО 30,6%, что практически соответствует целевому показателю Стратегии.

В территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом продолжается активная профилактическая и организационно-методическая работа, в связи с чем уровень информированности населения в возрасте 18-49 лет по вопросам ВИЧ-инфекции достиг в ДФО 92,6%.

Таким образом, ситуация с распространением ВИЧ-инфекции в ДФО остается напряженной, но относительно стабильной. Эпидемия ВИЧ-инфекции находится в концентрированной стадии (среды населения округа лица, живущие с ВИЧ, составляют 0,43%).

Основными задачами по снижению распространения ВИЧ-инфекции в ДФО на последующий период необходимо считать:

- достижение целевых показателей Стратегии в части охвата диспансеризацией ВИЧ-инфицированных лиц;
- проведение своевременной профилактики по сокращению перинатального пути передачи ВИЧ;
- продолжение активной информационно-просветительской работы с использованием современных форм и методов профилактики среди всего населения и использованием данных мониторинга эпидемиологической ситуации и уровня осведомленности населения о проблеме.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – С.199-202.
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года». Электронный доступ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/#1000> (дата обращения 01.06.2023 г.)
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г.: Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. - 3 с.
4. Таенкова И.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А. Анализ эпидемиологической ситуации распространения ВИЧ-инфекции в Дальневосточном округе за 2016-2020 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 41. – С.44-52.
5. Таенкова И.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Котова В.О., Троценко О.Е. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе на современном этапе (краткий анализ за 2021 г.) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. – № 42. – С.104-109.
6. Таенкова И.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Котова В.О., Троценко О.Е. Влияние распространенности наркомании среди населения Хабаровского края на развитие эпидемического про-

цесса ВИЧ-инфекции (краткий анализ) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. – № 42. – С.114-119.

7. Таенкова И.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Котова В.О., Троценко О.Е. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе на современном этапе (краткий анализ за 2022 г.). // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2023. – № 44. – С. 53-58.

Сведения об ответственном авторе:

Таенкова Ирина Олеговна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: aids_27dv@mail.ru

КЛЕЩЕВЫЕ ТРАСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ

УДК: 616.988:614.4:(470+571)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ЛИХОРАДКЕ КУ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (2013-2022 ГГ.)

Сокиркина Е.Н., Пичурина Н.Л., Носков А.К.

ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости лихорадкой Ку, проведенный в РФ за период с 2013 по 2022 гг., выявил ежегодное варьирование числа заболевших – от 8 (0,005⁰/0000) в 2020 г. до 286 случаев (0,19⁰/0000) в 2019 г., при среднемноголетнем показателе 0,07⁰/0000. Регистрация заболеваемости лихорадкой Ку по федеральным округам и субъектам РФ отличается выраженной неравномерностью. Наибольшее число случаев зарегистрировано в Ставропольском крае, Астраханской, Воронежской, Ростовской областях, причём ведущее место в формировании заболеваемости лихорадкой Ку на федеральном уровне занимает Астраханская область. За указанный период наблюдения официально не зарегистрировано ни одного случая инфекции в двух федеральных округах – Уральском и Дальневосточном. Установлено, что заболеваемость в других федеральных округах РФ регистрируется круглый год с максимальными значениями с мая по август, а среди заболевших преобладают мужчины трудоспособного возраста, работа которых связана с сельскохозяйственной деятельностью, в том числе с уходом за животными. Показана целесообразность введения в дальнейшем дополнительных мер по мониторингу за заболеваемостью лихорадкой Ку среди людей и наличия возбудителя среди животных.

Ключевые слова: Лихорадка Ку, Российская Федерация, эпидемический процесс, *Coxiella burnetii*.

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON Q FEVER IN THE RUSSIAN FEDERATION (DURING YEARS 2013-2022)

E.N. Sokirina, N.L. Pichurina, A.K. Noskov

FKUZ Rostov-on-Don research scientific anti-plague institute of Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Rostov-on-Don, Russian Federation

A retrospective epidemiological analysis of Q fever incidence that was conducted for the whole territory of the Russian Federation during years 2013 - 2022 revealed annual variation in the number of infection cases - from 8 cases of infection (0.005⁰/0000) in 2020 to 286 cases (0.19⁰/0000) in 2019., a long-term average totaled 0.07⁰/0000. Registration of Q fever incidence in different Federal districts and constituent entities of the Russian Federation was uneven. The largest number of the disease cases were registered in the Stavropol krai, Astrakhan, Voronezh, and Rostov oblasts. Q fever incidence in Astrakhan oblast was ranked highest among all constituent entities of the Russian Federation. No cases of the infection were detected in two Federal districts during the specified period of observation – in the Ural and Far Eastern Federal districts. It has been established that Q fever incidence in other Federal districts of the Russian Federation was recorded during all months of the year with highest indices registered from May to August. Patients were most often presented by working-age men whose work was related to agricultural labor including animal care. A necessity of introduction of additional surveillance measures for monitoring Q fever incidence among human population as well as establishing prevalence of the pathogen among animals in the future is advisable.

Key words: Q fever, Russian Federation, epidemic process, *Coxiella burnetii*

Лихорадка Ку – вызываемый *Coxiella burnetii* зооноз с формированием длительных очагов среди сельскохозяйственных животных (как при бруцеллезе), а также наличием на отдельных территориях смешанных природно-хозяйственных (антропоургических) очагов, характеризующийся разнообразными путями передачи (аспирационный, фекально-оральный, трансмиссивный) возбудителя, имеющий полиморфизм клинических симптомов [5, 8, 10, 13].

Широкое географическое распространение этиологического агента в различных климатогеографических зонах, многообразие путей передачи возбудителя, преимущественно профессиональ-

ный характер инфицирования лиц, занятых в животноводстве, определяют важность проблемы изучения эпидемиологии и профилактики этого заболевания [9, 13].

Антропогенная трансформация экосистем, реформирование аграрного сектора экономики, завоз сельскохозяйственных животных из стран СНГ и субъектов России, неблагополучных по зоонозам, неизбежно ведут к росту эпизоотической активности и формированию новых антропургических очагов лихорадки Ку и других инфекций.

Официальная регистрация лихорадки Ку в СССР началась в 1957 году. При ретроспективном анализе заболеваемости выделены три периода развития эпидемического процесса: 1-й период с 1957 по 1968 г. характеризуется резким снижением числа случаев; 2-й период с 1969 по 1999 г. – с регистрируемым показателем заболеваемости от 0,02 ‰ до 0,2 ‰; 3-й период начался с 2000 г., когда отмечено наибольшее снижение выявляемых случаев лихорадки Ку в 2008 г. (17 случаев – 0,01 ‰), 2014 г. (34 случая – 0,02 ‰), 2020 г. (8 случаев - 0,005 ‰) [10].

Цель исследования: проведение анализа динамики заболеваемости лихорадкой Ку населения Российской Федерации за период с 2018-2022 гг. и разработка направлений совершенствования эпизоотолого-эпидемиологического надзора за этой инфекцией с учетом мониторинга очагов и состояния перспектив развития животноводства и государственной поддержки.

Материалы и методы.

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости лихорадкой Ку в РФ проведен за период с 2013 по 2022 гг. по данным формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», сведений государственных докладов Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2013-2022 гг., данным аналитических обзоров «Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах» за 2021-2022 гг. Показатели заболеваемости лихорадкой Ку проанализированы в разрезе федеральных округов и административных территорий за десятилетний период с 2013 по 2022 гг. Проанализированы данные Всероссийской сельскохозяйственной переписи 2016 года и сельскохозяйственной микропереписи 2021 г.

Результаты.

В Российской Федерации с 2013 по 2022 гг. выявлено 1 105 случаев болезни в 14 субъектах шести федеральных округов. Ежегодное число заболевших варьировало в значительном диапазоне, от восьми случаев (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения - 0,005 ‰) в 2020 г. до 286 (0,19 ‰) в 2019 г., среднемноголетний показатель за данный период составил 0,07 ‰ (рис. 1).

За анализируемый период наибольшее число случаев лихорадки Ку – 788 (71,3%) зарегистрировано в Южном федеральном округе (ЮФО) на четырех административных территориях: в Астраханской (749), Волгоградской (8) и Ростовской (27) областях, Республике Калмыкия (4). За указанный период в Астраханской области зарегистрировано 749 случаев лихорадки Ку, что составило 67,8% от всех заболевших в Российской Федерации, максимальное количество (228; 22,45 ‰) – в 2019 г. Наблюдается выраженная связь показателя в РФ с количеством зарегистрированных случаев в Астраханской области, что указывает на ведущее место данного субъекта в формировании заболеваемости лихорадкой Ку на федеральном уровне.



Рис. 1. Показатели заболеваемости лихорадкой Ку среди людей в Российской Федерации за 2013-2022 гг.

В Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) на территории Ставропольского края выявлено 273 случая лихорадки Ку, что соответствует 24,7% от суммарного количества по России. Максимальное число заболевших в крае зарегистрировано также в 2019 г. (45; 1,61 ‰/0000).

В Центральном федеральном округе (ЦФО) зарегистрировано 24 случая лихорадки Ку (2,17%) на четырёх территориях: в Воронежской (18), Тверской (1), Белгородской (1), областях и г. Москва (4). За анализируемый период максимальное число заболевших в ЦФО выявлено в Воронежской области в 2019 г. (8; 0,34 ‰/0000). В Приволжском федеральном округе (ПФО) в Самарской и Ульяновской областях выявлено девять (3,03%) случаев.

В Сибирском федеральном округе (СФО) восемь (0,7%) случаев лихорадки Ку зарегистрированы на территории Новосибирской области.

На двух административных территориях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) зарегистрировано три (0,3%) случая лихорадки Ку: в Ленинградской (1) области и г. Санкт-Петербурге (2).

За указанный период официально не зарегистрировано ни одного случая инфекции в Уральском и Дальневосточном федеральных округах.

Таким образом, регистрация заболеваемости лихорадкой Ку по федеральным округам и субъектам РФ отличается выраженной неравномерностью. Наибольшее число случаев лихорадки Ку регистрировали в Ставропольском крае, Астраханской, Воронежской, Ростовской областях.

Проведен анализ сезонной динамики заболеваемости лихорадкой Ку по месяцам в Российской Федерации в 2015–2022 гг. [3]. Наибольшее количество зарегистрированных случаев приходится с мая по август, что соответствует предшествующему анализу сезонности [10]. Также отмечаются спорадические случаи и в остальные месяцы, что свидетельствует о круглогодичной регистрации.

В Астраханской области проявления эпидемического процесса в 2022 г. отмечались на территории тех же районов, что и в 2021 г.: г. Астрахань, Приволжский, Икрянинский, Володарский, Камызякский, Наримановский, Красноярский районы, территориально тяготеющие к зоне дельты реки Волга.

В Ставропольском крае в 2022 г. по сравнению с 2021 г., кроме шести районов (Буденновский, Курский, Благодарненский, Ипатовский, Арзгирский и Петровский), отмечены шесть новых административных территорий (гг. Пятигорск и Ставрополь, Левокумский, Минераловодский, Нефтекумский, Степновский районы), в которых зарегистрированы случаи лихорадки Ку.

Отмечено, что в 2022 г. заболеваемость лихорадкой Ку установлена в Республике Калмыкия и Ростовской области, после длительного эпидемиологического благополучия, последние случаи были зарегистрированы в 2012 г. и 2002 г., соответственно.

В Волгоградской области в 2022 г. выявлен один заболевший лихорадкой Ку после двухлетнего перерыва.

В эпидемический процесс вовлечены лица всех возрастных групп, максимум заболевших приходится на трудоспособный возраст 30-39 лет (21,8%). По сравнению с 2021 г. по социальному статусу в 2022 г. в удельном весе преобладали пенсионеры и официально неработающие (35,4%), 11,4% – работники сельскохозяйственных организаций (особенно осуществляющие уход за животными). Больше половины заболевших (67,0%) – сельские жители, лица мужского пола составили 76,0% [11, 12].

За 2022 г. у половины заболевших не установлены условия инфицирования. Заражение больных *Coxiella burnetii*, по данным эпидемиологического анамнеза, связано с раздавливанием клещей в 19 %, уходом за сельскохозяйственными животными, заготовкой кормов – в 11,4%; контактом с клещёвленной собакой – в 10,1%, употреблением в пищу молочных продуктов, не подвергавшихся термообработке – в 1,3%; с проживанием или отдыхом в природном биотопе и возможным укусом клещом – в 5,9% случаев [12].

Верный предварительный диагноз «Лихорадка Ку» в 2022 г. был поставлен 77,0% заболевшим, что на 44,6% больше по сравнению с 2021 г., что возможно связано с увеличением настороженности медицинских работников по данной инфекции.

За восемь месяцев 2023 г. зарегистрировано в Ставропольском крае – 103 случая, в Астраханской области – 60 случаев, в Ростовской области – 10 случаев и в Карачаево-Черкесской Республике – 1 случай (первый случай в данном субъекте за XXI век) [3]. Общее количество случаев с января по август 2023 года составило 174, что в 1,1 раз больше по сравнению с 2022 г.

По данным аналитических обзоров в 2022 г. эпизоотологический мониторинг возбудителя лихорадки Ку проведен в шести субъектах ЮФО (Республиках Калмыкия, Крым, Краснодарский край, Ростовская, Волгоградская области, г. Севастополь) и четырех субъектах СКФО (Республика Дагестан, Карачаево-Черкесская и Чеченская Республики, Ставропольский край).

В Республике Калмыкия при мониторинге возбудителя лихорадки Ку с 2020 по 2022 гг. положительных проб на лихорадку Ку не обнаружено, в 2019 г. инфицированность полевого материала составила 0,9%. В Республике Крым и городе федерального значения Севастополь в 2022 г. выявлены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) четыре положительные пробы (0,3%) мыши степ-

ной, отловленной в Ленинском районе. В 2021 г. получено три (1,6%) положительных пула клещей *Rhipicephalus sanguineus*, собранных в Первомайском районе. В 2020–2019 гг. маркеры возбудителя лихорадки Ку не были выявлены.

В Краснодарском крае при мониторинге возбудителя лихорадки Ку в 2022 г. положительных проб на лихорадку Ку не обнаружено, в 2021 г. ДНК возбудителя Ку-лихорадки обнаружена в одном пуле клещей *Ixodes ricinus*, собранных в г. Туапсе.

В Ростовской области в 2022 г. ДНК *S. burnetii* обнаружена в шести пробах из объектов окружающей среды: в подстилке для крупного рогатого скота (КРС) и мелкого рогатого скота (МРС), фураже КРС и птиц, помёте птиц и соломе. Пробы были собраны в Сальском районе в домашнем очаге больного лихорадкой Ку. В 2021 г. положительных проб не выявлено.

В Волгоградской области в 2022 г. мониторинг возбудителя лихорадки Ку проведён в 23 районах и трех городах (Волгограде, Волжском и Урюпинске). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) антиген *S. burnetii* выявлен в 23 (9,2%) пулах клещей (*Dermacentor marginatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma scupense*) и в 20 (7,6 %) пробах органов грызунов (мышь домовая, мышь желтогорлая, мышь лесная, серый хомячок, полёвка обыкновенная, мышь полевая и рыжая полёвка). Всего положительных проб полевого материала – 43 (8,3%). Маркеры возбудителя лихорадки Ку обнаружены в городах Волгоград и Урюпинск и в 12 административных районах: Городищенском, Еланском, Иловлинском, Клетском, Котельниковском, Новониколаевском, Ольховском, Палласовском, Кумылженском, Среднеахтубинском, Старополтавском и Урюпинском. В 2021 г. антиген *S. burnetii* выявлен в 9 (5,2%) пулах клещей (*D. marginatus*, *D. reticulatus*, *H. marginatum*, *Rhipicephalus rossicus*) и в 12 (5,2%) пробах органов грызунов (мышь лесная, мышь домовая). Всего исследовано 390 проб полевого материала, из них положительных – 21 (5,4%), что в 1,5 раза ниже показателя 2020 г. Маркеры возбудителя обнаружены в г. Волгоград и в 12 административных районах: Городищенском, Новоаннинском и Михайловском, Котовском, Дубовском, Камышинском, Котельниковском, Ленинском, Нехаевском, Палласовском, Светлоярском и Урюпинском районах [11, 12].

В Астраханской области в 2022 г. исследование клещей на наличие возбудителя лихорадки Ку не проводилось [6]. В 2021 г. положительных проб на лихорадку Ку не обнаружено.

В Ставропольском крае в 2022 г. методом ПЦР ДНК *Coxiella burnetii* выявлена в 19 (2,1%) пулах клещей 5 видов: *H. marginatum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *I. ricinus* и *R. rossicus*. Методом ИФА антиген *S. burnetii* выявлен в 33 (18,3%) пулах клещей 8 видов: *Blepharaphys annulatus*, *D. marginatus* и *D. reticulatus*, *Haemaphysalis punctata*, *H. marginatum*, *H. scupense* и *I. ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*. Всего исследовано 1123 пробы, из них положительных – 52 (4,6%), что в три раза ниже показателя 2021 г. Маркеры возбудителя лихорадки Ку обнаружены в 3 городах (Пятигорск, Ставрополь, Невинномысск) и в 15 районах (Александровский, Апанасенковский, Арзгирский, Буденновский, Георгиевский, Ипатовский, Кочубеевский, Красногвардейский, Курский, Левокумский, Минераловодский, Новоалександровский, Новоселицкий, Предгорный, Шпаковский). В 2021 г. методом ПЦР ДНК *Coxiella burnetii* выявлена в 200 (14,5%) пулах клещей 11 видов: *H. marginatum*, *H. scupense*, *B. annulatus*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *Haem. punctata*, *I. ricinus*, *Rhipicephalus bursa*, *R. rossicus*, *R. sanguineus*, *Rhipicephalus turanicus*. Методом ИФА антиген *S. burnetii* выявлен в 10 (5,6%) пулах: *B. annulatus*, *D. marginatus* и *Haem. punctata*, *H. scupense* и *R. rossicus*. Всего исследовано 1559 пулов клещей, из них положительных – 210 (13,5%), что в 1,5 раза выше показателя 2020 г. Маркеры возбудителя обнаружены в 5 городах (Ессентуки, Кисловодск, Минеральные Воды, Пятигорск, Ставрополь) и в 15 районах (Александровский, Андроповский, Апанасенковский, Арзгирский, Благодарненский, Буденновский, Георгиевский, Курский, Левокумский, Минераловодский, Нефтекумский, Новоселицкий, Степновский, Труновский, Шпаковский).

В Республике Дагестан, Карачаево-Черкесской и Чеченской Республиках за 2022 г. не обнаружены положительные пробы. В 2021 г. в Р. Дагестан методом ИФА антиген возбудителя Ку-лихорадки обнаружен в четырёх (0,5%) пулах клещей: *I. ricinus*, *D. reticulatus* и *R. bursa*.

В настоящее время отсутствуют данные официальной регистрации лихорадки Ку среди сельскохозяйственных животных в Российской Федерации [10].

Производство сельскохозяйственной продукции было и остается одним из важнейших направлений экономики страны, обеспечивающим население продуктами питания, а предприятия легкой и перерабатывающей промышленности – необходимым сырьем. Кроме этого, сельскохозяйственное производство обеспечивает рабочими местами и ряд отраслей промышленности, которые также производят свою продукцию для нужд сельского хозяйства, таких как нефтеперерабатывающая, химическая, строительная, обрабатывающая и ряд других. Животноводство является одной из важнейших отраслей народнохозяйственного комплекса России, продукция которой, в частности продукция переработки этой отрасли, является наиболее востребованной на потребительском рынке [1].

Наибольшее поголовье КРС в России, которое насчитывало 4,9 миллиона голов в 2020 году, было сосредоточено на территории Приволжского ФО. На втором месте в РФ по количеству поголовья КРС находится Центральный ФО, где в 2020 г. насчитывалось 3,124 млн. голов. Замыкает тройку лидеров по поголовью КРС в России Сибирский ФО, с поголовьем в 2,907 млн. гол. за 2020 г. Южный

ФО по количеству поголовья КРС в РФ в 2020 году находился на четвертом месте, с показателем в 2,318 миллионов голов, среди восьми субъектов Южного федерального округа, наибольшее поголовье КРС в 2020 году насчитывалось в Ростовской области – 622 тыс. голов, что на 48 тыс. голов, или на 8,4% больше в сравнении с уровнем 2005 г. [1].

В настоящий период сельскохозяйственные организации различных форм собственности активно развиваются при поддержке государства. Так, на 1 августа 2021 г. в РФ в общей структуре поголовья КРС 8 230,9 тыс. голов приходилось на сельскохозяйственные организации, 3 057,3 тыс. голов – на крестьянские (фермерские) хозяйства и 6 325,1 тыс. голов – на индивидуальные предпринимательские и личные подсобные хозяйства. По данным сельскохозяйственной переписи, проведенной в Российской Федерации в 2021 г., поголовье КРС, МРС, свиней и птиц на одну сельскохозяйственную организацию по сравнению с 2016 г. возросло в 1,4 раза, 1,3 раза, 2,5 раза, 1,7 раз, соответственно. На одно крестьянское (фермерское) хозяйство и индивидуального предпринимателя количество голов КРС, МРС, свиней и птиц по сравнению с 2016 г. также выросло в среднем 1,3-1,5 раза [7].

Значителен объем субсидий (дотаций) свиноводческих, птицеводческих и хозяйств, выращивающих КРС, за счет средств федерального бюджета и/или бюджета субъектов РФ, что свидетельствует о перспективах развития отрасли [4].

Ареал природных очагов лихорадки Ку в Донецкой Народной Республике (ДНР) охватывает пять административных районов, в Запорожской области – два, Херсонской области – семь районов. Информация о наличии природных очагов лихорадки Ку на территории Луганской Народной республики (ЛНР) в настоящее время нуждается в уточнении.

На новых территориях РФ практически ежегодно регистрируется спорадическая заболеваемость лихорадкой Ку, в основном в ДНР. Несмотря на высокий уровень урбанизации, в Донецкой области в 2011-2013 гг., 2017 г. по результатам исследований клещей и мазков-отпечатков внутренних органов мышевидных грызунов установлено 16 энзоотичных территорий лихорадки Ку [2]. В период с 2011 по 2022 гг. лихорадка Ку в Республике выявлена в 63 случаях, из них 59% пришлось на 2022 г. В 2022 г. болезнь регистрировали на территориях, ранее не относившихся к энзоотичным. Отмечено, что все заболевшие указывали на наличие грызунов по месту жительства.

В ходе эпизоотологического мониторинга, проведенного ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, в августе 2023 года в Донецкой (Новоазовский район) и Луганской (Лутугинский район) Народных Республиках установлено наличие возбудителя лихорадки Ку в пробах мелких млекопитающих. Учитывая близкое географическое расположение с субъектами, в которых регистрируется случаи лихорадки Ку, при восстановлении экономики и сельского хозяйства могут возникнуть риски формирования антропогенных очагов.

Выводы

В Российской Федерации отмечается рост количества случаев лихорадки Ку с 2021 г., наибольшее число случаев регистрируется в Астраханской области (ЮФО) и Ставропольском крае (СКФО). Регистрация заболеваемости установлена в ряде субъектов, в которых долгое время случаи не выявляли (Республика Калмыкия, Ростовская область). Заболеваемость регистрируется круглый год с максимальными значениями с мая по август. Заболевшие – преимущественно мужчины трудоспособного возраста, работа которых связана с сельскохозяйственной деятельностью (в том числе уход за животными). Однако факт неустановления причин инфицирования у половины заболевших лиц затрудняет анализ рисков возможного заражения.

При отсутствии регистрации лихорадки Ку среди животных неправомерно утверждать о том, что домашние животные не болеют и не являются носителями данной инфекции. Необходимы дополнительные исследования в данной области, так как в стране развивается тенденция развития животноводства не только в сельскохозяйственных организациях, но и у индивидуальных предпринимателей в связи с государственной поддержкой. Целесообразно в дальнейшем рассмотреть введение дополнительных мер по мониторингу за заболеваемостью лихорадкой Ку среди людей и наличия возбудителя среди животных.

Литература

1. Бунчиков О.Н., Капелист Е.В., Бунчикова Е.В. Эффективность производства животноводческой продукции аграрным бизнесом на региональном уровне: анализ деятельности и направления развития // Московский экономический журнал. - 2022.- №12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-proizvodstva-zhivotnovodcheskoy-produktsii-agrarnym-biznesom-na-regionalnom-urovne-analiz-deyatelnosti-i-napravleniya> (дата обращения: 22.10.2023).

2. Домашенко О.Н., Демкович О.О., Савченко В.В., Акимова Л.С. Коксиеллез в Донбассе / Материалы II международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». - Донецк, 2018 г. - С.69.

3. Ежемесячная информация по инфекционным заболеваниям в субъектах РФ, федеральных округах и Российской Федерации. URL:<https://www.iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=60000000> (дата обращения 17.10.2023 г.).
4. Итоги Всероссийской сельскохозяйственной переписи 2016 года / Федеральная служба гос. статистики. - М.: ИИЦ «Статистика России», 2018.
5. Красиков А.П., Рудаков Н.В. Риккетсиозы, коксидиозы и анаплазмозы человека и животных. - Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2013. - 280 с.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Астраханской области в 2022 году: Государственный доклад. - Астрахань: Управление Роспотребнадзора по Астраханской области, 2022 – 173 стр.
7. Основные итоги сельскохозяйственной микропереписи 2021 года. Статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. - М.: ИИЦ «Статистика России», 2022 – 420 с.
8. Рудаков Н.В. Очаги лихорадки Ку в условиях антропоического воздействия / В кн.: Природно-очаговые инфекции (болезни) человека: Респ. сб. науч. работ. – Омск, 1990. - С. 84–90.
9. Рудаков Н.В., Зеликман С.Ю., Шпынов С.Н. Лихорадка Ку: эколого-эпидемиологические аспекты: Информационное письмо. – Омск: ООО "Издательский центр КАН", 2021. – 27 с.
10. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Зеликман С.Ю. Анализ заболеваемости лихорадкой Ку в Российской Федерации в период с 1957 по 2019 год // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. - № 3. – С. 141–146. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-141-146.
11. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2021 г.: Аналитический обзор / Авт.-сост. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Махова В.В., Таран Т.В., Василенко Н.Ф., Манин Е.А., Ашибок У.М. – Ставрополь, 2022. – 96 с.
12. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2022 г.: Аналитический обзор / Авт.-сост. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Махова В.В., Таран Т.В., Василенко Н.Ф., Манин Е.А., Ашибок У.М., Ульшина Д.В. – Ставрополь, 2023. – 104 с.
13. Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю. и др. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. - № 4. - С. 49-54.

Сведения об ответственном авторе:

Сокиркина Елена Николаевна – младший научный сотрудник, ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: sokirkina_en@antiplague.ru

УДК: 616.9:595.421Ixodidae-036.22-07(571.620)"2017/2023"

ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КЛЕЩЕВЫХ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ИКСОДОВЫХ КЛЕЩАХ, УДАЛЁННЫХ ПОСЛЕ ПРИСАСЫВАНИЯ К ЧЕЛОВЕКУ НА ТЕРРИТОРИИ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2017-2023 ГГ.

Н.В. Белкина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко, Т.А. Аушева
ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,
г. Хабаровск, Российская Федерация

*Мониторинг за показателями обилия, видового состава и инфицированности переносчиков возбудителями клещевых трансмиссивных инфекций (КТИ) является неотъемлемым элементом эпидемиологического надзора за данной группой заболеваний. В статье представлены результаты изучения инфицированности иксодовых клещей, удалённых после присасывания к человеку на территории Хабаровского края в 2017-2023 гг. Наибольшие показатели числа нападений клещей на человека и инфицированности возбудителями КТИ были зарегистрированы у вида *I. persulcatus*, что определяет его высокую эпидемиологическую значимость. Результаты исследования подтверждают необходимость соблюдения мер неспецифической профилактики КТИ в период активности иксодовых клещей при посещении территорий лесного фонда, парковых зон, зон сохранения естественных ландшафтов.*
Ключевые слова: клещевые трансмиссивные инфекции, инфицированность, полимеразная цепная реакция, иксодовые клещи, Хабаровский край

IDENTIFICATION OF TICK-BORNE PATHOGENS IN IXODID TICKS REMOVED AFTER SUCTION ON HUMANS IN THE KHABAROVSK KRAI TERRITORY DURING 2017-2023 EPIDEMIC SEASONS

N.V. Belkina, A.G. Dragomeretskaya, O.E. Trotsenko, T.A. Ausheva
FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Khabarovsk, Russian Federation

*Monitoring the abundance, species composition and infection rate of tick-borne infections (TBI) carriers is an integral element of epidemiological surveillance over this group of diseases. The article presents results of evaluation of removed from humans ixodid ticks infection rate in the Khabarovsk krai from 2017 to 2023. The highest rates of tick attacks on humans and infection rate with TBI pathogens were recorded for *I. persulcatus* species, which determines its high epidemiological significance. The results of the study confirm a necessity of compliance with TBI nonspecific prevention measures during the period of ixodid ticks activity when visiting forests, park areas, natural landscape conservation areas.*

Key words: tick-borne diseases, infection rate, polymerase chain reaction, ixodid ticks, Khabarovsk krai

В последнее десятилетие на территории Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к повышению уровня заболеваемости населения клещевыми трансмиссивными инфекциями (КТИ), расширению их нозоареалов, регистрации микст-инфекций, а также появлению ранее неизвестных патогенов и новых нозологических форм болезней [9, 15, 21.]

В Хабаровском крае 16 из 19 административных территорий, за исключением Тугуро-Чумиканского, Аяно-Майского и Охотского районов, являются эндемичными по вирусному клещевому энцефалиту (ВКЭ). В природных очагах на территории края циркулируют возбудители ВКЭ, риккетсиозов – *R.sibirica* и *R.heilongjiangensis*, иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) – боррелии комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* и *Borrelia miyamotoi*, моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) – *Ehrlichia muris*, гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) – *Anaplasma phagocytophilum* [3, 7, 16]. Общность переносчиков возбудителей КТИ и прокормителей всех фаз иксодовых клещей является основой формирования на территории края сочетанных природных очагов, характеризующихся стойкостью и цикличностью функционирования.

В силу урбанизации и её социально-экономических последствий, таких как увеличение площади городов, присоединение к ним близлежащих населённых пунктов, а также роста численности городского населения, городские жители всё чаще подвергаются риску встречи с иксодовыми клещами на территориях городов [4, 8].

Основными факторами, влияющими на расширение природных очагов КТИ и показатели заболеваемости населения, являются потепление климата, приводящее к увеличению численности переносчиков и прокормителей на северных границах их ареалов, антропогенный пресс, социально-экономические условия и недостаточная информированность населения о мерах профилактики этих инфекций [5, 14, 25, 26].

В связи с вышеизложенным, мониторинг за показателями обилия, видового состава и инфицированности переносчиков возбудителями КТИ является неотъемлемым элементом эпидемиологического надзора за данной группой инфекций.

Материалы и методы

В течение эпидемического сезона (апрель-октябрь) 2017-2023 гг. с целью мониторинга инфицированности переносчиков КТИ было исследовано 14868 напивавшихся иксодовых клещей, удаленных после присасывания к человеку на территории Хабаровского края (10944 экз. клещей рода *Ixodes*, 470 экз. рода *Dermacentor*, 1200 экз. рода *Haemaphysalis* и 2254 экз. без уточнения рода).

Гомогенизацию клещей проводили в гомогенизаторе TissueLyser LT (Германия). Клещей диспергировали в 250 мкл раствора для приготовления образцов (РГО). Выявление антигена вируса КЭ в клещах проводили иммуноферментным методом (ИФА) из 100 мкл суспензии клещей с использованием наборов серии «ВектоВКЭ-антиген» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Выделение образцов суммарных нуклеиновых кислот из 100 мкл суспензии клещей проводили с использованием наборов серии «РеалБест» с последующей детекцией ДНК-маркера с использованием ПЦР-теста «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi sensu lato*», «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*», «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum/ Ehrlichia muris, E. chaffeensis*», «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis*» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Амплификацию нуклеиновых кислот проводили на термоциклере с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX 96» («Bio-Rad», США).

Результаты и обсуждение

Для естественных и антропогенно-преобразованных биоценозов территорий Хабаровского края установлено распространение шести видов иксодовых клещей семейства *Ixodidae*, относящихся к трем родам: *Ixodes* (*I. persulcatus*, *I. pavlovskyi*), *Haemaphysalis* (*H. japonica*, *H. concinna*) и *Dermacentor* (*D. silvarum*, *D. reticulatus*). Для *I. persulcatus* характерна доминирующая численность и повышенная агрессивность, что предопределяет их высокую эпидемиологическую значимость в передаче возбудителей КТИ населению.

Первые имаго *I. persulcatus* в южных районах края появляются в конце марта – начале апреля. Продолжительность активности клещей в зависимости от климатических условий текущего года длится от 140 до 194 дней. Весь ход жизнедеятельности таёжного клеща (от личинки до имаго) определяется внешними условиями среды в весенне-летний период (температура, количество осадков, влажность воздуха). Климатические условия в зимний период меньше влияют на популяционные процессы, поскольку зимующие стадии хорошо адаптированы к зимовке в состоянии обязательной поведенческой диапаузы. Жизненный цикл клеща *I. persulcatus* в условиях Приамурья длится 2 года. В состоянии обязательной диапаузы голодные имаго переходят во второй половине эпидемического сезона, личинки и нимфы зимуют напивавшимися. Клещ встречается во всех районах края, за исключением Аяно-Майского и Охотского. Численность *I. pavlovskyi*, согласно данным мониторинга, относительно невысокая, поэтому эпидемиологическая значимость вида на территории Хабаровского края в настоящее время устанавливается.

Клещи рода *Dermacentor* (*D. silvarum* и *D. reticulatus*) широко распространены на территории Приамурья, обитают в различных растительных стадиях, многочисленны в кустарниковых зарослях, на опушках леса. Имаго паразитируют и зимуют на крупных позвоночных животных, в том числе домашних. Клещи менее агрессивны по отношению к человеку, относятся к видам с одногодичным циклом развития.

Первые имаго клеща *H. concinna* появляются в конце апреля, период активности вида 127-197 дней. В Приамурье является массовым видом в широколиственных, лиственных лесах, в кустарниках, на вырубках леса. Полный цикл развития клеща длится 2 года. Агрессивность по отношению к человеку невысокая.

H. japonica - типичный дальневосточный вид, в Приамурье занимает ограниченную территорию, встречается, в основном, в южных районах края. Агрессивность по отношению к человеку низкая. Ареал укладывается в границы зоны хвойно-широколиственных лесов. При этом многочисленнее вид в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах на юге края, в том числе в Хабаровском районе. Обычен в кустарниках и на вырубках [12].

Среди клещей, удалённых после присасывания к человеку и доставленных на исследование в 2018-2023 гг., 87,6% (95% ДИ: 87,0-88,19%) составили клещи рода *Ixodes*, 8,6% (95% ДИ: 8,11-9,09%) – клещи рода *Haemaphysalis*, 3,8% (95% ДИ: 3,5-4,1%) – рода *Dermacentor* (рис. 1). Пик численности клещей родов *Ixodes* и *Haemaphysalis* приходился на май-июнь, клещей рода *Dermacentor* – на май, второй подъем показателей отмечался в сентябре-октябре. Необходимо отметить, что для клещей рода *Ixodes* было характерно резкое увеличение числа нападений от 700 случаев в апреле до 4438 случаев в мае-июне с последующим резким снижением до 1132 в июле и 190 в августе.

Активность эпидемического процесса КТИ оценивается по многим критериям, в том числе и по интенсивности контактов населения с переносчиками. Среднемноголетний показатель (СМП) обращаемости за период с 2017 по 2022 гг. на территории края составил 5561 случай. Учитывая возможность самостоятельного удаления присосавшихся клещей населением, фактическое число лиц, пострадавших от их нападений, вероятно, больше регистрируемого.

В результате исследования напивавшихся клещей на наличие антигена вируса клещевого энцефалита (КЭ) в 2017-2023 гг., положительный результат был получен в 1,5% (95% ДИ: 1,3-1,69%) (222 из 14868 проб) случаев. При этом статистически значимых различий показателей инфицированности клещей вирусом КЭ в многолетней динамике выявлено не было. Также не были отмечены статистически значимые различия в выявляемости антигена вируса КЭ в разные периоды эпидемического сезона.

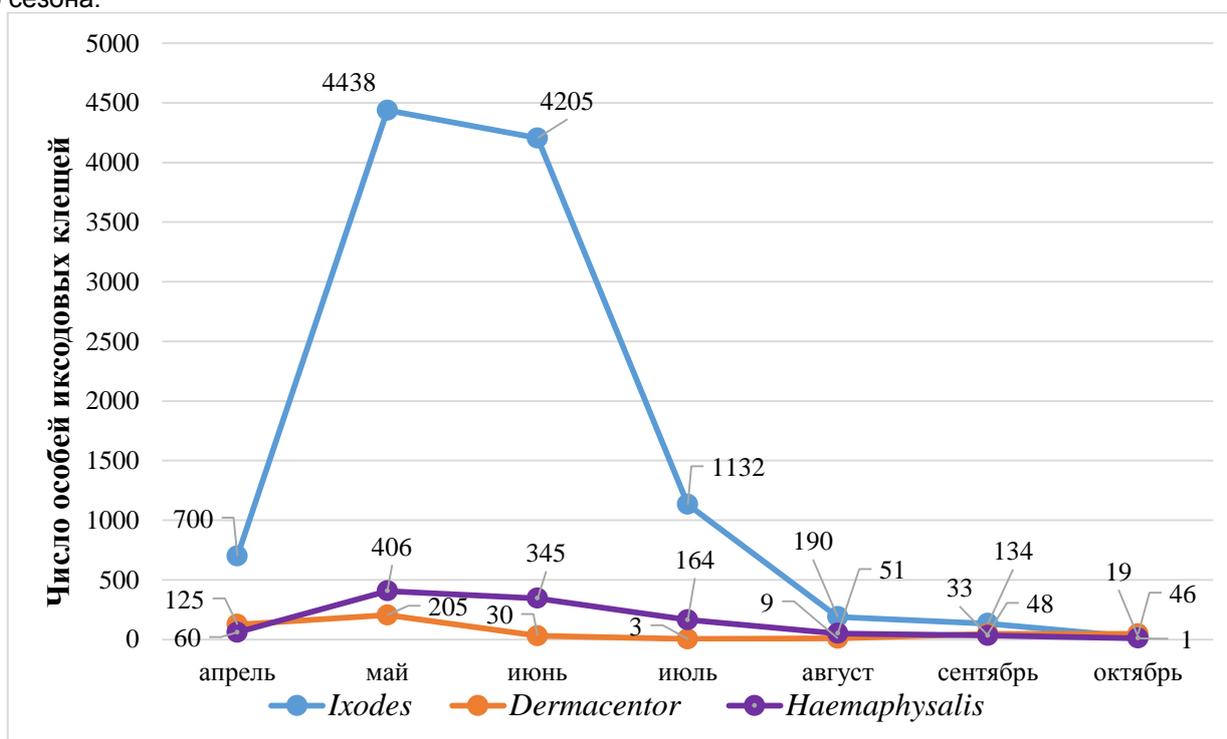


Рис. 1. Помесячная динамика численности иксодовых клещей в эпидемические сезоны 2018-2023 гг. (суммарно)

Генетический материал возбудителей ИКБ – боррелий комплекса *B.burgdorferi s.l.* был выявлен в 38,2% (95% ДИ: 36,97-39,43%), т.е. в 2497 из 6054 проб. С апреля по июль был отмечен статистически значимый рост показателей выявляемости ДНК *B. burgdorferi s.l.* ($t=3,06$, $p<0,002$), затем следовало снижение показателя к концу эпидемического сезона (рис.2).

Важно отметить, что инфицирование *B.burgdorferi s.l.* было выявлено нами у клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor* и *Haemaphysalis*. Однако, L.Eisen et al. (2002, 2020) экспериментально подтвердили, что клещи родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis* не способны передавать возбудителей ИКБ млекопитающим [26, 27]. Таким образом, основным вектором для возбудителей ИКБ являются клещи рода *Ixodes*.

В 2017-2023 гг. ДНК *B.miyamotoi* была обнаружена в 7,2% (95% ДИ: 6,02-8,37%) (133 из 1836 проб). Максимальный показатель инфицированности (10,2%; 95% ДИ: 7,8-12,6%) был отмечен в мае. Затем следовало статистически значимое снижение этих показателей до 1,8% (95% ДИ: 0,04-3,56%) ($t=5,52$, $p<0,001$) в июле с последующим снижением до 0 случаев в октябре (рис. 2).

В 2017-2023 гг. ДНК *A. phagocytophilum* была обнаружена в 6,2% (95% ДИ: 5,04-7,35%) (104 из 1674 проб). Показатели выявляемости достигли своих пиковых значений в июне, составив 9,7% (95% ДИ: 7,35-12,05%). Затем следовало постепенное снижение показателя выявляемости до 0 случаев в октябре.

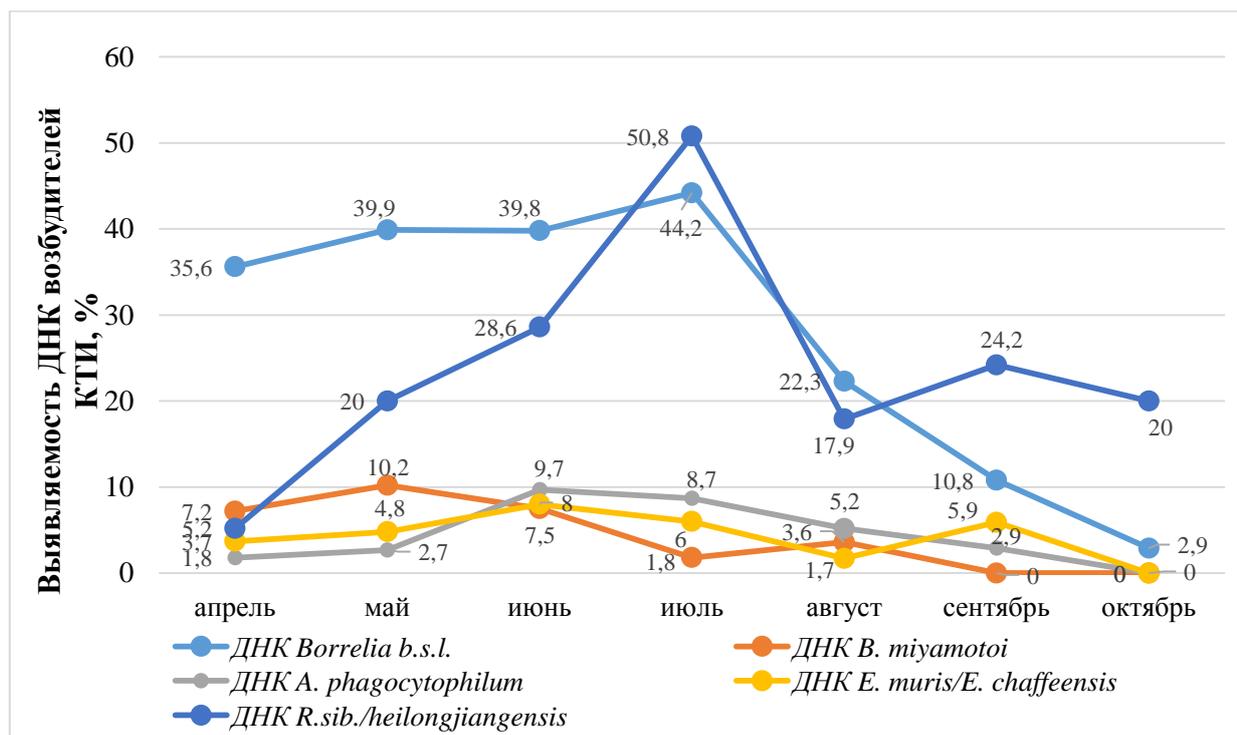


Рис. 2. Помесячная динамика удельного веса (в %) ДНК возбудителей КТИ, выявленных в иксодовых клещах в эпидемические сезоны 2017-2023 гг. (суммарно)

Генетический материал возбудителей МЭЧ был обнаружен в 6,2% (95% ДИ: 5,04-7,35%) (104 из 1674) проб. Статистически значимых различий выявляемости ДНК *E. muris/E. chaffeensis* в течение эпидемического сезона не обнаружено (рис. 2).

На наличие генетического материала возбудителей клещевых риккетсиозов (КР) (*R. sibirica* и *R. heilongjiangensis*) было исследовано 1513 экз. иксодовых клещей, удаленных после присасывания к человеку. ДНК *R. sibirica* была выявлена в 0,5% (95% ДИ: 0,15-0,85%) (7 из 1513 проб), ДНК *R. heilongjiangensis* была обнаружена в 23,5% (95% ДИ: 21,36-25,64%) (355 из 1513 проб). Максимальные показатели зараженности клещей *R. heilongjiangensis* были зафиксированы в июле и составили 50,8% (95% ДИ: 43,47-58,13%). К концу эпидемического сезона инфицированность клещей данным возбудителем снизилась до 20,0% (95% ДИ: 2,48-37,52%).

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев клещи были инфицированы возбудителем *R. heilongjiangensis*, что позволяет предполагать ведущую роль этого возбудителя в этиологии клещевых риккетсиозов у населения Хабаровского края.

В научной литературе имеются сведения о том, что доминирующим вектором для *R. heilongjiangensis* являются клещи *H. concinna* и *D. silvarum* [17, 18, 19, 24]. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, показали отсутствие статистически значимых различий между показателями инфицированности *R. heilongjiangensis* клещей родов *Ixodes* и *Dermacentor*. При этом показатель обнаружения ДНК возбудителя в клещах рода *Ixodes* был статистически значимо выше такового в клещах рода *Haemaphysalis* ($t=1,99$, $p<0,1$). В связи с этим считаем необходимым дальнейшее проведение исследований по определению на территории Хабаровского края лидирующего вектора для *R. heilongjiangensis*.

Важно отметить, что отдельная регистрация клещевых риккетсиозов, вызываемых *R. sibirica* и *R. heilongjiangensis*, в Хабаровском крае не проводится ввиду технической сложности лабораторной диагностики (необходимо исследование биологического материала от заболевших с использованием молекулярно-генетических методов). Диагноз в большинстве случаев устанавливается клинико-эпидемиологически. Поэтому все случаи клещевого риккетсиоза в Хабаровском крае регистрируются как сибирский клещевой тиф (СКТ), и определить соотношение числа заболевших вследствие инфицирования тем или иным патогеном в настоящее время не представляется возможным. Однако обнаружение *R. sibirica* лишь в 7 из 1513 проб (0,5%; 95% ДИ: 0,15-0,85%) иксодовых клещей, исследованных в 2017-2023 гг., позволяет предположить, что в подавляющем большинстве случаев заболевание было вызвано именно *R. heilongjiangensis* [2].

Также нередки случаи одновременного инфицирования клещей несколькими патогенами, что может быть причиной возникновения микст-инфекций у пострадавших от присасывания клеща людей. Доказано, что существование в одном клеще возбудителей вирусной и бактериальной этиологии не

вызывает взаимного отрицательного влияния возбудителей, которые находятся в состоянии симбиоза [4].

В результате исследований, проведенных в эпидемический сезон 2017-2023 гг., было выявлено микст-инфицирование иксодовых клещей возбудителями КТИ (табл. 1).

Таблица 1

Микст-инфицирование иксодовых клещей разных родов в 2017-2023 гг.

№ пп	Маркеры возбудителей	Род клещей		
		<i>Ixodes</i>	<i>Dermacentor</i>	<i>Haemaphysalis</i>
1	ВКЭ+ <i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
2	ВКЭ+ <i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i>	+	-	-
3	ВКЭ+ <i>B.b.s.l.</i>	+	-	+
4	ВКЭ+ <i>E.m./E.ch.</i>	+	-	-
5	ВКЭ+ <i>B.b.s.l.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
6	ВКЭ+ <i>R.h.</i>	+	-	-
7	<i>B.b.s.l.</i> + <i>R.h.</i>	+	+	+
8	<i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i>	+	-	-
9	<i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
10	<i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i> + <i>A.ph.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
11	<i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i> + <i>E.m./E.ch.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
12	<i>B.b.s.l.</i> + <i>A.ph.</i>	+	-	-
13	<i>B.b.s.l.</i> + <i>E.m./E.ch.</i>	+	-	-
14	<i>B.b.s.l.</i> + <i>E.m./E.ch.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
15	<i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i> + <i>E.m./E.ch.</i>	+	-	-
16	<i>B.b.s.l.</i> + <i>A.ph.</i> + <i>E.m./E.ch.</i>	+	-	-
17	<i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i> + <i>A.ph.</i>	+	-	+
18	<i>B.b.s.l.</i> + <i>A.ph.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
19	<i>B.m.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	+
20	<i>B.m.</i> + <i>E.m./E.ch.</i>	+	-	-
21	<i>A.ph.</i> + <i>E.m./E.ch.</i>	+	-	+
22	<i>E.m./E.ch.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-
23	<i>A.ph.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	+
24	<i>B.b.s.l.</i> + <i>B.m.</i> + <i>A.ph.</i> + <i>E.m./E.ch.</i> + <i>R.h.</i>	+	-	-

Примечание: + – возбудитель обнаружен, - – возбудитель не обнаружен; *R.h.* – *Rickettsia heilongjiangensis*; *B.b.s.l.* - *Borrelia burgdorferi s.l.*; *B.m.* – *Borrelia miyamotoi*; *A.ph.* – *Anaplasma phagocytophilum*; *E.m./E.ch.* – *Ehrlichia muris/E.chaffeensis*.

Ежегодно выявляется сочетанное инфицирование клещей возбудителями *B.miyamotoi* и *B.burgdorferi s.l.* При этом значения Ct (порогового цикла реакции) ДНК *B.burgdorferi s.l.* в большинстве случаев значительно превышают Ct ДНК *B.miyamotoi*, что свидетельствует о более высоких концен-

трациях ДНК *B.burgdorferi* s.l. в исследуемом материале, и, следовательно, о более высоком уровне инфицирования клещей этим возбудителем [5].

Как продемонстрировано в таблице 1, наиболее подвержены микст-инфицированию возбудителями трансмиссивных инфекций клещи рода *Ixodes*, в единичных случаях – клещи рода *Dermacentor*. При этом многокомпонентное инфицирование (четырьмя и более возбудителями) отмечено только для клещей рода *Ixodes*. Интересно отметить, что за исследуемый период микст-инфицирование клещей в сочетании ВКЭ+А. *phagocytophilum* (n=222) не было обнаружено.

А.Н. Алексеев и соавт. (2008) считают, что хозяйственная деятельность человека может являться одним из факторов, увеличивающих векторную эффективность клещей, а тем самым и эпизоотическую напряженность очагов КТИ [1]. Существует мнение, что многообразие сочетаний различных возбудителей в одном клеще может быть связано с влиянием антропогенного пресса, приводящим к накоплению в переносчиках токсичных элементов, которые участвуют в процессах метаболизма и влияют на биологию и морфологию клещей. Это приводит к повышению восприимчивости клеща к возбудителям КТИ и увеличению числа клещей с аномалиями в экзоскелете [1, 11, 20]. В аномальных клещах возбудители КТИ выявляются чаще, чем в клещах с отсутствием морфологических отклонений от нормы. Кроме того, такие клещи становятся более агрессивными по отношению к человеку [11,13].

Заключение

Проведенные исследования подтверждают существование и активность на территории Хабаровского края сочетанных природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций и указывают на необходимость ежегодного эпидемиологического мониторинга за КТИ на эндемичных территориях.

Наибольшие показатели числа нападений на человека и инфицированности возбудителями КТИ были зарегистрированы у вида *I. persulcatus*, что определяет его высокую эпидемиологическую значимость. Исследованные клещи *I.persulcatus* были инфицированы 6 из 7 искомым патогенов, за исключением *R.sibirica*. Нередки случаи одновременного инфицирования клещей несколькими патогенами, что может быть причиной возникновения микст-инфекций у пострадавших от присасывания клеща людей.

Результаты исследования подтверждают необходимость соблюдения мер неспецифической профилактики КТИ в период активности иксодовых клещей при посещении территорий лесного фонда, парковых зон, зон сохранения естественных ландшафтов.

Литература:

1. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Юшкова О.В. Функционирование паразитарной системы «клещ-возбудители» в условиях усиливающегося антропогенного пресса / СПб.: Инсанта, 2008. – 146 с.
2. Белкина Н.В., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е. и др. Современная эпидемическая ситуация по клещевым риккетсиозам на территории Хабаровского края // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – №40. – С. 103-108.
3. Беляев Е.А., Берсенев Ю.И., Качур А.Н., Керли Л. и др. Национальный парк «Зов тигра» / Владивосток: Дальнаука, 2014. –147 с.
4. Берлизова М.В., Лубова В.А., Курловская А.В., Леонова Г.Н. Иксодовые клещи как переносчики возбудителей природно-очаговых заболеваний в эпидемический сезон 2017 г. на территории Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – № 73. – С. 4-12.
5. Болотин Е.И. О некоторых дискуссионных моментах относительно функциональной организации природных очагов клещевого энцефалита // Паразитология. – 2006. – № 40. – С. 547-555.
6. Болотин Е.И. Особенности очагов клещевого энцефалита юга Дальнего Востока / Владивосток: ДВО АН СССР, 1991. – 96 с.
7. Воронок В.М., Румянцева Е.Е., Захарова Г.А., Бурухина Е.Г. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2010. – Т. 41-42, № 1-2. – С. 122.
8. Ковальский А.Г., Полещук Д.Н., Светашева А.В., Драгомерецкая А.Г. и др. Состояние популяций переносчиков и резервуарных хозяев возбудителей клещевых трансмиссивных инфекций на территории г. Хабаровска и пригородной зоны в 2020 году // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – №40. – С. 99-102.
9. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / под ред. Гинцбурга А.Л., Злобина В.Н. – М.: Наука, 2013. – 463 с.
10. Коренберг Э.И. Юбилей теории академика Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней (1939-2014 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 80, № 1. – С. 9-16.
11. Коренберг Э.И., Сироткин М.Б., Ковалевский Ю.В. Общая схема циркуляции возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Евразии // Зоологический журнал. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 283-299.

12. Медико-экологический атлас Хабаровского края и Еврейской автономной области / Под ред. В.И. Волкова. – Хабаровск, 2005. – 110 с.
13. Мишаева Н.П., Горубнов В.А., Алексеев А.Н. Влияние тяжелых металлов на биологию иксодовых клещей и их зараженность возбудителями природно-очаговых инфекций // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 83-86.
14. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Влияние климатических факторов на распространение клещевых инфекций на территории Кировской области // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2012. – Т. 63, № 2. – С. 48-51.
15. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 30-35.
16. Романова А.П., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е. и др. Ситуация по клещевым трансмиссивным инфекциям в Хабаровском крае в 2010-2019 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2020. – № 39. – С. 111-116.
17. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы: руководство для врачей / ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. – Омск, 2016. – 424 с.
18. Рудаков Н.В., Шпынов С.В., Пеньевская Н.А., Блох А.И. и др. Особенности эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в Российской Федерации в 2010 – 2019 гг. и прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №1. – С. 61-68.
19. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России / Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. – 232 с.
20. Транквилевский Д.В., Царенко В.А., Жуков В.И. Современное состояние эпизоотологического мониторинга за природными очагами инфекций в Российской Федерации // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2016. – № 2. – С. 19-24.
21. Чичерина Г.С., Морозова О.В., Панов В.В. и др. Сравнительный анализ зараженности голых иксодовых клещей *Ixodes pavlovskyi* и *Ixodes persulcatus* вирусом клещевого энцефалита в зоне симпатрии их ареалов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 20-26.
22. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К. и др. Первое выявление *Rickettsia heilongjiangensis* в клещах *Haemaphysalis concinna* на территории России // Здоровье населения и среда обитания. – 2003. – № 12. – С. 16-20.
23. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции в Российской Федерации: тенденции эпидемического процесса, актуальные вопросы профилактики // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – № 4. – С. 91-93.
24. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – Т.62, № 1. – С. 19-24.
25. Dantas-Torres F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect // International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife. – 2015. – №4, Vol. 3. – P. 452-461.
26. Eisen L., Lane R.S. Vectors of *Borrelia burgdorferi sensu lato* // Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control. – Oxon, UK: CABI Publishing. – 2002. – P. 91-115.
27. Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi sensu lato* spirochetes: a review // Ticks Tick Borne Dis. – 2020. – №3, Vol. 11. – P. 1877-1959.
28. Gray J.S., Dautel H., Estrada-Peña A., Kahl O., Lindgren E. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. Published online 2009 Jan 4.

Сведения об ответственном авторе:

Белкина Надежда Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других природно-очаговых инфекций отдела ПОИ ФБУН Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: hniiet-poi.labke@bk.ru

ПАРАЗИТАРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

УДК: 616.995.121:001.8(571.61/.62)"2015/2022"

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЦИСТНОГО ЭХИНОКОККОЗА В ПРИАМУРЬЕ

Ю.И. Москвина¹, А.Г. Драгомерецкая¹, С.И. Гаер¹, О.Е. Троценко¹, Т.А. Зайцева², Т.Н. Каравянская², П.В. Копылов³, И.С. Бутенко³, О.П. Курганова⁴, Е.Н. Бурдинская⁵

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск, Российская Федерация;

³Управление Роспотребнадзора по Еврейской Автономной области, г. Биробиджан, Российская Федерация;

⁴Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск, Российская Федерация;

⁵ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области» Роспотребнадзора, г. Благовещенск, Российская Федерация

Эпидемиологическая значимость эхинококкозов определяется его широким распространением, тяжёлым клиническим течением с множественными поражениями различных органов, приводящими к длительной потере трудоспособности, инвалидизации и летальным исходам. В статье представлены результаты сероэпидемиологического обследования населения Хабаровского края, Еврейской автономной и Амурской областей на наличие антител к антигенам *Echinococcus granulosus*. Полученные результаты могут свидетельствовать о несоответствии показателей регистрируемой и фактической заболеваемости населения данным гельминтозом. С учётом отсутствия специфических клинических проявлений цистного эхинококкоза на ранней стадии заболевания предложено расширить контингент лиц, подлежащих серологическому скринингу.

Ключевые слова: *Echinococcus granulosus*, цистный эхинококкоз, биогельминтоз, сероэпидемиологический мониторинг

CURRENT STATE OF CYSTIC ECHINOCOCCOSIS ISSUE IN THE AMUR REGION

Yu.I. Moskvina¹, A.G. Dragomeretskaya¹, S.I. Gaer¹, O.E. Trotsenko¹, T.A. Zaitseva², T.N. Karavyanskaya², P.V. Kopylov³, I.S. Butenko³, O.P. Kurganova⁴, E.N. Burdinskaya⁴

¹FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation;

²Rospotrebnadzor regional office in the Khabarovsk krai, Khabarovsk, Russian Federation;

³Regional Rospotrebnadzor office in the Jewish Autonomous region, Birobidzhan, Russia;

⁴Regional Rospotrebnadzor office in the Amur oblast, Blagoveshchensk, Russian Federation.

⁵FBUZ «Center of Hygiene and Epidemiology in the Amur region» of Rospotrebnadzor, Blagoveshchensk, Russian Federation

Epidemiological significance of echinococcosis is determined by its wide distribution, severe course of infection with multiple lesions of various organs that lead to long-term impairment, disability and lethal outcome. The article presents results of a seroepidemiological survey of population of the Khabarovsk krai, Jewish Autonomous and Amur Oblasts for the presence of antibodies against antigens of *Echinococcus granulosus*. Obtained results may indicate a discrepancy between recorded and actual morbidity rates of the population with this helminthiasis. Taking into account absence of specific clinical manifestations of cystic echinococcosis at early stages of the disease, it is advised to expand seroepidemiological surveillance.

Key words: *Echinococcus granulosus*, cystic echinococcosis, biogelminthiasis, seroepidemiological surveillance

Эхинококкоз цистный – биогельминтоз, вызываемый паразитированием в тканях и органах человека личиночной стадии цестоды *Echinococcus granulosus*. Эпидемиологическая значимость забо-

левания определяется его широким распространением, тяжёлым клиническим течением с множественными поражениями различных органов, приводящими к длительной потере трудоспособности, инвалидизации и летальным исходам [2, 14, 16]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, эпидемиологическая ситуация по эхинококкозам в Российской Федерации (РФ) остаётся сложной [14].

Латентный период от момента заражения до появления первых клинических симптомов может длиться от нескольких месяцев до десятилетий. Диагноз «эхинококкоз» часто устанавливается на поздних сроках при проведении профилактических осмотров, обследований по поводу интеркуррентных заболеваний, во время оперативных вмешательств [4, 8, 15, 16]. В РФ летальные исходы заболевания регистрируются ежегодно [14].

Важной составляющей эпидемиологического надзора за ларвальными гельминтозами является сероэпидемиологический мониторинг. Для проведения исследований широко используется метод иммуноферментного анализа (ИФА), который даёт положительные результаты в 90% и более случаев при локализации кисты в печени и около 60% – при эхинококкозе лёгких [3, 15, 16].

Выявление серопозитивных к *E.granulosus* лиц среди условно здорового населения позволяет установить наличие контактов населения с возбудителем, а также способствует выявлению заболевания на ранней стадии [14, 16].

Важно отметить, что обнаружение антител к *E.granulosus* в крови обследованных лиц – это единственный метод диагностики заболевания на ранней стадии – до момента, когда кисту можно обнаружить инструментальными методами [8, 16].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования стала оценка состояния естественного популяционного гуморального иммунитета населения Хабаровского края, Еврейской автономной области (ЕАО), Амурской области к возбудителю цистного эхинококкоза.

Материалы и методы

В работе были использованы материалы Управлений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Хабаровском крае, ЕАО, Амурской области за 2015-2022 гг.:

- формы Федерального государственного статистического наблюдения №№ 1,2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»;
- материалы государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения»;
- материалы, предоставленные Управлениями Роспотребнадзора субъектов ДФО по запросу ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора;
- материалы, предоставленные Управлениями Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору.

Проведён анализ научной литературы по проблеме цистного эхинококкоза.

В 2015-2022 гг. специалистами лаборатории паразитологии ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора проведено исследование сывороток крови от условно здорового населения Хабаровского края (4488 человек), ЕАО (300 человек), Амурской области (693 человека). Всего исследована 5481 сыворотка крови. От всех обследованных лиц было получено информированное согласие.

Исследование сыворотки крови для выявления иммуноглобулинов класса G к антигенам *Echinococcus granulosus* проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов «Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» в соответствии с инструкциями производителя, МУК 4.2.3533-18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней» при соблюдении режимов работы с инвазионным материалом в соответствии с требованиями СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Для обработки полученных данных с целью подтверждения их статистической значимости применяли метод расчёта стандартной ошибки выборки SE для оценки доли качественного признака в генеральной совокупности и метод доверительных интервалов для генеральной доли (относительной величины) p.

Результаты и обсуждение

Хабаровский край находится в центральной части Дальневосточного федерального округа (ДФО). На территории Хабаровского края было доказано существование очагов цистного эхинококкоза [17]. Интенсивная циркуляция возбудителя в природных очагах на территории края обусловлена большой плотностью населения основных дефинитивных и промежуточных хозяев паразита – волков (от 0,01 до 0,04 и более особей на 1000 га) и лосей (от 0,5 до 2 особей на 1000 га) [6, 7, 19].

Л.Г. Чернышовой (1996) при изучении поражённости дефинитивных и промежуточных хозяев *E.granulosus* на территории Хабаровского края была выявлена поражённость 20,8% собак, 45,2% волков и 83,4% лосей. Наиболее высокие показатели поражённости дефинитивных и промежуточных хо-

зевы были зарегистрированы в северной части края: у волков – 75,8%, у собак – 26,4% у лосей – до 90% [20].

Поражённость сельскохозяйственных животных была значительно ниже и составляла в 1959-1964 гг. у крупного рогатого скота (КРС) от 0,01% до 0,37 % и у свиней – от 1,6% до 2,9% [18].

В последние годы на территории края отмечается снижение показателей инвазированности *E.granulosus* сельскохозяйственных животных. За период 2007-2017 гг. *E.granulosus* было поражено 2 из 26324 (0,007±0,005%) исследованных туш КРС, 142 из 128038 (0,1±0,01%) исследованных туш свиней и 156 из 9172 (1,7±0,13%) исследованных туш овец и коз.

Случаи заболевания населения края регистрируются ежегодно. Летальные исходы не зафиксированы [9].

Среди административных образований Хабаровского края наибольший процент серопозитивных проб у населения был выявлен в Николаевском районе (14,6%; 95%ДИ:11,95-17,25%), расположенном в зоне средней тайги. Приоритетными отраслями экономики данного района являются золотодобывающее и лесозаготовительное производство. Профессиональная деятельность работников связана с длительным пребыванием в лесных биотопах. Это увеличивает вероятность их контакта с элементами окружающей среды, обсеменёнными онкосферами *E.granulosus* вследствие фекального загрязнения дикими дефинитивными хозяевами паразита.

Более 45% территории ЕАО занимают леса. В области широко распространена любительская охота на копытных (косуль, кабанов, изюбря). По официальным данным, число охотников превышает 5000 человек. Одним из массовых видов природопользования является сбор и переработка дикорастущих лекарственных растений. Подавляющее большинство жителей области занимается заготовкой ягод, грибов и других дикоросов для личного потребления или осуществления коммерческой деятельности. В сфере охоты, сельского и лесного хозяйства заняты более 300 индивидуальных предпринимателей и 200 организаций. Большая часть населения имеет личные подсобные хозяйства [12, 13].

По данным Л.С. Синовича (1967), инвазированность КРС в 1959-1964 гг. составляла 0,07%, свиней – 6,1% [17]. В 2007-2017 гг. *E.granulosus* было поражено 138 из 21831 (0,6±0,05%) исследованных туш КРС, 371 из 50619 (0,7±0,04%) исследованных туш свиней и 1 из 506 (0,2±0,19%) исследованных туш лошадей при локализации паразита в сердце и печени животных.

В последние годы в ЕАО продолжает расти численность волков, обитает немногим более 600 особей лося, при этом лимит их добычи составляет 19 особей в год [12, 13]. Таким образом, вероятно, роль этого вида в поддержании циркуляции возбудителя эхинококкоза на данной территории относительно невелика. При этом, на территории области регистрируется относительно высокая численность вероятных промежуточных хозяев *E.granulosus* – косули, изюбря, кабана [25].

По всей вероятности, имеет место циркуляция возбудителя на территории сельских поселений, где основными источниками инвазионного материала являются собаки, присутствующие в подавляющем большинстве домашних хозяйств, а также безнадзорные животные.

Последний случай заболевания среди населения был зарегистрирован в 2002 году. При этом инвазированность *E.granulosus* сельскохозяйственных животных свидетельствует о циркуляции возбудителя на территории ЕАО. Причиной отсутствия официально зарегистрированных случаев заболевания чистым эхинококкозом в последние годы могут быть длительность бессимптомного периода и сложность дифференциальной диагностики заболевания на ранней стадии [16, 21].

При обследовании населения ЕАО количество положительных проб составило 26,3% (95%ДИ: 23,76-28,84%). При этом максимальным показателем оказался в Биробиджанском районе 40,0% (95%ДИ: 35,1-44,9%), что свидетельствует о высокой частоте контактов населения с возбудителем и, вероятно, о значительной обсеменённости объектов окружающей среды онкосферами *E.granulosus*.

Амурская область расположена на юго-западе ДФО, часть территории области приравнена к районам Крайнего Севера. Более половины площади области занимают леса, на территории которых повсеместно распространены дикие дефинитивные и промежуточные хозяева *E.granulosus*. При этом общедоступные и организованные охотничьи угодья занимают значительную часть территории области, функционируют 16 организаций охотпользователей [5]. Однако, по данным информационного письма Управления ветеринарии и племенного животноводства Амурской области от 18.05.2018 года № 01-07/1036, в период 2007-2017 гг. инвазия *E.granulosus* диких и сельскохозяйственных животных на территории области не выявлялась. В то же время исследования, проведённые в 1962-1964 гг., выявили инвазированность у 0,85% КРС и у 2,10% свиней [17]. Отсутствие положительных находок при проведении ветеринарно-санитарной экспертизы туш сельскохозяйственных животных может быть обусловлено снижением числа исследуемых проб внутренних органов, где в подавляющем большинстве случаев и локализуются ларвоцисты *E.granulosus*. Исследование мышечной ткани животных в данном случае не информативно.

На севере Амурской области проживают представители коренных народностей Приамурья (эвены, эвенки и др.). Их традиции и быт непосредственно связаны с охотой, оленеводством, сбором

лекарственных растений и других дикоросов на территории лесного фонда, что может являться предпосылками для распространения заболевания среди населения [5].

В 1980-1981 гг. с использованием реакции латекс-агглютинации было проведено обследование 213 жителей Селемджинского и Тындинского районов Амурской области. Антитела к антигенам *E.granulosus* были выявлены у 7 (3,2±1,20%) обследованных [11].

За период 2012-2017 гг. было зарегистрировано 4 случая эхинококкоза (3 случая в г. Благовещенске и 1 случай в г. Свободном). В 2018-2020 гг. случаи эхинококкоза не зарегистрированы. В 2021 и 2022 годах зарегистрированы по 1 случаю заболевания [10].

В Амурской области количество положительных проб среди населения составило 5,1% (95%ДИ: 4,27-5,93%). Максимальные показатели были зарегистрированы на севере Амурской области – в Зейском районе (6,8%; 95%ДИ: 5,48-8,12%). Следует отметить, что при территориальном распределении показателей был исключён Константиновский район Амурской области, ввиду малого числа обследованных лиц.

Результаты, полученные в Хабаровском крае, ЕАО и Амурской области в ходе данного наблюдения, могут свидетельствовать о несоответствии показателей регистрируемой и фактической заболеваемости населения данным гельминтозом. На исследуемых территориях заболеваемость цистным эхинококкозом регистрируется спорадически. Возможными причинами такого несоответствия могут быть сложность дифференциальной диагностики заболевания на ранней стадии ввиду отсутствия специфических клинических симптомов, низкая доступность медицинского обслуживания для жителей отдаленных сёл, а также неполная передача сведений о больных, получавших оперативное лечение по поводу эхинококкоза медицинскими организациями в территориальные органы Роспотребнадзора.

Необходимо отметить, что при проведении серологических исследований нельзя исключить возможность регистрации ложноположительных результатов ИФА. Это может быть обусловлено присутствием в крови обследуемых сходных по структуре антител при острой фазе соматических, инфекционных заболеваний, а также при других паразитозах (описторхоз, фасциолез, цистицеркоз) [1, 16].

Лица, у которых были выявлены антитела к антигенам возбудителя эхинококкоза, должны быть поставлены на диспансерный учёт и направлены на дополнительное обследование для подтверждения диагноза «эхинококкоз». Серопозитивные лица подлежат динамическому наблюдению до подтверждения диагноза, либо до получения отрицательных результатов серологической диагностики [3, 8, 16].

Заключение

На обследованных территориях Дальневосточного федерального округа регистрируется спорадическая заболеваемость цистным эхинококкозом. Анализ данных научной литературы показал, что в разные годы на исследуемых территориях инвазия *E.granulosus* выявлялась у диких или сельскохозяйственных животных. В то же время, при низких показателях регистрируемой заболеваемости населения, на территории данных субъектов инвазия *E.granulosus* выявляется у диких и домашних животных. Показатели выявляемости специфических иммуноглобулинов класса G к антигенам возбудителя у обследованного населения составили от 5,1% (95%ДИ: 4,27-5,93) в Амурской области до 26,3% (95%ДИ: 21,4-31,3%) в ЕАО.

Сложившаяся ситуация, вероятно, свидетельствует об отсутствии настороженности медицинских работников в отношении цистного эхинококкоза и недостаточном объёме плановых обследований контингентов групп риска. Поэтому особое внимание необходимо уделять систематическому проведению санитарно-гигиенического воспитания среди людей, имеющих в индивидуальных хозяйствах собак, мелкий и крупный рогатый скот, а также среди членов их семей. Целесообразно проводить разъяснительную работу и среди охотопользователей по вопросам профилактики эхинококкоза, необходимости своевременного обследования охотников и охотничьих животных.

Литература

1. Бебенина Л.А., Драгомерецкая А.Г., Твердохлебова Т.И. и др. Сероэпидемиологические аспекты ларвальных гельминтозов на Юге и Дальнем Востоке России // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2020. – № 39. – С. 136-147.
2. Доронин-Доргелинский Е.А., Сивкова Т.Н. Организация профилактики и борьбы с цистным эхинококкозом на территории Российской Федерации // Вестник Воронежского аграрного университета. – 2017. – № 3. – С. 67-74.
3. Ермакова Л.А., Твердохлебова Т.И., Пшеничная Н.Ю. Диагностическая значимость иммуноферментного анализа при ларвальных гельминтозах (трихинеллёз, эхинококкоз, токсокароз) // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – Т. 44. – № 3. – С. 59-63.
4. Ермакова Л.А., Твердохлебова Т.И., Нагорный С.А. Анализ заболеваемости человека ларвальными гельминтозами (эхинококкоз, токсокароз, дирофиляриоз) в Российской Федерации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 92. – №1. – С. 43-46.

5. Информационно-аналитическое агентство «Восток России» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.eastrussia.ru/news/na-30-uvlichilas-v-eao-za-posledniy-god-populyatsiya-volkov-nakhishchnikov-obyavlena-okhota> (дата обращения 06.06.2021).
6. Кикоть В.И., Трускова Г.М. Серологическое обследование населения на эхинококкозы в районах проживания народностей Севера // Респ. сб. научных трудов «Гельминтозы человека». – Л., 1983. – С. 47-49.
7. Медико-экологический атлас Хабаровского края и Еврейской автономной области: Атлас / отв. ред. Н.И. Дакус, В.И. Волков / Хабаровск: 488 Военно-картографическая фабрика, 2005. – 112 с.
8. Москвина Ю.И., Гаер С.И., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е. Результаты серозидемиологического мониторинга и паразитологического обследования населения Хабаровска и Хабаровского края в 2020-2022 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2023. – № 44. – С. 76-84.
9. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Хабаровском крае в 2022 году»: Государственный доклад. – Хабаровск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Хабаровскому краю, 2023. – 84 с.
10. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» по Амурской области: Государственный доклад. – Благовещенск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области, 2023. – 148 с.
11. Официальный портал Управления по охране, контролю и регулированию использования объектов животного мира и среды их обитания Амурской области // URL: <http://www.amurohota.ru/> (дата обращения 23.04.2021).
12. Официальный портал органов государственной власти Еврейской автономной области // URL: http://www.eao.ru/archive/ekonomika/geografiya/prirodopolzovanie/?sphrase_id=27982 (дата обращения 03.06.2021).
13. Пензин И.Д. Энциклопедия Хабаровского края и Еврейской автономной области // Хабаровск: Приамурское географическое общество, 1995. – 352 с.
14. Письмо Роспотребнадзора. О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации: №01/7782-16-27: [принят Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 20.06.2016 г.]. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/> (дата обращения: 12.07.2021).
15. Полетаева О.Г., Старкова Т.В., Коврова Е.А., Красовская Н.Н. Оптимизация серологической диагностики эхинококкоза цистного (однокамерного) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2010. – № 2. – С. 14-16.
16. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. и др. Паразитарные болезни человека (протозозы и гельминтозы). – 3-е изд., испр. и доп. – СПб: Фолиант, 2016. – 640 с.
17. Синович Л.И. Особенности краевой гельминтологии советского Дальнего Востока: Дисс. на соиск. учён. степени канд. мед. наук. – Хабаровск, 1967. – 438 с.
18. Тришин М.В., Корнеев А.Г., Сергевнин В.И., Соловых В.В. Роль мелкого рогатого скота индивидуальных хозяйств в поддержании эпидемического процесса эхинококкоза // Известия Оренбургского гос. аграрного университета. – 2012. – № 2. – С. 130-132.
19. Тришин М.В., Корнеев А.Г., Соловых В.В. и др. Эхинококкоз. Комплексная эпизоотолого-эпидемиологическая проблема // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 298, №1. – С. 36-40.
20. Чернышова Л.Г., Кикоть В.И., Трускова Г.М. Особенности эпидемиологии эхинококкоза в Дальневосточном регионе и влияние антропогенных факторов на эпидемический процесс // В сб.: Эпидемиологический надзор за эхинококкозами. – М., 1989. – С.148-154.
21. Яроцкий Л.С. Эпидемиолого-эпизоотологические особенности эхинококкозов и методологические основы эпидемиологического надзора за ними // Эхинококкозы: методы исследований, лечения, профилактики. – М., 1990. – С. 5-14.

Сведения об ответственном авторе:

Москвина Юлия Ивановна – младший научный сотрудник лаборатории паразитологии ФБУН Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии,
e-mail: Laboratoriya.parazitologii.27@bk.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.411-089.87: 616.988.55-07

СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ СЕЛЕЗЁНКИ У ПАЦИЕНТА С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

В.И. Старостина¹, Л.И. Валишина², Л.М. Мухаметдинова², А.Н. Бурганова¹, Л.Р. Ахтарова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа

Одним из редких осложнений инфекционного мононуклеоза является разрыв селезёнки. В статье представлены краткий литературный обзор и анализ клинического случая разрыва селезёнки у пациента с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр. У пациента наблюдались характерные для инфекционного мононуклеоза клинические и лабораторные параметры: лихорадка, тонзиллит, нарушение носового дыхания, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, лимфоцитоз. Диагноз был подтвержден серологически. У пациента возникла интенсивная боль в животе, состояние шока, а через некоторое время появились напряжение мышц передней брюшной стенки и положительный симптом Щеткина-Блюмберга. В общем анализе крови снизилось количество эритроцитов и уровень гемоглобина. При ревизии органов брюшной полости выявлен двухмоментный разрыв увеличенной селезёнки с гематомой в полости разрыва и активным кровотечением, а также декапсуляция нижнего полюса. Выполнены спленэктомия и аутотрансплантация селезеночной ткани в область ложа селезёнки.

Ключевые слова: спонтанный разрыв селезёнки, инфекционный мононуклеоз

SPONTANEOUS RUPTURE OF THE SPLEEN IN A PATIENT WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY THE EPSTEIN-BARR VIRUS

V.I. Starostina¹, L.I. Valishina², L.M. Mukhametdinova², A.N. Burganova¹, L.R. Akhtarova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Clinical Infectious Diseases Hospital of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

One of the rare complications of infectious mononucleosis is a rupture of the spleen. The article presents a brief literature review and analysis of a clinical case of a ruptured spleen in a patient with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus. The patient had clinical and laboratory parameters characteristic of infectious mononucleosis: fever, tonsillitis, nasal breathing disorders, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, leukocytosis, lymphocytosis. The diagnosis was confirmed serologically. This patient developed intense abdominal pain, a state of shock, and after a while there was tension of the muscles of the anterior abdominal wall and a positive symptom of Shchetkin-Blumberg. In the general blood test, the number of red blood cells and the level of hemoglobin decreased. The revision of the abdominal organs revealed a two-stage rupture of the enlarged spleen with a hematoma in the rupture cavity and active bleeding, as well as decapsulation of the lower pole. Splenectomy and autotransplantation of splenic tissue in the area of the spleen bed were performed.

Key words: spontaneous rupture of the spleen, infectious mononucleosis

Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр (ИМ-ВЭБ), характеризуется развитием лихорадки, интоксикации, генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, воспалительных изменений в области глоточного кольца Пирогова-Вальдейера. Возможным проявлением заболевания является пятнистая или пятнисто-папулезная экзантема. Появление сыпи провоцирует применение аминопенициллинов. При тяжелом течении заболевания возможно развитие синдрома желтухи. Для ИМ-ВЭБ характерны лейкоцитоз, лимфоцитоз, обнаружение атипичных мононуклеаров в общем анализе крови (ОАК), повышение трансаминаз, а иногда и билирубина, при

биохимическом исследовании крови, увеличение размеров печени, селезенки и мезентериальных лимфоузлов по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости [4,7,8,15,16]. ИМ-ВЭБ протекает в первичной и реактивационной формах [3,6,19].

Осложнения при ИМ-ВЭБ встречаются нечасто. К ним относят разрыв селезенки, обструкцию верхних дыхательных путей (по причине развития вторичного эпиглоттита, инфильтрации В-лимфоцитами, воспаления и отека лимфоидной ткани носоглоточной и небной миндалин), аутоиммунную гемолитическую анемию, аплазию эритроидного ростка костного мозга, глубокую нейтропению, панцитопению, гемофагоцитарный синдром, тромбоцитопеническую пурпуру, менингит, мозжечковую атаксию, поражение лицевого нерва с развитием паралича Белла, синдром Гийена-Барре, поперечный миелит, миокардит, перикардит, пневмонию, интерстициальный нефрит и васкулит [4,5,7,15].

Спонтанный разрыв селезенки является редким осложнением ИМ-ВЭБ. Это осложнение развивается на 2–3 неделе болезни у 0,1–0,5 % пациентов [4,10,13].

Селезенка состоит из красной и белой пульпы, ретикулоэндотелиальной и соединительной ткани. Её наружная поверхность покрыта капсулой, от которой внутрь органа отходят трабекулы. В капсуле и трабекулах присутствуют гладкие мышечные клетки, при сокращении которых кровь, депонированная в селезенке, выбрасывается в общий кровоток. Масса селезенки взрослого человека в норме составляет 140-150 граммов, длина – в среднем 10-12 см, ширина – 6-8 см [1,2,11]. Белая пульпа представлена лимфатическими фолликулами, состоящими из Т- и В-лимфоцитов и окутывающими мелкие артерии и артериолы. Красная пульпа представляет собой синусоидные сосуды, между которыми расположены тяжи Бильрота (петли соединительной ткани), в которых находятся форменные элементы крови, макрофаги, плазматические клетки, секретирующие антитела.

В ворота селезенки входит селезеночная артерия, которая разветвляется на трабекулярные артерии. От них отходят пульпарные артерии, которые открываются в венозные синусы, в которых кровь процеживается через фенестры эндотелия. При этом нормальные, гибкие эритроциты, гранулоциты, тромбоциты поступают в системный кровоток, а ригидные и поврежденные остаются в просвете синусов и подвергаются фагоцитозу. В результате расщепления гемоглобина поглощённых макрофагами эритроцитов образуются и выделяются в кровоток билирубин и трансферрин, насыщенный железом [1,11]. В селезенке вырабатываются опсоины (тафцин, С-реактивный протеин, липополисахаридсвязывающий протеин, компоненты комплемента). После опсонизации микроорганизмы поглощаются макрофагами ретикулоэндотелиальной ткани [1,2,18]. Эндотелиальные клетки синусоидов и макрофаги селезенки имеют рецепторы к маннозе, которая входит в состав клеточной стенки инкапсулированных бактерий, что дает возможность задерживать и фагоцитировать такие микроорганизмы без опсонизации [17,18].

Развитие разрыва селезенки при ИМ связано с выраженной гиперплазией и инфильтрацией красной пульпы, истончением трабекул и капсулы органа. Такое осложнение у пациента может быть вызвано травмой или спровоцировано рвотой, кашлем, актом дефекации или поворотом в постели [7,14].

Различают одномоментный и двухмоментный разрывы селезенки. При развитии одномоментного разрыва селезенки капсула и паренхима разрываются одновременно, при двухмоментном разрыве изначально повреждение возникает в паренхиме, а капсула разрывается спустя определенный промежуток времени [2,11].

Клинические проявления разрыва селезенки включают картину шока, остро нарастающего внутреннего кровотечения и симптомы раздражения брюшины. Вскоре после разрыва селезенки наблюдается кратковременная потеря сознания, в половине случаев возникающая повторно. Шоковое состояние при разрыве селезенки в первое время является доминирующим клиническим проявлением и отодвигает на задний план остальные симптомы. В некоторых случаях по причине того, что рефлекс подавлен, живот может быть мягким и безболезненным (наблюдение Финкельштейна). Существует мнение, что степень повреждения селезенки не оказывает значительного влияния на силу проявления шока. Степень выраженности шока в большей мере зависит от раздражения периферических нервов при разрыве селезенки [12]. Как правило, рано появляется симптом раздражения брюшины Щеткина - Блюмберга. В ряде случаев имеется сильное кровотечение, быстро нарастает потеря крови и развивается коллапс, а далее геморрагический шок, который в течение короткого времени может привести к гибели пациента [2,9,11,12,13].

Вздутие живота при разрыве селезенки в первые часы отсутствует (симптом Гейнека). Имеет место напряжение мышц передней брюшной стенки, сокращается кремалестер, мошонка подтягивается вверх (симптом Тренделенбурга). При наличии глубокого шока или коллапса по причине потери крови напряжение мышц отсутствует, но по мере того, как больной выходит из состояния шока, характерная симптоматика нарастает [12].

Значимыми диагностическими симптомами являются локализация боли в левом подреберье и напряжение мышц этой области, а также иррадиация боли в левое плечо и симптом Кеог (боль в области левого надплечья и левого плечевого сустава) [9,12,13].

Притупление перкуторного звука по причине излившейся крови наблюдается часто, но не всегда. В ряде случаев кровь стекает в малый таз, в значительном количестве находится между петлями кишечника или же в большом количестве изливается в сальниковую сумку и перкуторно не определяется. Значительно реже образуются большие гематомы, дающие ясно выраженную тупость в левом подреберье [12].

При скоплении крови в поддиафрагмальном пространстве наблюдают симптом Розанова («ваньки-встаньки»), когда пациент принимает вынужденное полусидячее положение вследствие массивного раздражения нервных рецепторов диафрагмальной брюшины, так как наблюдается усиление боли в горизонтальном положении [11].

Следует проводить дифференциальную диагностику разрыва селезенки с перфоративным аппендицитом, перфоративной язвой желудка, внутренним кровотечением иной этиологии [9,11,12]. В случае обоснованного предположения о разрыве селезенки ситуацию можно уточнить при помощи проведения УЗИ органов брюшной полости, компьютерной томографии (КТ) и лапароскопии [9,11].

Клинический случай

Пациент в возрасте 17 лет поступил в приемный покой 19.04.23 в 22 часа 15 минут с жалобами на повышение температуры тела до 39,8 °С, головокружение, боль в животе, увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, боль в горле, сухость во рту, уменьшение количества мочи, отказ от еды и питья, обильный жидкий стул без патологических примесей 4 раза, вздутие живота, однократную обильную рвоту пищей, снижение артериального давления (АД) до 70/40 мм рт. ст., головную боль, сухой кашель, заложенность носа, носовой оттенок голоса.

Анамнез заболевания. Пациент заболел остро 04.04. В это время наблюдались повышение температуры тела до 38,4 °С, увеличение подчелюстных лимфоузлов, кашель. С 05.04 по 09.04 симптоматика оставалась прежней. Пациент не обращался за медицинской помощью, принимал азитромицин. 10.04 лихорадил до 39 °С, появилась боль в горле при глотании, увеличились в размерах подчелюстные и шейные лимфоузлы. Обратился к терапевту, принимал парацетамол, ибупрофен, левофлоксацин в течение 3 дней. С 11.04 по 14.04 наблюдались: повышение температуры тела до 38-39 °С, боль в горле при глотании, заложенность носа, увеличение подчелюстных лимфоузлов, кашель, лейкоцитоз до $15,7 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитоз (лейкоформула: базофилы 1 %, гранулоциты 22 %, лимфоциты 65 %, моноциты 12 %), ускорение СОЭ до 31 мм/ч, небольшая тромбоцитопения ($179 \times 10^9/\text{л}$), повышение активности АСТ до 95,9 и АЛТ до 122,3 Ед/л. Определялись нормальные показатели количества эритроцитов ($5,18 \times 10^{12}/\text{л}$) и уровня гемоглобина (148 г/л). Симптоматика сохранялась, и пациент обратился в частную клинику к оториноларингологу, после чего применял цефтриаксон, септолете, гексорал, супрастин, нурофен, изопренозин. С 15.04 по 17.04 определялась та же симптоматика. 17.04 наблюдались однократная рвота и вздутие живота. 18.04 лихорадил до 39 °С, сохранялись боль в горле при глотании, лимфоаденопатия, затруднение носового дыхания, наблюдались обильный жидкий стул 4 раза, кашель, обильная рвота 1 раз, отказ от еды и питья, боль в животе, вздутие живота. 19.04 температура тела составляла 39,8 °С, беспокоили головокружение, головная боль, боль в животе, сухость во рту, снижение диуреза, отказ от еды и питья, обильный жидкий стул 4 раза, вздутие живота, рвота 1 раз, снижение АД до 70/40 мм рт.ст. Мать вызвала бригаду скорой помощи. Были применены раствор Рингера 200 мл и ацесоль 200 мл внутривенно капельно, дексаметазон внутривенно струйно. Пациент был экстренно доставлен в клинику, осмотрен в машине, госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Эпидемиологический анамнез. В семье четыре человека, остальные члены семьи здоровы. Пациент контактирует со сверстниками в колледже. До заболевания отмечает переохлаждение. До появления диареи и боли в животе ел суп куриный и бананы. Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные вирусные инфекции, новую коронавирусную инфекцию, из хронических заболеваний - хронический тонзиллит, варикоцеле слева 2 степени. Травмы и операции отрицает. Аллергологический анамнез: появление сыпи после применения амоксиклава несколько лет назад. Привит по национальному календарю.

Объективные данные. Пациент осматривается в приемном покое на 20 день болезни. Температура тела 37,7 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) 113 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) 28 в минуту, сатурация 93 %, АД – 80/50 мм рт.ст. Рост пациента 185 см, вес 60 кг. Состояние тяжелое. Сознание: умеренное оглушение, 14 баллов по шкале Глазго. Телосложение правильное. Кожные покровы бледные, сухие, теплые. Экзантемы, акроцианоза, мраморности кожи, периферических отеков, отека подкожной клетчатки шеи нет. Склеры не инъецированы, физиологической окраски. Дужки и миндалины ярко гиперемированы. Небные миндалины увеличены до 2 степени, налет в лакунах и на поверхности миндалин гнойный, обильный, легко снимается шпателем. Подчелюстные, шейные, затылочные и подмышечные лимфоузлы увеличены, размерами 2,5 x 2,5 см. Язык обложен белым налетом. Носовое дыхание затруднено, катаральные явления не выражены. В легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Пульс нитевидный. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации мягкий, вздут, болезненный во

всех отделах. Печень выступает из-под реберной дуги на 5 см, край безболезненный. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, моча светло-желтого цвета. Стул на момент осмотра не было, дома был жидкий стул коричневого цвета без примесей 4 раза. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Тест на антиген Covid-19 методом ИХА отрицателен. Выставлен предварительный диагноз «Острый гастроэнтерит, тяжелое течение» и осложнение «Инфекционно-токсический шок 1 степени». Указан сопутствующий диагноз: «Инфекционный мононуклеоз, тяжелое течение». Проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, применялись цефоперазон + сульбактам, дексаметазон, парацетамол, диосмектит, дротаверин, омепразол.

В 23 часа пациент осматривается дежурным врачом и дежурным реаниматологом в связи с жалобами на головокружение, интенсивную боль по всему животу, вздутие живота, рвоту 1 раз, сухость во рту. Объективно: температура тела 37,7 °С, ЧСС 124 в минуту, ЧДД 26 в минуту, сатурация 93-95 %, АД 80/50 – 97/63 мм рт.ст. Состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, сухие, теплые. Живот при поверхностной пальпации напряжен, болезненный во всех отделах, но преимущественно в области гипогастрия и подвздошных областях, симптом Щеткина-Блюмберга положительный. Стул в отделении 1 раз, кашицеобразный, без патологических примесей. Количество лейкоцитов 13,97 x 10⁹/л, АСТ 180 Ед/л, АЛТ 126 Ед/л.

Пациент осматривается хирургом. Определяются следующие параметры: температура тела 37,7 °С, ЧСС 122 в минуту, ЧДД 26 в минуту, сатурация 93-94 %, АД 95/63 мм рт.ст. Состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, сухие, теплые. Живот при поверхностной пальпации напряжен, болезненный во всех отделах, особенно в подвздошных областях и нижних отделах. Симптомы Щеткина-Блюмберга и Воскресенского положительны. Перистальтические шумы выслушиваются. Мочеиспускание свободное, моча светло-желтого цвета. Стул в отделении 1 раз, кашицеобразный, без патологических примесей. Выставляется предварительный диагноз: «Острый аппендицит? Перитонит?».

Пациент в экстренном порядке переводится в отделение гнойной хирургии, где он осматривается 20.04 в 00:36. Проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости. В подпеченочном пространстве обнаруживается свободная жидкость объемом 100 мл. Выявляются гепатомегалия и увеличение мезентериальных лимфатических узлов. Желчный пузырь сокращен, поджелудочная железа не увеличена, селезенка не визуализируется. В ОАК количество лейкоцитов 13,8 x 10⁹/л, эритроциты 3,64 x 10¹²/л, гемоглобин 106 г/л, тромбоциты 185 x 10⁹/л, лейкоформула: гранулоциты 63 %, лимфоциты 28 %, моноциты 9 %; в биохимическом анализе крови АЛТ 129 и АСТ 134 Е/л, общий белок 54 г/л, СРБ 14,5 мг/л, глюкоза 10,9 ммоль/л, билирубин, мочевины, креатинин, калий, амилаза – в норме; в общем анализе мочи – слабовыраженная протеинурия (0,1 г/л), глюкоза 5,5 ммоль/л, остальные показатели в норме. На электрокардиограмме синусовая тахикардия с ЧСС 120 в минуту. В коагулограмме наблюдается умеренное удлинение АЧТВ до 38,5 с. Лактат плазмы крови 3,07 ммоль/л.

Под общим обезболиванием проводится диагностическая лапароскопия. В брюшной полости во всех отделах обнаруживается темная кровь со сгустками объемом более 2 л. Производится конверсия на верхнесрединную лапаротомию. В брюшной полости, больше в левой половине, около 2,5 л крови со сгустками (до 500 мл). При ревизии органов брюшной полости определяются разрывы в нижней трети увеличенной до 15 x 15 см селезенки по передней поверхности размерами 2 x 2 см и 1 x 1 см с гематомой в полости разрыва и активным кровотоком, а также декапсуляция нижнего полюса. Производится спленэктомия. Выявляется увеличение размеров печени. Брюшная полость санитруется 3 л водного раствора хлоргексидина до чистых вод. Выполняется аутоотрансплантация селезеночной ткани в области ложа селезенки (3 участка 1x1x1 см). Малый таз и левое поддиафрагмальное пространство, левый боковой канал дренируются активными дренажами. Выставляется основной диагноз: «Спонтанный двухмоментный разрыв селезенки». Указаны осложнения: гемоперитонеум, травматико-геморрагический шок 2 степени, постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести. Назначены инфузионная терапия, антибактериальные (цефтриаксон) и обезболивающие (трамадол, кетопрофен) препараты.

При помощи ИФА 20.04 в крови обнаруживаются Ig M к капсидному антигену ВЭБ (коэффициент позитивности (КП) 10,2) и Ig G к раннему антигену ВЭБ (КП 1,8); индекс авидности Ig G к капсидному антигену составил 35 %; Ig G к ядерному антигену ВЭБ не выявлены. Антитела классов M и G к цитомегаловирусу не обнаружены. В образцах фекалий выявлен антиген норовируса при помощи ИФА. Диагноз уточнен. Основной диагноз: «Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр, тяжелая форма, осложненное течение». Осложнения основного диагноза: «Спонтанный двухмоментный разрыв селезенки. Гемоперитонеум. Травматико-геморрагический шок 2 степени. Постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести». Сопутствующие диагнозы: «Норовирусный гастроэнтерит, средней степени тяжести».

22.04 регистрируются минимальные показатели эритроцитов (3 x 10¹²/л) и гемоглобина (88 г/л). 24.04 пациент переводится из ОРИТ в хирургическое отделение с улучшением. Не лихорадит. Гемодинамика стабильная. Живот умеренно болезненный в области послеоперационной раны и дренажа. Стул оформленный, регулярный. Повязки сухие, чистые. Послеоперационная рана заживает

первичным натяжением. По дренажу серозно-геморрагическое отделяемое в умеренном количестве. В ОАК количество лейкоцитов $12,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,09 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 93 г/л, тромбоциты $564 \times 10^9/\text{л}$, лейкоформула: гранулоциты 58 %, лимфоциты 30 %, моноциты 12 %; в биохимическом анализе крови АЛТ 85 и АСТ 45 Ед/л, общий белок 50 г/л, СРБ – 11,8 мг/л, глюкоза, билирубин, мочевины, креатинин, калий, амилаза – в норме. Лактат 2,4 ммоль/л. По данным УЗИ небольшое количество жидкости в брюшной полости в области ложа селезенки и в подпеченочном пространстве, в левой половине брюшной полости петли кишечника расширены до 31 мм, перистальтика маятникообразная. Заключение: свободная жидкость в брюшной полости, синдром кишечной недостаточности II стадии.

27.04 состояние ухудшилось. Появились жалобы на повышение температуры тела до 39°C , боль в животе. Гемодинамика стабильная. Живот не вздут, болезненный, в большей степени в области послеоперационной раны и дренажа, выявлен симптом Щеткина-Блюмберга. Стула не было, дизурии нет. Аускультативно перистальтика вялая. Послеоперационная рана заживает первичным натяжением, без признаков острого воспаления. По дренажу серозно-геморрагическое отделяемое в умеренном количестве. При помощи УЗИ определяются гематома в ложе селезенки в стадии организации размерами 60 x 23 мм, расширенные до 25 мм петли тонкой кишки с внутренним жидкостным компонентом в брюшной полости и малом тазу, петли толстой кишки, расширенные до 50 мм, с внутренним жидкостным компонентом в правом боковом канале. Перистальтика вялая. Между петлями кишечника незначительное скопление свободной жидкости. Выявлен лейкоцитоз до $19 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоформулы влево. Усилена антибактериальная терапия (цефтриаксон + метронидазол + левофлоксацин).

Принимается решение об оперативном вмешательстве. Под общим обезболиванием проводятся лечебно-диагностическая лапароскопия, ревизия, санация брюшной полости. Брюшина умеренно гиперемирована. Тонкий кишечник вздут до 4,0 см, перистальтика вялая. Печень коричневого цвета, поверхность гладкая. Желчный пузырь не напряжен, светло-голубого цвета. Селезенка удалена ранее. В брюшной полости до 300 мл серозно-геморрагического выпота. Выполняется санация брюшной полости 0,03% раствором хлоргексидина до 1 л с аспирацией отсосом. Ранее установленный дренаж малого таза удаляется по причине нарушения функционирования. В малый таз и подпеченочное пространство устанавливаются двухпросветные дренажи через мезогастральные доступы. Диагноз после оперативного вмешательства: состояние после спленэктомии, разлитой серозно-геморрагический перитонит.

Далее состояние пациента улучшалось. 5.05.23 в ОАК количество лейкоцитов $9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,43 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 94 г/л. Пациент выписан 7.05.23 в удовлетворительном состоянии.

Заключение. У пациента наблюдаются характерные клинические и лабораторные проявления ИМ: лихорадка, интоксикация, тонзиллит, нарушение носового дыхания, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, лимфоцитоз, повышение АЛТ и АСТ. Определяются Ig M к капсидному антигену ВЭБ (КП 10,2), Ig G к раннему антигену вируса и низкий индекс авидности Ig G к капсидному антигену; отсутствуют Ig G к ядерному антигену ВЭБ. Такая серологическая картина свидетельствует о первичной инфекции.

ИМ-ВЭБ осложняется разрывом селезенки на 3 неделе болезни, что является характерным для данного заболевания. В этой ситуации разрыв селезенки сопровождается развитием шока, клиника этого состояния выступает на первый план. С шокowymi параметрами пациент поступает в РКИБ. У пациента имеет место интенсивная боль во всех отделах живота, которая нарастает в динамике. Тяжесть и ноющая боль в правом подреберье обусловлены гепатомегалией и растяжением капсулы печени. Тяжесть и боль в левом подреберье сначала связаны со спленомегалией и растяжением капсулы селезенки, а в последующем боль обусловлена развитием разрыва селезенки. На клиническую картину оказывает влияние наличие норовирусного гастроэнтерита, характеризующегося развитием диарейного синдрома, боли в эпигастрии и в околопупочной области, вздутия живота. Меньше, чем через час, после поступления в стационар более выраженными становятся боль в животе, головокружение и тахикардия. Появляются мышечное напряжение и положительный симптом Щеткина-Блюмберга в нижних отделах живота. Почти через 2 часа определяются выраженные лабораторные признаки кровопотери: значительное понижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина в крови. Во время лапароскопии обнаруживается гемоперитонеум, во время лапаротомии – разрыв селезенки. Выполняется спленэктомия.

Разрыв селезенки является одним из редких осложнений ИМ-ВЭБ. Течение и особенности развития симптоматики могут отличаться по времени развития, интенсивности и набору симптомов. Наибольшее значение для диагностики имеет сочетание клиники шока, кровопотери и симптома Щеткина-Блюмберга, а некоторые другие выше перечисленные симптомы (Финкельштейна, Гейнека, Тренделенбурга, Кеһг, Розанова, перкуторные симптомы) позволяют уточнить ситуацию и обосновать предположение о разрыве селезенки.

При появлении интенсивной боли в животе при ИМ на 2-3 неделе заболевания необходимо проведение УЗИ ОБП, а при необходимости КТ и/или лапароскопии с целью уточнения ситуации в

отношении разрыва селезенки, который может сопровождаться угрожающими жизни событиями, такими как кровотечение и шоковое состояние.

Литература

1. Барта И. Селезенка: анатомия, физиология, патология и клиника. Будапешт. – 1976. – С. 264.
2. Григорьев Е. Г., Апарцин К. А., Белых Г. К. Хирургия повреждений селезенки. Иркут. гос. мед. ун-т, Ин-т хирургии Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. Иркутск ИГМУ. – 1996. – С. 126.
3. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 37-44. doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
4. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – С. 833-841.
5. Инфекционный мононуклеоз у взрослых. Клинические рекомендации. – 2014. – С. 74.
6. Куликова М. М., Т. В. Соломай, Т.А. Семенов. Клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей (систематический обзор и метаанализ) // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 49-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-49-55
7. Поляков В.Е., Лялина В.Н., Воробьева М.Л. и др. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 6. – С. 50–55.
8. Попкова М.И., О.В. Уткин, Е.А. Соболева и др. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр 1-го типа, у госпитализированных детей // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, №1. – С. 36-47. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-36-47
9. Смоляр А.Н. Закрытая травма живота. Повреждения селезенки (лекция, часть 2) // Хирургия. – 2016, - № 2. – С. 4-10. doi: 10.17116/hirurgia201624-10
- 10.Тимченко О.Л., Огиенко О.Л., Марьяновская Т.В. Спонтанный разрыв селезенки при инфекционном мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна-Барр // Ифекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 74-77.
- 11.Хирургические болезни. Под редакцией Н.Н. Крылова. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – Т. 2. – С. 50-73.
- 12.Шалагин М.М. О разрывах малярийной селезенки // Казанский медицинский журнал. - 1937. – Т. 33, № 8. – С. 976-988.
- 13.Baker C.R., Kona S. Spontaneous splenic rupture in a patient with infectious mononucleosis // BMJ Case Rep. – 2019. – Vol. 12, № 9. – e230259. doi: 10.1136/bcr-2019-230259
- 14.Chapman A., Watkin R., Ellis C., et al. Боль в животе при остром инфекционном мононуклеозе // Медицина критических состояний. – 2004. – № 4. – С. 48–50.
- 15.Dunmire S. K., Hogquist K. A., Balfour H. H. Infectious mononucleosis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2015. – Vol. 390 – P. 211–240. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9
- 16.Grotto I., Mimouni D., Huerta M., Mimouni M., et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults // Epidemiol. Infect. – 2003 – Vol. 131 – P. 683–689. doi: 10.1017/s0950268803008550
- 17.Linehan S.A., Martinez-Pomares L., Stahl P.D., Gordon S. Mannose receptor and its putative ligands in normal murine lymphoid and nonlymphoid organs: In situ expression of mannose receptor by selected macrophages, endothelial cells, perivascular microglia and mesangial cells, but not dendritic cells // J. Exp. Med. – 1999. – № 189. – P. 1961-1972.
- 18.Lockwood C.M. Immunological functions of the spleen // Clinical Haematology. – 1983. – № 12. – P. 449-465.
- 19.Yang Y., Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92, № 12. – P. 3709-3716. doi: 10.1002/jmv.26202

Сведения об ответственном авторе: Старостина Валерия Игоревна – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, инд. 450008; v.i.starostina@yandex.ru; 89867002057.

ОБЗОРЫ

УДК: 616.832.21-002+616.98:578.835.1Enterovirus(048)

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОМИЕЛИТА И ЭНТЕРОВИРУСНОЙ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИИ НА НАЦИОНАЛЬНОМ И ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ

О.Е. Троценко, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Цель данного обзора заключается в обобщении литературных сведений и данных собственных наблюдений по вопросам этиологии, эпидемиологии и профилактики полиомиелита и энтеровирусной (неполио) инфекции. На сегодняшний день наиболее хорошо охарактеризованы история борьбы с таким опасным заболеванием, как полиомиелит, включая масштабную его вакцинопрофилактику и сертификацию регионов мира на предмет ликвидации циркуляции диких полиовирусов. Перспектива более глубокого изучения других неполиомиелитных энтеровирусов открылась именно в постсертификационный период, и надзор за энтеровирусными (неполио) инфекциями стал неотъемлемой частью надзора за полиомиелитом. В последние годы широко используются молекулярно-генетические методы исследования, позволяющие выявлять широкое разнообразие как полиовирусов, включая дикие и вакцинно-ассоциированные их штаммы, так и неполиомиелитных энтеровирусов, особенно имеющих высокий эпидемический потенциал распространения среди населения всего мира. Примечательно, что такое генетическое разнообразие возбудителей может найти применение в прогнозировании эпидемической ситуации, особенно связанной с риском трансграничного завоза указанных возбудителей.

Ключевые слова: полиомиелит, энтеровирусная (неполио) инфекция, эпидемический процесс, импортиация полиовирусов

CURRENT ASPECTS OF ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF POLIOMYELITIS AND ENTEROVIRUS (NON-POLIO) INFECTION OF NATIONAL AND GLOBAL LEVELS

O.E. Trotsenko, E.YU. Sapega, L.V. Butakova

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russian Federation

The purpose of this review was to summarize literature data and our own observational studies on the etiology, epidemiology and prevention of polio- and enterovirus (non-polio) infection. To date, the history of combat against such a dangerous disease as poliomyelitis was mostly presented by evaluation of vaccine prevention and certification of eradication of wild poliovirus transmission in the world regions. A perspective of more profound study of other non-polio enteroviruses has appeared during post-certification period and surveillance of enterovirus (non-polio) infections became an integral part of poliovirus surveillance. In recent years, molecular genetic research methods have been widely used to identify a wide variety of polioviruses, including wild and vaccine-associated strains as well as non-polio enteroviruses, especially those with a high epidemic potential for spread among the world population. Such genetic diversity of pathogens can be used in predicting epidemic situation especially associated with the risk of cross-border importation of specified pathogens.

Key words: polio, enterovirus (non-polio) infection, epidemic process, importation of polioviruses enterovirus

В современных социально-экономических условиях пристального внимания медицинской науки всех стран заслуживают те заболевания, которые представляют угрозу здоровью населения и могут быть завезены из государств с неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой. К числу таких заболеваний относятся полиомиелит, а также другие неполио-энтеровирусные инфекции (НПЭИ), особенно вызываемые эпидемически значимыми типами энтеровирусов и клинически проявляющиеся симптомами поражения нервной системы.

Следует отметить, что и полиовирусы трёх серотипов (1, 2 и 3), и неполио-энтеровирусы (более 100 серотипов) относятся к одному роду Enterovirus и семейству Picornaviridae. Согласно класси-

фикации энтеровирусов 2012 года, актуализированной в 2021 году, возбудители энтеровирусов включают в себя 12 видов, а именно Enterovirus видов **A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L**, первые четыре из которых поражают человека [19, 37, 74].

Краткая история борьбы с полиомиелитом

Среди представителей рода Enterovirus наиболее опасным для людей является возбудитель полиомиелита, вызывающий от бессимптомных форм инфекции до выраженных воспалительных процессов в центральной нервной системе с развитием вялых атрофических парезов или параличей конечностей. В некоторых случаях даже возможен паралич дыхательных мышц, приводящий к летальному исходу [14, 21].

Спорадические случаи полиомиелита зафиксированы с древних времён, с середины XIX столетия локальные вспышки этого заболевания фиксировались в отдельных странах Европы, в США, в России. Следует отметить, что впервые полиомиелит как самостоятельное заболевание был выделен немецким врачом J. Heine в 1840 г., описание эпидемии полиомиелита в Стокгольме дал шведский врач O. Medin в 1887 г. В 1870 г. J.M. Charcot установил повреждение серого вещества спинного мозга при полиомиелите. В 1883 г. А.Я. Кожевников охарактеризовал вспышку данного заболевания в России [39]. Вирусная этиология полиомиелита была доказана в 1908 году К. Ландштейнером, Г. Поппером и К. Левадити. В 1936 году А. Сэйбином вирусы полиомиелита впервые были выделены на тканевой культуре. Позднее, в 1949 году Дж. Эндерс, Т. Уэллер и Ф. Роббинс выявили способность вируса полиомиелита расти в культурах различных тканей, за что получили Нобелевскую премию [6, 21, 28, 39 и др.]. В 1948 году Брунгильд, Ленсинг и Леоном выделили три группы (серотипа) полиовирусов [46]. Причем выяснилось, что иммунитет к одному из них не создаёт защиты от других типов [10].

В XX веке после окончания Второй мировой войны грозное заболевание получило широкое распространение в мире, в том числе и в СССР. Заболеваемость этой тяжелой инфекцией в Советском Союзе резко выскочила в 1950-ые годы: к 1950 году было зарегистрировано около 3000 заболевших, в 1955 году – 17000, а в 1958 году – 22000 [5, 21]. Стремительный рост заболеваемости обусловил оперативную разработку вакцин против полиомиелита, чему уже способствовало широкое внедрение культур клеток в практику вирусологических исследований и установление этиологической роли при полиомиелите трёх типов полиовируса [10].

В начале 50-х годов прошлого столетия американский исследователь Дж. Солк разработал технологию изготовления инактивированной (убитой) полиовирусной вакцины [68]. В 1956-1958 гг. российскими учеными А.А. Смородинцевым и М.П. Чумаковым на основе штаммов возбудителя полиомиелита, выделенных А. Сейбином, была изготовлена живая аттенуированная (ослабленная) вакцина. При этом возможность использования трёхкомпонентной вакцины изучалась на первых этапах использования аттенуированных штаммов полиовируса [6, 10, 58].

До введения вакцинации полиовирус был одной из основных причин инвалидизации детей и важнейшей причиной развития стойкой нетрудоспособности у взрослых [4, 39, 72].

В начале 60-х годов прошлого столетия на территории СССР была введена массовая вакцинопрофилактика живой, аттенуированной полиомиелитной вакциной, в результате которой заболеваемость населения полиомиелитом снизилась к 1967 году в 200 раз, в 1970-е годы ежегодно регистрировалось не более 70 больных, а в 1980-1990 годы отмечалась только спорадическая заболеваемость и 80% территорий страны были свободны от данной инфекции [8, 40, 44].

С 1988 года под руководством Всемирной Организации Здравоохранения началась кампания по глобальному искоренению циркуляции полиовирусов и ликвидации полиомиелита [27]. Предотвращение распространения заболевания планировалось преимущественно путём вакцинации. В 1996 году была разработана «Программа ликвидации полиомиелита в Российской Федерации», целью которой стала ликвидация полиомиелита, при этом наша страна приняла и внедрила все рекомендации ВОЗ по искоренению этой опасной инфекции [39].

Вакцинация против полиомиелита и поствакцинальный иммунитет

Существует два вида полиовакцины – пероральная полиовакцина (**ОПВ**, или вакцина Сэйбина), в которой используется ослабленный вирус, и инактивированная полиовакцина (**ИПВ**, или вакцина Солка), которая вводится в организм путем инъекции. Каждая из вакцин имеет свои преимущества и недостатки.

При вакцинации **ОПВ** воспроизводится полиовирусное инфицирование организма, в процессе которого происходит формирование гуморального и клеточного иммунитета. При этом полиовирус размножается в носоглотке и кишечнике, выделяясь во внешнюю среду с носоглоточной слизью и фекалиями. В фекалиях вирус обнаруживается в первые дни после прививки, максимальная концентрация возбудителя в испражнениях достигается на 5-15 сутки, к 35-40 суткам вирус в фекалиях, как правило, исчезает. Формирование гуморального иммунитета после вакцинации проявляется появлением в 1-3 сутки антител класса М в сыворотке крови привитых, исчезающих через 2-3 месяца, а также обнаружением практически в те же сроки антител класса G, но сохраняющихся в течение многих лет. Кроме того, несколькими днями позже появляются, но быстро исчезают IgA, отражающие наличие клеточного иммунитета слизистых оболочек носоглотки и кишечника [10, 20, 64, 65].

При этом ОПВ (вакцина Сэбина) считается более эффективной, дешевой в производстве и простой в применении, для её введения не требуется специальных медицинских изделий. Следовательно, преимуществами использования ОПВ являются гуморальная защита, вырабатываемая в виде антител в крови на долгие годы, и иммунизация слизистой оболочки кишечника, которая формируется из-за способа введения вакцины через рот и предотвращает последующее заражение [9, 22, 39, 67]. Следовательно, вакцинация ОПВ приводит к формированию стойкого пожизненного иммунитета [20, 24].

Положительным моментом при использовании ОПВ является и тот факт, что иммунитет может распространяться за пределы привитого человека, создавая так называемый контактный иммунитет. Ослабленный полиовирус, содержащийся в ОПВ, выделяется из организма вакцинированных, заражая и вызывая иммунитет у невакцинированных контактных лиц [10, 64].

Таким образом, вакцинация против полиомиелита с использованием ОПВ важна и для развития коллективного иммунитета, поскольку полиовирус передается только от человека к человеку, то есть от инфицированного человека к восприимчивому к данному заболеванию лицу. Известно, что если подавляющее большинство населения обладает иммунитетом к патогену, то его способность заражать другого восприимчивого человека снижается и механизм передачи возбудителя прерывается. В результате число восприимчивых к возбудителю людей путем вакцинации снижается до минимума и патоген в конечном итоге исчезает. Эта концепция, называемая иммунитетом сообщества или коллективным иммунитетом, очень важна для искоренения болезни. Кроме того, коллективный иммунитет, создаваемый достаточным охватом вакцинопрофилактикой, способен защитить и тех, у кого вакцина может и не сработать [25].

Однако существуют и некоторые проблемы при использовании ОПВ. Так, для достижения эффективной профилактики путем использования ОПВ необходимы дополнительные дозы. Но основной недостаток ОПВ состоит в том, что ослабленный и всё же активный полиовирус может в очень редких случаях вызвать вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) – примерно 1 случай на 2,2 млн. прививок [10, 18, 49]. Наиболее часто ВААП среди привитых возникают после первой прививки, а среди контактирующих с привитыми – у непривитых ранее лиц [10, 73].

Более того, в условиях недостаточного охвата иммунизацией населения и длительной циркуляции вакцинного полиовируса возможны мутации вакцинного штамма полиовируса и появление штаммов полиовирусов вакцинного происхождения [10]. Последние способны с гораздо большей частотой, чем исходная вакцина ОПВ, вызывать как заболеваемость паралитическим полиомиелитом, так и бессимптомную инфекцию у вакцинированных людей с иммунодефицитом [41, 61, 62, 75].

Различают три группы штаммов полиовирусов вакцинного происхождения. К первой группе относят так называемые сVDPV (циркулирующие VDPV) – штаммы, происхождение которых связано с длительной циркуляцией среди неиммунного или недостаточно иммунного населения, а также с неадекватным уровнем иммунизации с помощью ОПВ. Кроме того, возможна рекомбинация сVDPV с другими представителями энтеровирусов группы С (Коксаки А), что является своего рода признаком продолжительной циркуляции и повышенной патогенности полиовируса вакцинного происхождения [10, 48, 61, 62]. Ко второй группе отнесены iVDPV – штаммы полиовирусов, изолированные от пациентов с дефектами иммунитета; к третьей группе – штаммы aVDPV, происхождение которых невозможно идентифицировать, например, изолированные от здоровых лиц при отсутствии выделения подобного вируса среди ближайших контактных лиц, или выделенные из сточных вод [10].

ИПВ (вакцина Солка), содержащая полностью инактивированные полиовирусы трех серотипов, вводится путем инъекции и свободна от вышеназванных рисков. Эффективность и безопасность данного препарата была показана еще в 50-х годах прошлого столетия Томасом Фрэнсисом [10, 51]. Эта вакцина не может индуцировать ВАПП и возникновение штаммов вакцинного происхождения, но при этом не способна вызывать и контактный иммунитет, поэтому должна вводиться каждому человеку. Применение ИПВ приводит к сывороточному иммунитету при отсутствии местного (кишечного) иммунитета. В связи с этим, несмотря на защищенность от заражения полиомиелитом, слизистая оболочка кишечника лиц, вакцинированных ИПВ, может быть инфицирована полиовирусом и способна его выделять во внешнюю среду. Тем самым, применение ИПВ не ограничивает циркуляцию диких полиовирусов в популяции. По этой причине ИПВ не эффективна для прекращения вспышек заболеваний, вызванных диким полиовирусом или штаммами полиовирусов вакцинного происхождения. Кроме того, технология производства ИПВ более трудоёмкая, а её использование требует применения одноразовых шприцев и игл [20].

Для профилактики полиомиелита преимущественное использование ОПВ в большинстве стран мира началось в 1964 г. В России вакцина от полиомиелита была введена в Национальный календарь профилактических прививок в 1960-1961 гг. [20]. В начале XXI столетия постепенно в нашей стране осуществлен переход на комбинированную схему вакцинации – сначала инактивированной полиомиелитной вакциной и далее – живой полиомиелитной вакциной.

В настоящее время, в соответствии с Национальным календарём профилактических прививок, применяется комбинированная схема вакцинации против полиомиелита. Первые 4 прививки у

детей выполняются инактивированной вакциной – вакцинация в возрасте 3, 4-5, 6 месяцев и ревакцинация в 18 месяцев. А в возрасте 20 месяцев и 6 лет проводится ревакцинация живой ослабленной оральной полиовакциной. Такая схема применяется для практически здоровых детей, у которых нет выраженных противопоказаний. При наличии противопоказаний (различные иммунодефицитные и аллергические состояния, недоношенные дети, дети домов ребенка, дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей, дети с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, а также дети, имеющие аномалии или дефекты развития) применяется инактивированная вакцина [30].

Следует также отметить, что до недавнего времени использовалась трехвалентная ОПВ, содержащая все три штамма ослабленного полиовируса, но с ликвидацией дикого полиовируса 2-го типа стала применяться двухвалентная оральная полиовакцина, содержащая только 1 и 3 серотипы. Причем документальное подтверждение искоренения дикого полиовируса второго типа было осуществлено в 1999 году [16, 76]. В последнее время в регионах с документированной циркуляцией полиовирусов второго типа вакцинного происхождения (сVDPV₂) вакцинация дополняется моновалентной ОПВ 2-го типа. При этом, в 2021 году на ограниченной основе использовалась новая вакцина nOPV2, генетически модифицированная для снижения вероятности мутаций.

Риски завоза полиовирусов в период действия Программы эрадикации полиомиелита.

Согласно критерию ВОЗ, страна считается свободной от полиомиелита или неэндемичной, если в течение года не было выявлено ни одного случая заболевания полиомиелитом. Постепенно многие страны были сертифицированы в статусе свободных от полиомиелита. В частности, с 21 июня 2002 года Российская Федерация в составе Европейского региона была признана как страна, свободная от полиомиелита.

Тем не менее, подтверждение статуса страны, свободной от данного заболевания, не исключало возможности циркуляции дикого полиовируса. Примером может стать Нигерия, где штамм вируса вновь появился через 5 лет в 2016 году, после чего случаи дикого полиовируса не регистрировались [2]. До настоящего времени только Афганистан и Пакистан являются единственными странами, где болезнь по-прежнему вызывается диким полиовирусом 1 типа.

Несмотря на относительно благополучную ситуацию по полиомиелиту в РФ, в настоящее время сохраняются высокие риски появления полиомиелита в сопредельных государствах с растущей возможностью завоза этой инфекции на территорию нашей страны [27]. В связи с этим важна более длительная процедура сертификации определённого штамма полиовируса как уничтоженного во всём мире. Так, последний случай выявления в мире дикого полиовируса 2-го типа был зарегистрирован в 1999 году [17, 76], а сертифицирован как ликвидированный – в 2015 году. Дикий полиовирус 3-го типа не обнаруживался в мире с 2012 года и был сертифицирован как ликвидированный только в 2019 году. Дикий полиовирус 1-го типа – это единственный тип полиовируса, который в настоящее время продолжает циркулировать после ликвидации диких полиовирусов 2-го и 3-его типов. А поскольку известно, что только у 1 из 200 случаев заражения невакцинированных детей полиовирусами проявляются симптомы полиомиелитного паралича, то даже единичный случай может свидетельствовать об эпидемии [39].

Следует также отметить, что риск завоза дикого полиовируса сохраняется для всех стран, в том числе сертифицированных как территории, свободные от полиомиелита. Так, в 2010 году из Индии полиовирус был завезён на территорию Таджикистана, где получил широкое распространение из-за низкого охвата иммунизацией населения. В 2011 году полиовирус 1 типа из Пакистана был завезён в КНР, а в 2012 году – в Египет.

В 2021 году эндемичная передача дикого полиовируса 1 типа продолжалась в Афганистане и Пакистане, в которых официально было зарегистрировано 6 случаев полиомиелита, вызванного данным вирусом. В Малави, ранее свободной от полиомиелита, в 2021 году зафиксирован завоз дикого полиовируса 1 типа из Пакистана [27, 29, 31].

В 2022 году ВОЗ сообщила о 30 подтвержденных случаях полиомиелита, вызванного диким полиовирусом 1-го типа: 2 случая в Афганистане, 22 случая – в Пакистане и 8 случаев – в Мозамбике. Причем в Мозамбике это были первые с 1992 года случаи, вызванные штаммами пакистанского происхождения. Эти же штаммы пакистанского происхождения вызвали 2 случая заболеваний в Малави в 2021 году [27].

На 11 октября 2023 года, по заявлению Генерального директора ВОЗ на брифинге для прессы "Здоровые надежды", в текущем году «зарегистрировано 3 случая дикого вируса полиомиелита в одном районе Пакистана и 6 – в одном районе Афганистана» [80, 81].

Несмотря на снижение числа случаев полиовирусной инфекции, вызванной диким полиовирусом 1 типа, в мире сохраняется проблема вспышек, вызванных циркулирующими полиовирусами вакцинного происхождения, которые в значительной степени дивергировали от прародителей – аттенуированных штаммов Сэбина [17]. Формирование полиовирусов вакцинного происхождения является следствием длительной репликации вируса в организме не иммунных к полиовирусу хозяев, в результате чего в геноме вируса накапливаются мутации.

Подобно диким поливирусам вирусы вакцинного происхождения обладают нейровирулентностью и способны к длительной трансмиссии и передаче другим индивидуумам [29]. При недостаточном охвате иммунизацией против полиомиелита возможно формирование вспышек [17]. Первыми государствами с возникновением таких вспышек стали Египет (1988-2003 гг.), Доминиканская Республика (2000-2001 гг.) и Гаити (2000-2001 гг.) [17, 78]. В этой связи полиовирусы вакцинного происхождения являются серьезной проблемой на завершающем этапе Глобальной программы ликвидации полиомиелита.

В результате циркуляции штаммов полиовируса вакцинного происхождения вспышки полиомиелита периодически повторяются в регионах, которые долгое время были свободны от дикого вируса и где уровень вакцинации снизился. Так, в 2021 году в 29 странах мира зарегистрированы вспышки полиомиелита, вызванного полиовирусами вакцинного происхождения 1 и 2 типов. Например, в Республике Таджикистан зарегистрирована вспышка, вызванная cVDPV₂, завезенным из Пакистана – выявлены 32 случая заболевания с клиникой острого вялого паралича и 22 случая выделения от здоровых контактных лиц [27, 29, 31].

Генетически связанный с cVDPV₂, вызвавшим вспышку в Таджикистане, выделен и на территории Украины. По данным ВОЗ, в Украине (в Ровненской и Закарпатской областях) в 2021 году зарегистрировано 2 случая полиомиелита, вызванного cVDPV₂, и 18 случаев выделения cVDPV₂ от здоровых контактных лиц [27, 29, 31].

В Российской Федерации организована работа по активному выявлению полиовирусов и по иммунизации против полиомиелита детей из «групп риска», то есть прибывших из эндемичных, неблагополучных по полиомиелиту, стран, а также кочующих групп населения и беженцев. Так, в 2021 г. в целях выявления завоза cVDPV₂ в РФ было организовано вирусологическое обследование детей до 6 лет, прибывших из Таджикистана и Украины. По итогам проведенной работы и внутритиповой дифференциации изолятов полиовируса 2 типа было выявлено 106 здоровых носителей, прибывших из Таджикистана, в том числе 2 носителя cVDPV₂ и 104 носителя так называемого нового полиовируса второго типа (нПВ2). Причем изоляты нПВ2 выделены от прибывших из Узбекистана в 37 субъектах РФ, что свидетельствует о вероятности достаточно обширной и продолжительной циркуляции данного вируса в Республике Таджикистан. Благодаря четко слаженной работе по предотвращению завоза полиовирусов в Российскую Федерацию, случаев заболевания полиомиелитом, вызванным cVDPV₂, нПВ2 или штаммом Сэбина 2 типа, среди детского населения, постоянно проживающего в нашей стране, не зарегистрировано [29].

Также в России сохраняется риск возникновения вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП). Например, в 2021 году в РФ в Республике Дагестан был зарегистрирован 1 случай ВААП в результате нарушения схемы иммунизации против полиомиелита: ребенку первая прививка была проведена оральной полиовирусной вакциной вместо инактивированной [29, 31].

В 2022 г. в 18 странах было зарегистрировано более 500 подтвержденных случаев заболеваний, вызванных штаммами полиовируса 2-го типа вакцинного происхождения (cVDPV₂), 84 случая cVDPV₁ подтверждены в Демократической Республике Конго, 19 случаев – в Мозамбике, 13 – на Мадагаскаре, 4 – в Малави, 1 случай cVDPV₃ зарегистрирован в Израиле.

Вирусные штаммы вакцинного происхождения были также обнаружены в образцах окружающей среды в ряде других стран, в которых не было диагностировано случаев заболевания. Так, следы вирусов вакцинного происхождения (cVDPV₂) были обнаружены в сточных водах в Лондоне.

По состоянию на 7 февраля 2023 года в мире был зарегистрирован 1 подтвержденный случай полиомиелита в Индонезии, случай был связан с вирусом 2-типа вакцинного происхождения.

Наиболее значимым мероприятием по профилактике полиовирусной инфекции, в том числе ВААП и вызываемой циркулирующими вирусами вакцинного происхождения, является качественно организованная плановая иммунизация детского населения. Так, в 2021 г. средний по РФ показатель охвата своевременной иммунизацией детей в возрасте 12 месяцев составил 96,9%, в возрасте 24 месяцев – 96,1%, охват ревакцинацией детей в возрасте 14 лет – 97,1% (при целевом показателе 95%) [29].

Таким образом, накопление большого количества не привитых против полиомиелита лиц в условиях применения оральной полиовирусной вакцины увеличивает не только риск распространения полиовируса при его завозе, но и риск возникновения вакциноассоциированного паралитического полиомиелита, а также риск появления собственных полиовирусов вакцинного происхождения.

Эпидемиологический надзор за неполио-энтеровирусной инфекцией как часть надзора за полиомиелитом

В оценке мероприятий по ликвидации полиомиелита важную роль играет не только выявление вспышечной заболеваемости, но и использование различных методов: эпиднадзора за острыми вялыми параличами (ОВП), неполио-энтеровирусными инфекциями и экологический надзор. При этом частота выявления в популяции ОВП, не связанных с полиомиелитом, а также доля пациентов с ОВП, у которых не менее, чем в 80% случаев, отбирается качественный биологический материал для исследования, свидетельствуют об эффективности эпиднадзора. В дополнение к надзору за ОВП ис-

пользуется экологический надзор, включающий регулярное тестирование проб сточных вод на наличие вируса. Поскольку в постсертификационный период ликвидации полиомиелита выведение полиовирусов из естественной природной циркуляции привело к активизации распространения других неполиомиелитных энтеровирусов, особенно важное значение приобрел надзор за энтеровирусными (неполио) инфекциями [42].

Актуальность проблемы энтеровирусных инфекций (ЭВИ) вызвана повсеместным распространением заболевания, высокой контагиозностью энтеровирусов (ЭВ), значительной восприимчивостью инфекции у детского населения, вероятностью длительного вирусоносительства у переболевших и контактировавших с ними лиц, отсутствием средств специфической профилактики энтеровирусной инфекции, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью вовлечения в патологический процесс различных органов и систем, большой степенью генетической изменчивости ЭВ, их устойчивостью к физико-химическим факторам внешней среды, опасностью заноса эпидемических вариантов ЭВ из эндемичных зарубежных регионов, а также заносов возбудителей в сформированные коллективы и, как следствие, способностью вызывать очаги групповой заболеваемости, особенно среди детей [42].

ЭВ обладают высокой устойчивостью к воздействию физико-химических факторов, что обуславливает их повсеместное распространение. Несмотря на то, что энтеровирусы довольно быстро погибают при температурах свыше 50°C град. (при 60°C – в течение 6-8 мин, при 100°C – мгновенно), при более низкой температуре, в частности, при температуре 37°C возбудители могут сохранять жизнеспособность на протяжении 50-65 дней. В замороженном состоянии активность ЭВ сохраняется в течение многих лет, при хранении в обычном холодильнике – в течение нескольких недель. Кроме того, ЭВ длительно сохраняются в воде: в водопроводной воде до 18 дней, в речной – 33 дня, в очищенных сточных водах – 65 дней, в осадке сточных вод – 160 дней [42].

Резервуаром и источником ЭВИ является больной человек или бессимптомный носитель. При этом, велика роль вирусоносительства в распространении инфекции. Цикл репродукции ЭВ может занимать от 5 до 12 часов. Поэтому наиболее интенсивное выделение вируса от инфицированного лица происходит в первые дни болезни. В ранние периоды болезни ЭВ присутствуют в биологических секретах в наибольших концентрациях. Вирус может обнаруживаться в крови, моче, носоглотке, фекалиях за несколько дней до появления симптомов заболевания. С фекалиями может выделяться от 2 до 5 недель, а у лиц с иммунодефицитами – значительно дольше [42].

Основной механизм передачи инфекции – фекально-оральный, реализуемый водным, пищевым и контактно-бытовым путями [19, 42]. Возможны также аэрозольный механизм передачи, реализуемый воздушно-капельным путем, и трансплацентарная передача инфекции. Факторами передачи служат вода, овощи, фрукты, загрязненные энтеровирусами. Кроме того, вирус может передаваться через грязные руки, игрушки и другие объекты внешней среды [42]. Доказано, что в 1 грамме фекалий больного человека может содержаться до 10 млн патогенных ЭВ, которые со сточными водами могут попадать в поверхностные водоемы, довольно длительно сохраняясь в них [19]. Поэтому вирусы могут с водой распространяться на значительные расстояния, загрязняя прибрежные рекреационные зоны, воду в пунктах водозабора, преодолевая барьер водоподготовки, попадая в водопроводную распределительную сеть [33].

ЭВ подвержены высокой генетической изменчивости, в результате которой появляются новые серотипы, патогенные для человека. Данный процесс возможен в результате процесса мутации новых молекул РНК вирусов и процесса рекомбинации, когда два вируса, находясь в одной клетке, обмениваются участками генетического материала [19, 37, 63]. Даже небольшая замена в нуклеотидном составе ЭВ может приводить к появлению нового, эпидемически значимого генотипа вируса.

Следовательно, значительная восприимчивость к ЭВ населения, особенно детского, длительность вирусоносительства, возможность вирусов долго сохраняться в окружающей среде, а также высокая степень генетической изменчивости возбудителей выполняют основную роль в поддержании эпидемического процесса ЭВИ.

На присущую заболеваемости ЭВИ сезонность в большей степени влияет климат [37], поэтому на территории РФ периодические подъемы заболеваемости приходятся на летне-осенний период, а спорадические (единичные) случаи регистрируются в течение всего года.

Краткая характеристика клинических проявлений ЭВИ, иммунитета после перенесенного заболевания и лабораторного подтверждения инфекции.

Первичным местом репликации ЭВ является желудочно-кишечный тракт, но он поражается достаточно редко [23]. При этом, энтеровирусы имеют тропизм ко многим клеткам, в частности, нервной ткани, мышц, эпителия кожи и слизистых, конъюнктивы и пр. В связи с этим, вирус одного серотипа способен вызывать разные клинические проявления, а вирусы различных серотипов – одну и ту же клиническую симптоматику [7, 19].

Типичными клиническими проявлениями ЭВИ считаются экзантемы, герпетическая ангина, эпидемическая миалгия асептический серозный менингит [15, 37, 38]. Кроме того, известно, что вирусы Коксаки В, ЕСНО-6 способны поражать ткани сердца, вызывая инфекционный миокардит; ЕСНО-

11 – сепсис у новорожденных; вирусы Коксаки А 24 типа и ЭВ 70 типа – острый геморрагический конъюнктивит [1].

Около 85% случаев ЭВИ протекают бессимптомно, в 12-14% случаев диагностируются легкие клинические проявления, 1-3% имеют тяжелое течение, особенно у детей раннего возраста и у лиц с нарушениями иммунной системы [19, 42, 57]. Несмотря на то, что ЭВИ преимущественно протекают в легкой форме, в силу своей масштабной распространенности данная патология наносит значительный социально-экономический ущерб [37].

Специфическая профилактика ЭВИ не разработана ввиду высокой степени генетической изменчивости возбудителей. Хотя с 2015 года в КНР используется первая инактивированная вакцина против энтеровируса 71 типа, предотвращающая тяжелое течение заболевания [79].

Постинфекционный иммунитет, формируемый у взрослых в результате многократных встреч с ЭВ, имеет характер перекрестно реагирующего. У детей в возрасте до 5 лет такой иммунной защиты практически нет, именно поэтому дети данного возраста входят в группу особого риска заболеваемости ЭВИ. Кроме того, у детей младших возрастных групп достаточно легко осуществляется передача инфекции контактно-бытовым и воздушно-капельными путями, что приводит к возникновению групповых заболеваний [37].

При лабораторном подтверждении случая ЭВИ важно определить серотип вируса. При этом, для определения серотипа возбудителя ЭВИ на культурах ткани (RD – рабдомиосаркомы, Her-2, L-20B), в частности, с помощью реакции нейтрализации инфекционности, необходимо наличие диагностических титроспецифических иммунных сывороток высокого титра [19, 34]. Однако есть и ЭВ, которые не поддаются типированию в культуре клеток, поэтому вирусологический метод позволяет определить серотип возбудителя примерно в 90% случаев. Наиболее чувствительным и специфичным методом для индикации ЭВ является полимеразная цепная реакция (ПЦР), но она не позволяет определить конкретный серотип ЭВ. Эту задачу может решить анализ нуклеотидных последовательностей выявленного с помощью ПЦР энтеровируса [42]. Метод секвенирования, используемый преимущественно в научных учреждениях, позволяет сравнить нуклеотидную последовательность из образца пациента с последовательностями, содержащимися в международной базе GenBank, и в короткий срок определить серотип ЭВ [19, 26]. Последующий филогенетический анализ даёт возможность установить степень сходства нуклеотидных последовательностей ЭВ, выделенных в рамках одной эпидемической вспышки, благодаря чему можно с уверенностью утверждать, что если вспышка была вызвана одним генотипом вируса, то она, скорее всего, имела общий источник заражения. К сожалению, до настоящего времени молекулярно-генетические методы исследования не включены в стандарт обследования и лечения больных ЭВИ.

Сведения о заболеваемости ЭВИ и циркуляции энтеровирусов среди населения России в последние годы (2021-2022)

Многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ характеризуется общей тенденцией роста и периодическими подъёмами заболеваемости.

В 2021 г. по сравнению с 2020 г. уровень заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекции вырос в 5,2 раза, но при этом не превысил среднемноголетний уровень (СМУ). Было зарегистрировано 6168 случаев ЭВИ, что составило 4,2 на 100 тыс. населения (в 2020 г. – 0,8, СМУ – 6,3 случаев на 100 тыс. населения). В клинической структуре ЭВИ 2,8% пришлось на энтеровирусный менингит (ЭВМ) – 171 случай или 0,12 на 100 тыс. населения [31].

В 2021 году в целом по РФ тип вируса у пациентов с ЭВИ установлен в 556 случаях. При этом, на долю вируса Коксаки А-6 пришлось 40,0%, Коксаки А-5 – 9,7%, Коксаки А-2 – 8,1%, Коксаки А-10 – 7,2%, Коксаки В-3 – 5,6%, Коксаки А-4 – 5,4%, Коксаки А-1 – 4,9%. Вирусы Коксаки А-16 и ЕСНО-30, широко циркулировавшие до 2020 года, в 2021 году обнаружены в единичных случаях – в 1,4% и 0,5% случаев, соответственно. При этом, в субъектах Дальневосточного (ДФО) и Сибирского (СФО) федеральных округов, курируемых Хабаровским НИИЭМ, этиологическая структура ЭВ практически повторяла общероссийскую. Таким образом, вирус Коксаки А-6 в 2021 г. занял явную лидирующую позицию среди неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) практически во всех федеральных округах, однако в ДФО существенная доля (34,0%) пришлась и на вирус Коксаки А-5. При этом, за период наблюдения с 2018 по 2021 гг. в целом по РФ отмечена тенденция нарастания удельного веса вируса Коксаки А-6 в структуре НПЭВ – с 13,0% в 2018 г., до 29,0% в 2019 г. и до 40,0% в 2021 г. [11].

В образцах из объектов внешней среды в 2021 году были идентифицированы НПЭВ 14 типов, четыре из которых (ЕСНО-3, ЕСНО-6, ЕСНО-12 и Коксаки А-13) не были обнаружены в клиническом материале от больных ЭВИ. Наиболее часто в окружающей среде выявлялись вирусы Коксаки В-3 (в 35,2% в субъектах СевероКавказского и Приволжского федеральных округов), Коксаки В-4 (в 20,9% в субъектах Центрального федерального округа и ДФО) и ЕСНО-11 (в 14,3% в субъектах ДФО) [11].

В 2021 году в 10 субъектах РФ зафиксировано 18 случаев групповых заболеваний ЭВИ, в 14 из которых был выявлен широко распространившийся по стране вирус Коксаки А-6. Клинически ЭВИ в указанных очагах проявлялась преимущественно в форме экзантемы с герпетической ангиной. Обследование мигрантов (здоровых детей) из Таджикистана выявило 26 типов НПЭВ, среди которых

явно преобладали вирусы ЕСНО-11, Коксаки В-3 и Коксаки А-24 – соответственно в 14,0; 10,3 и 6,3% случаев. Практически третья часть ЭВ (32,7%), выявленных у мигрантов из Таджикистана, пришлась на субъекты ДФО [11, 31].

У больных энтеровирусным менингитом (ЭВМ) в 2021 г. были выявлены вирусы ЭВ 71 типа, Коксаки А-9, Коксаки В-3, ЕСНО-5, ЕСНО-11, ЕСНО-21, у одного больного миелиом – Коксаки В-4. Вирусы ЕСНО-30 и ЕСНО-9, являвшиеся в РФ на протяжении многих лет доминирующими возбудителями ЭВМ, в 2021 г. не были выявлены при ЭВИ с неврологическими проявлениями. Всего в РФ в 2021 году был идентифицирован 41 тип НПЭВ [11].

Филогенетический анализ наиболее значимых в эпидемическом плане штаммов НПЭВ, проведенный в Референс-центре по мониторингу энтеровирусных инфекций, показал, что все штаммы вируса Коксаки А-6, идентифицированные в 2021 г., генетически отличались от штаммов, циркулировавших в РФ в прежние годы, большинство из них относились к 8-му субгенотипу, в то время как в 2017-2018 гг. в нашей стране преобладали вирусы 6-го субгенотипа. Кроме того, для штаммов 8-го субгенотипа Коксаки А-6 обнаружена еще большая гетерогенность, они были представлены, как минимум, четырьмя геновариантами (8-1, 8-2, 8-3 и 8-4). Таким образом, возобновление в 2021 г. циркуляции вируса Коксаки А-6 явилось следствием заносов новых его геновариантов. В настоящее время вирус Коксаки А-6 отнесен к пандемическим вариантам ЭВ, для которого характерно чрезвычайное генетическое разнообразие, происходящее вследствие его динамичной эволюции и приводящее к появлению вновь появляющихся штаммов [11].

Аналогично и вирусы Коксаки В-3, обнаруженные в 2021 г. в том числе и среди мигрантов из Таджикистана и отнесенные к генотипу С, генетически отличались от циркулировавших в РФ в предыдущие годы. Также с учетом отсутствия в 2020 г. среди населения РФ находок энтеровирусов ЕСНО-11 не исключено, что появление в циркуляции в 2021 г. вирусов ЕСНО-11 генотипа D5, выделенных от мигрантов и из объектов внешней среды, могло быть связано с трансграничным заносом [11].

Следовательно, снижение иммунной прослойки населения, произошедшее в отношении ЭВИ на фоне противоэпидемических мероприятий, проводимых в период разгара пандемии COVID-19, и возобновление внутренних и трансграничных миграционных потоков привели в 2021 г. к существенному росту заболеваемости ЭВИ в результате многократных заносов неполиоэнтеровирусов, в том числе вирусов, циркуляция которых в последние годы не наблюдалась на территории РФ.

В 2022 году тенденция роста заболеваемости ЭВИ подтвердилась, показатель заболеваемости в целом по РФ составил 7,5 на 100 тысяч населения и превысил уровень 2021 года в 1,8 раза. При этом, общероссийский показатель заболеваемости ЭВМ практически не изменился и составил в 2022 г. 0,9 случаев на 100 тысяч населения [32].

Следует отметить, что в 2022 г. в субъектах ДФО и СФО уровень заболеваемости ЭВИ был гораздо выше и составил 30,3 в ДФО и 14,8 случаев на 100 тысяч населения в СФО, превысив общероссийский показатель в 4,0 и 2,0 раза соответственно. Наиболее неблагополучными субъектами ДФО в отношении ЭВИ в 2022 году, впрочем, как и в предыдущие годы, были Сахалинская область (145,4) и Хабаровский край (72,5 случаев на 100 тысяч населения), а среди курируемых субъектов СФО – Республика Тыва (78,4) и Республика Алтай (34,9 случаев на 100 тысяч населения в 2022 г.). Причем, в пробах из Сахалинской области преимущественно (в 99,0%) идентифицирован вирус Коксаки А-16, который до 2022 года так широко не циркулировал на данной территории. В целом в ДФО и СФО в 2022 году молекулярно-генетическим методом исследования определены энтеровирусы 26 типов, из числа которых в ДФО явно лидировал Коксаки А-16, преимущественно за счет Сахалинской области [12, 36].

Несмотря на низкий уровень заболеваемости ЭВМ в среднем по РФ, в Хабаровском крае в 2022 г. он оказался существенным и составил 31,6 случаев на 100 тысяч населения. Подъем заболеваемости ЭВМ в Хабаровском крае обусловил вирус ЕСНО-6 [36].

Приведенный выше анализ ситуации с ЭВИ явно подтверждает факт того, что циркуляция энтеровирусов, поддерживающая эпидемический процесс ЭВИ в РФ, имеет региональные особенности.

Обзор ситуации по энтеровирусной (неполио) инфекции в мире на современном этапе

Большинство стран Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР) и Евразии являются эндемичными в отношении ЭВИ [37]. А эти страны весьма привлекательны для российских туристов. В условиях активизации миграционных процессов и мобильности населения весьма вероятно трансграничное распространение ЭВ. Выше нами приведены примеры импорта полиовирусов из неблагополучных по полиомиелиту стран, аналогичная ситуация происходит и с ЭВ. По всему миру до сих пор регистрируются эпидемии и вспышки заболеваемости ЭВИ, которые несут потенциальную опасность импорта инфекции в другие регионы мира. В связи с этим, и в Российскую Федерацию практически ежегодно происходят заносы энтеровирусов новых типов, которые ранее не циркулировали на её территории.

В целях оперативного реагирования и предотвращения трансграничного распространения ЭВ необходима постоянная оценка состояния заболеваемости ЭВИ и циркуляции ЭВ за рубежом. Как

было указано выше, существенная изменчивость ЭВ способствует формированию новых штаммов с высоким эпидемическим потенциалом. Кроме того, длительное вирусоносительство и способность ЭВ достаточно долго сохраняться в активном состоянии в объектах внешней среды увеличивают риск распространения ЭВ среди населения, особенно среди неиммунных людей, и формирования вспышечной заболеваемости в организованных коллективах и в семейных очагах инфекции.

Самым распространённым в мире клиническим проявлением ЭВИ является так называемый ящуроподобный синдром или вышеупомянутая экзантема полости рта и конечностей (HFMD или везикулярный стоматит с экзантемой конечностей) [3, 19, 71]. До 2008 года в мире основными возбудителями HFMD были энтеровирусы А71 и Коксаки А-16 при лидирующей позиции ЭВ 71 типа. Начиная с 2008 года в этиологии экзантемы полости рта и конечностей существенное значение стал иметь ЭВ Коксаки А-6 [3]. Но высыпания при ЭВИ, обусловленной Коксаки А-6, имеют более широкую локализацию (на коже головы, лице, шее, туловище) и даже могут приобретать форму генерализованной экзантемы. Многочисленные проявления Коксаки А-6 вирусной инфекции могут приводить к ошибочным диагнозам и несвоевременному распознаванию заболевания, что обуславливает дальнейшее распространение инфекции в организованных коллективах или семье. Именно ЭВ Коксаки А-6 в последние годы вызывает многочисленные вспышки по всему миру [3, 50, 59, 60].

Следует отметить, что ряд стран Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР), и особенно КНР, имеют высокий эпидемический потенциал вспышечной заболеваемости ЭВИ, при этом самой частой формой проявления ЭВИ является HFMD. Ежегодно данное заболевание поражает более 1,5 млн. человек в КНР. При этом, высока и смертность населения, особенно от ЭВИ, этиологически обусловленной ЭВ 71 типа, обладающего способностью поражать ткани нервной системы человека. В последние годы в КНР возросла роль вирусов Коксаки А-16, А-6 и А-10 в возникновении вспышечной заболеваемости ЭВИ, которая произошла, в частности, на острове Тайвань в 2010 г., в провинции Гири в 2013 г. и в Пекине в 2015 г. [3, 53].

Достаточно высокий потенциал энтеровирусов, особенно Коксаки А-6, проявился и в других странах АТР. Так, в 2008 г. в крупнейшую вспышку ящуроподобного заболевания было вовлечено более 29 тысяч человек, проживающих в Сингапуре, при этом у 4 детей было отмечено тяжелое поражение нервной системы с 1 случаем смертельного исхода [3, 77].

В часто посещаемом российскими туристами Таиланде в 2012 году высокий уровень заболеваемости HFMD (672 случая) был вызван энтеровирусами 71 типа, Коксаки А-16 и Коксаки А-6. Важен тот факт, что филогенетический анализ вирусов Коксаки А-6, выделенных от больных Хабаровского края и Амурской области, отдохавших в Таиланде в 2013 году, выявил близкое сходство с тайландскими штаммами, что указывало на вероятный завоз ЭВИ из Таиланда на территорию российских регионов [3, 66].

Вспышки экзантемы полости рта и конечностей, вызванные указанными ЭВ, наблюдались и в Японии в 2011, 2013 и 2015 гг., а в Новой Зеландии в 2013 году были зарегистрированы случаи атипичного течения HFMD, ассоциированные с Коксаки А-6, с генерализованным распространением сыпи у детей в возрасте до 2 лет [3, 52, 54, 56].

Вспышки ящуроподобного заболевания, связанного в большей степени с вирусом Коксаки А-6, регистрируются и в других частях мира. В частности, в 2008 году шесть провинций Финляндии были охвачены вспышечной заболеваемостью с регистрацией 317 случаев; в 2010-2012 годах вспышки были зарегистрированы в Испании, в 2011-2012 гг. – в четырёх штатах США, в 2014 г. – в Великобритании [45, 47, 50, 70].

В Российской Федерации одной из задач эпидемиологического надзора за ЭВИ является своевременное выявление эпидемических штаммов возбудителя, особенно от лиц, прибывших из зон активного туризма [43]. Исследование структуры инфекционных заболеваний, отмечаемых у детей г. Москвы в 2009-2016 гг. после международных путешествий, установило ЭВИ в 8,4% случаев. Клинически ЭВИ у таких детей проявлялась в форме везикулярного стоматита с экзантемой [13].

Примерами стран-импортёров вирусов Коксаки, завезённых в РФ российскими туристами в 2017 году, стали Турция, Египет и Вьетнам. Так, летом 2017 г. были зарегистрированы многочисленные случаи обращений граждан России, пострадавших во время пребывания на отдыхе в Турции от заболеваний, проявившихся в виде лихорадки, высыпаний на коже лица, туловища, конечностей и в полости рта. В ряде случаев по возвращении граждан в Россию в биологическом материале были идентифицированы вирусы Коксаки А-6, Коксаки А-2, Коксаки А-4 и Коксаки А-10 [3].

В допандемийный период особую настороженность вызывал и редко встречаемый энтеровирус D68, для которого в большей степени характерны только респираторные симптомы, в гораздо меньшей степени сопровождаемые в дальнейшем неврологическими осложнениями в виде острых вялых параличей и миелитов. Впервые данный вирус был выделен в США у детей с клиникой бронхопневмонии и пневмонии. Единичные случаи ЭВИ, вызванные вирусом D68, отмечались во многих странах Европы, АТР, Американского континента. При этом был описан клинический случай менингоэнцефалита у ребенка 5 лет с летальным исходом [55, 69].

В России вспышки, связанные с данным типом ЭВ, до настоящего времени не зарегистрированы, отмечены лишь единичные находки ЭВ D68 у лиц с легкой формой заболевания ЭВИ. Следует полагать, что у населения РФ практически отсутствует иммунитет к ЭВ D68, а диагностика ЭВИ, вызванная этим серотипом, затруднительна обычными вирусологическими методами. Достоверно установить тип ЭВ в данном случае возможно лишь углубленными молекулярно-генетическими способами диагностики.

Таким образом, с учетом привлекательности для российских туристов многих стран АТР и Европы вполне вероятен трансграничный занос в РФ ЭВ, в том числе имеющих высокий потенциал эпидемического распространения как за рубежом, так и в нашей стране.

Заключение

За последние годы накопился обширный материал о роли полиовирусов и неполио энтеровирусов в инфекционной патологии человека. При этом существующие риски возникновения вспышек указанными инфекциями как за рубежом, так и в нашей стране подтверждаются многочисленными примерами. Высокую опасность в настоящее время представляет возможность заноса и скрытой циркуляции НПЭВ с высоким эпидемическим потенциалом в детские коллективы, особенно в период формирования последних.

В соответствии с новыми санитарными правилами, вступившими в силу в 2021 году [35], профилактические меры по предупреждению ЭВИ включают в себя санитарно-просветительную работу среди населения, мероприятия в очаге инфекции, изоляцию контактных лиц и наблюдение за ними, текущую и заключительную дезинфекцию. При этом, в период эпидемического сезонного подъема заболеваемости ЭВИ предпринимаются дополнительные меры дезинфекции в местах скопления детей, в частности, в детских игровых комнатах, объектах общественного питания, бассейнах, аквапарках, центрах дополнительного образования детей, проводятся мероприятия по разобщению носителей вируса и здоровых лиц. Важно отметить тот факт, что беспрецедентные ограничительные меры и запреты на проведение массовых мероприятий в период пандемии COVID-19 в 2020 г. ярко продемонстрировали существенное влияние и на ситуацию с ЭВИ. Так, в 2020 г. сезонного подъема заболеваемости ЭВИ практически не наблюдалось, а показатель заболеваемости за весь 2020 год существенно снизился – почти в 15,7 раза по сравнению с 2019 г., составив всего 0,8 случаев на 100 тысяч населения. Резкое снижение активности международной и внутренней миграции населения также способствовало предотвращению риска заносов НПЭВ из неблагополучных в отношении ЭВИ территорий и стран.

На сегодняшний день широко используемые молекулярно-генетические методы исследования позволяют выявлять широкое разнообразие как полиовирусов, включая дикие и вакцинно-ассоциированные их штаммы, так и неполиомиелитных энтеровирусов, особенно имеющих высокий эпидемический потенциал распространения среди населения всего мира. Примечательно, что такое генетическое разнообразие возбудителей может найти применение в прогнозировании эпидемической ситуации, особенно связанной с риском трансграничного завоза указанных возбудителей.

Литература

1. Алимов А.В., Игонина Е.П., Фельдблюм И.В., Чалапа В.И., Захарова Ю.А. Современное состояние проблемы энтеровирусных (неполио) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Том 10, №3. – С. 486-496. DOI: 10.15789/2220-7619-CSF-1161.
2. Белова О.Е. Полиомиелит: риски на пути к успеху ликвидации и стратегии иммунопрофилактики (обзор) // Живые и биокосные системы. – 2019. - №28. URL: <http://www.jbsk.ru/archive/issue-28/article-6>.
3. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. - № 4 (301). – С. 55-60.
4. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семёнова, Р.М. Хаитова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
5. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека. – М., 1979. – 360 с.
6. Горелова Л.Е. Из истории борьбы с полиомиелитом // Русс. Мед. журнал. – 2002. – Т. 10, №3. – С. 137.
7. Демина А.В., Нетесов С.В. Энтеровирусы. Часть 2. Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений // Бюл. СО РАМН. – 2009. - №6. - С. 116-125.
8. Дроздов С.Г. Перспективы ликвидации полиомиелита к 2000 году // Здоровье населения и среда обитания. - 1995. - №3. – С. 5.
9. Дроздов С.Г. М.П. Чумаков и ликвидация полиомиелита на земном шаре // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. – 2002. - № 6 (24). – С. 8-9.
10. Дроздов С.Г., Иванова О.Е. Полиомиелит // Вопросы вирусологии. – 2012. - № S1. – С. 76-90.
11. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции: Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных

- инфекций. – ФБУН ННИИЭМ им. Академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Н. Новгород, май 2022. – 16 с.
12. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции: Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. – ФБУН ННИИЭМ им. Академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Н. Новгород, май 2023. – 30 с.
13. Зверева Н.Н., Сайфуллин Р.Ф., Сайфуллин М.А. и др. Инфекционные заболевания у детей после международных путешествий // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 5-11.
14. Иванова В.В., Сорокина М.И., Скрипченко Н.В. Диагностика и лечение полиомиелита у детей // Росс. вест. перинатол. и педиатрии. – 1997. - №5. – С. 61-66.
15. Иванова М.Р., Маржохова М.Ю., Пазова Ж.Ю. и др. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции у детей в весенне-летнем сезоне 2017 года в Кабардино-Балкарской Республике // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 27-33.
16. Иванова О.Е. Полиомиелит сегодня: состояние Глобальной программы ликвидации и современная стратегия ВОЗ по иммунизации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. - 2015. - №2 (81). – С. 73-78.
17. Иванова О.Е. Полиомиелит в современных условиях: достижения и перспективы // Журнал инфектологии. – 2018. – Том 10, № 2. – С. 17-29. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-17-29.
18. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лещинская Е.В., и др. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998-2005 гг. // Журн. Микробиол. – 2007. - № 5. – С. 37-44.
19. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 27-36.
20. Карпова Е.В., Саркисян К.А., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А. Вакцинопрофилактика полиомиелита на современном этапе // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, №4. – С. 236-242.
21. Краснов А.В., Кожевина Г.И., Воронина Е.Н. Полиомиелит в прошлом и настоящем // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2004. - №1(16). – С. 35-38.
22. Лашкевич В.А. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, №1. – С. 4-10.
23. Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Худякова Л.В. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и её роль в структуре инфекционной патологии в мире // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. - №5. – С. 113-120.
24. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: Триада-Х. – 2010. – 439 с.
25. Медуницын Н.В., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16, №4. – С. 195-207.
26. Молекулярно-генетические исследования при мониторинге энтеровирусной инфекции: Методические рекомендации. – Н. Новгород, 2012. – 28 с.
27. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Брико Н.И. и др. Позиция Экспертов Союза педиатров России в отношении ухудшения глобальной ситуации с вирусом полиомиелита. Сентябрь 2022 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 104-106.
28. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. – М., 1990. – 661 с.
29. О реализации мероприятий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации в 2021 г.: Письмо Роспотребнадзора от 06.06.2022 № 02/11965-2022-32.
30. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок: Приказ Минздрава России, 06.12.2021, №1122н.
31. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
32. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.
33. Перескокова М.А., Резник В.И., Лебедева Л.А., Савосина Л.В., Исаева Н.В. Роль санитарно-вирусологических исследований сточных вод для оценки эпидситуации по энтеровирусным инфекциям // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. - №12. – С. 15-26.
34. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. – ВОЗ, Женева. – 2005. – 112 с.
35. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней: Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21, утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 №4. – 1092 с.

36. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Курганова О.П. и др. Эпидемиологический и молекулярно-генетический анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов в 2022 году и прогноз на 2023 год // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2023. – № 44. – С. 13-22.
37. Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т. Состояние проблемы энтеровирусных инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, №3. – С. 92-97.
38. Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., Леденко Л.А., Бевзенко О.В. Энтеровирусная инфекция у детей в Краснодарском крае, клинико-эпидемиологическая характеристика // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 105-108.
39. Харит С.М., Покровский В.С., Рулёва А.А., Фридман И.В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 13 (3). – С. 289-298.
40. Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Дроздов С.Г. и др. О массовой пероральной иммунизации населения в Советском Союзе против полиомиелита живой вакциной из аттенуированных штаммов А.Б. Сэбина. – М., 1960.
41. Шакарян А.К., Таточенко В.К., Иванова О.Е. и др. Клиническая характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2006-2016 гг. // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 115-123.
42. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусных (неполио) инфекций: Методические указания МУ 3.1.1.2363-08. – М., 2008. – 61 с.
43. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции на 2023-2027 гг.: Программа, утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Поповой 30 декабря 2022 г.
44. Ясинский А.А., Воронцова Т.В., Котова Е.А. и др. Российская Федерация свободна от полиомиелита // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2004. – № 4(17). – С. 3-6.
45. Blomqvist S., Klemola P., Kajjalainen S. et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland // Journal of clinical virology. - 2010. - Vol. 48(1). - P. 49–54.
46. Bodian D., Morgan J., Howe H. Differentiation of types of poliomyelitis viruses: the grouping of fourteen strains into three basic immunological types // Am. J. Hyg. – 1949. – V. 49. - P. 234-245.
47. Cabrerizo M., Tarragó D., Muñoz-Almagro C. et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain // Clinical microbiology and infection. - 2014. - Vol. 20(3). - P.150–156.
48. Combelas N., Holmblat B., Joffret M.-L. et al. Recombination between poliovirus and Coxsackie A viruses of Species C: A model of viral genetic plasticity and emergence // Viruses. – 2011. – V. 3, N 8. – P. 1460-1484.
49. Esteves K. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of WHO enquiry // Bull. WHO. – 1988. – V. 66, N 6. – P. 739-746.
50. Flett K., Youngster I., Huang J. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 // Emerging infectious diseases. - 2012. - Vol. 18(10). - P. 1702–1704.
51. Francis T., Korn R., Voight R. et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. – Michigan University Press, 1955.
52. Fujimoto T., Iizuka S., Enomoto M. et al. Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011 // Emerging infectious diseases. - 2012. - Vol. 18(2). - P. 337–339.
53. Han J.F., Xu S., Zhang Y. et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak caused by coxsackievirus A6, China, 2013 // The journal of infection. - 2014. - Vol. 69(3). - P. 303–305.
54. Hayman R., Shepherd M., Tarring C., Best E. Outbreak of variant hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 in Auckland, New Zealand // Journal of paediatrics and child health. - 2014. - Vol. 50(10). - P. 751–755.
55. Helfferich J., Meiners L.C., Brouwer O.F. Acute flaccid weakness associated with enterovirus D68 // European journal of paediatric neurology. - 2017. - Vol. 21(3). - P. 594–595.
56. Kanbayashi D., Kaida A., Yamamoto S.P. et al. Impact of Coxsackievirus A6 emergence on hand, foot, and mouth disease epidemic in Osaka City, Japan // Journal of medical virology. - 2017. - Vol. 89(12). - P. 2116–2121.
57. Kembell C.C., Alirezaei M., Whitton J.L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems // Future Microbiol. – 2010. – Vol. 5, N 9. – P. 1329-1347.
58. Koprowski H., Norton T.W., Jervis G.A. et al. Immunization of children by feeding of living attenuated type I and type II poliomyelitis virus and the intramuscular injection of immune serum globulin // Am. J. Med. Sci. – 1956. – V. 232. – P. 378-388.
59. Magnelli D., Zammarchi L., Antonelli A. et al. Atypical hand, foot and mouth disease due to Coxsackievirus A6 in a traveler returning from Indonesia to Italy // Journal of travel medicine. - 2017. - Vol. 24(5). DOI: 10.1093/jtm/tax029.

60. Mathes E.F., Oza V., Frieden I.J. et al. «Eczema coxsackium» and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak // *Pediatrics*. - 2013. - Vol. 132(1). - P. E149–157.
61. Minor P.D. The polio-eradication programme and issues of the end game // *J. Gen. Virol.* – 2012. – V. 93. – P. 457-474.
62. Nathanson N., Kew O.M. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – V. 172, N11. – P. 1213-1229.
63. Nicolaidis M., Miomuli K., Kyriakopoulou Z., Tsakogiannis D., Marcoulatos P. et al. Large-scale genomic analysis reveals recurrent patterns of intertype recombination in human enteroviruses // *Virology*. – 2019. – Jan 2 (526). – P. 72-80. DOI: 10.1016/j.virol.2018.10.006.
64. Ogra P.L., Karzon D.T., Righthand F., MacGillivray M. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection // *N. Engl. J. Med.* – 1968. – N 279. – P. 893-900. <https://doi.org/10.1056/NEJM196810242791701>.
65. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission // *Vaccine*. – 2011. – V. 29 (46). – P. 8205-8214.
66. Puenpa J., Chieochansin T., Linsuwanon P. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6, Thailand, 2012 // *Emerging infectious diseases*. -2013. - Vol. 19(4). - P. 641–643.
67. Sabin A.B. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine // *J. Am. Med. Assoc.* – 1957. – V. 164. – P. 1216-1223.
68. Salk J.E. Recent studies on immunization against poliomyelitis // *Pediatrics*. – 1953. – V. 12. – P471-482.
69. Sejvar J.J., Lopez A.S., Cortese M.M. et al. Acute flaccid myelitis in the United States, August–December 2014: results of Nationwide Surveillance // *Clinical infectious diseases*. - 2016. - Vol. 63(6). - P. 737–745.
70. Sinclair C., Gaunt E., Simmonds P. et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014 // *Eurosurveillance. Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control*. - 2014. - Vol. 19(12). - P. 20745.
71. Solomon T., Lewthwaite P., Perera D., Cardoso M.J., McMinn P., Ooi M.H. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, N 11, P. 778-790.
72. Strebel P.V., Sutter R.W., Cochi S.L. et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – V.14, N2. – P. 568-579. DOI: 10.1093/clinids/14.2.568.
73. Sutter R.W., Prevots D.R. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons // *Infect. Med.* – 1994. – Vol. 11. – P. 429-438.
74. Walker P.J., Siddell S.G., Lefkowitz E.J., Mushegian A.R., Adriaenssens E.N., Alfenas-Zerbini P. et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021) // *Arch. Virol.* – 2021. – Sep. 166 (9). – P. 2633-2648. DOI: 10.1007/s00705-021-05156-1.
75. Wassilak S., Ali Pate M., Wannemuehler K. et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population // *J. Infect. Dis.* – 2011. – V. 203. – P. 808-909.
76. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption // *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2001. – V. 76 (13). – P. 95-97.
77. Wu Y., Yeo A., Phoon M.C. et al. The largest outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains // *International journal of infectious diseases*. - 2010. - Vol. 14(12). – P. E1076–e1081.
78. Yang C., Naguib T., Yang S., Nasr E., Jorba J., Ahmed N. et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983-1993 // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, N 15. – P. 8366-8377.
79. Yang L., Liu Y., Li S., Zhao H., Lin Q., Yu H. et al. A novel inactivated enterovirus 71 vaccine can elicit cross-protective immunity against coxsackievirus A16 in mice // *Vaccine*. – 2016. – Nov 21. – N 34 (48). – P. 5938-5945. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.018.
80. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-at-the-healthy-hopes-press-briefing---11-october-2023>.
81. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/outbreak-preparedness-response>.

Сведения об ответственном авторе:

Троценко Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, директор ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, adm@hniiem.ru

УДК 616.98:578.76

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

В.И. Старостина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Заболевания и состояния, вызываемые вирусами герпеса человека 6 типа, широко распространены, клинически разнообразны, нередко протекают тяжело, требуют дифференциальной диагностики и соответствующего лечения. В литературном обзоре представлены патогенетические, клинические и лабораторные аспекты этих заболеваний и состояний. Вирус герпеса человека 6 типа имеет два подтипа 6А и 6В, которые отличаются друг от друга биологическими свойствами, эпидемиологическими характеристиками, тропностью к определенным клеткам и спектром вызываемых патологических изменений. Подтип 6А принимает участие в развитии эпилепсии, рассеянного склероза, реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов органов, прогрессировании ВИЧ-инфекции. В результате первичного инфицирования подтипом 6В могут развиваться розеола, острая лихорадка без сыпи с фебрильными судорогами или энцефалит. Вирус герпеса человека 6 типа способен к интеграции в теломеры соматических хромосом, что приводит к его наследственной передаче. Вирус герпеса человека 6 типа имеет белок U94, который способствует латенции вируса и подавляет иммунный ответ.

Ключевые слова: вирусы герпеса человека 6А и 6В, хромосомно-интегрированный вирус герпеса 6 типа, белок U94

DISEASES AND CONDITIONS ASSOCIATED WITH HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6

V.I. Starostina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Diseases and conditions caused by human herpes virus type 6 are widespread, clinically diverse, often severe and require differential diagnosis and appropriate treatment. The literature review presents the pathogenetic, clinical and laboratory aspects of these diseases and conditions. Human herpes virus type 6 has two subtypes 6A and 6B, which differ from each other in biological properties, epidemiological characteristics, tropism for certain cells and the spectrum of pathological changes caused. Subtype 6A is involved in the development of epilepsy, multiple sclerosis, graft-versus-host disease in organ recipients, and the progression of HIV infection. Primary infection with subtype 6B may result in roseola, acute fever without rash with febrile seizures, or encephalitis. Human herpes virus type 6 is capable of integrating into telomeres of somatic chromosomes, which leads to its hereditary transmission. Human herpes virus type 6 has protein U94, which contributes to the latency of the virus and suppresses the immune response.

Key words: human herpes viruses 6A and 6B, chromosomally integrated herpes virus type 6, protein U94

Этиология. Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) впервые был выделен в 1986 году [38]. Вирус содержит двухцепочечную ДНК, имеет внешнюю двухслойную липидную оболочку, под которой располагается капсид, окруженный белковой субстанцией [9,38]. Вирус принадлежит бета-подтипу семейства Herpesviridae. Бета-вирусы (цитомегаловирус и ВГЧ-6) существуют в латентной форме в секреторных железах, имеют длительный цикл репродукции, поражают Т-лимфоциты и вызывают лимфопролиферацию [9,19]. ВГЧ-6 способен интегрировать ДНК в теломеры соматических хромосом [7,12]. ВГЧ-6 подразделяется на два совершенно самостоятельных вируса ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, которые имеют существенные генетические, биологические, эпидемиологические различия. Вирусы отличаются по географическому распространению, тропности к определенным клеткам и вызываемой патологии. ВГЧ-6В обнаруживается чаще [9,22].

Эпидемиология. Передача ВГЧ-6 реализуется воздушно-капельным, гемотрансфузионным, трансплантационным путями, а также при осуществлении прямого (в том числе полового) и непрямом-

го контакта. Большое значение имеет контакт со слюной. Может происходить перинатальное инфицирование. При трансплацентарной передаче вируса возможны самопроизвольные выкидыши и неонатальный гепатит [3,6].

Первичная инфекция, вызванная ВГЧ-6, наблюдается у детей первых трех лет жизни. Пик заболеваемости приходится на возраст от 6 до 18 месяцев [6]. После перенесенной первичной инфекции вирус сохраняется пожизненно в мононуклеарах крови и слюны. До 95 % людей имеют антитела к ВГЧ-6 [7]. В крупных городах Российской Федерации (Москва, Омск, Чебоксары, Челябинск) антитела класса G к вирусу обнаруживаются у 78,8 – 93,8 % жителей [3].

Хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6) передается по наследству по законам Менделя. Если ребенок рожден в семье с одним хиВГЧ-6(+) родителем, то вероятность передачи этого состояния составляет 50 %. Каждая зародышевая клетка организма хиВГЧ-6(+) человека содержит ВГЧ-6. ХиВГЧ-6 передается при трансплантации гемопоэтических клеток, клеток пуповинной крови или органов от здоровых хиВГЧ-6(+) доноров. ХиВГЧ-6 наблюдается приблизительно у 1 % жителей планеты [7,12,29,32,35].

Свойства вируса и патогенез. ВГЧ-6 инфицирует В-лимфоциты и Т-лимфоциты. Имеются данные о том, что клеточным рецептором для ВГЧ-6А является CD 46+, а для ВГЧ-6В – CD 134+ [40,42]. ВГЧ-6 репродуцируется в лимфоцитах, моноцитах, гистиоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках, вызывает апоптоз CD4+ и CD8+ лимфоцитов и натуральных киллеров. ВГЧ-6 персистирует в лимфоцитах, моноцитах и эпителиальных клетках бронхиальных и слюнных желез после первичной инфекции. Эндогенная реактивация инфекции может произойти в любом возрасте на фоне развития иммунодефицита. Инфицированность ВГЧ-6А обнаруживается у детей с острыми лейкозами, что, возможно, связано с усиленной экспрессией CD 46+ злокачественными клетками [4,27,37,42].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются нейрпатогенными вирусами. ВГЧ-6 способны проникать в ЦНС, инфицируя специализированные обонятельные клетки носовой полости и перемещаясь по ходу обонятельных нервов. ВГЧ-6А реплицируется в астроцитах, глиальных клетках, клетках-предшественниках олигодендроцитов и вызывает деструкцию пораженных клеток. Инфицирование этих же клеток ВГЧ-6В ведет к abortивному течению инфекции [22,25,27].

ВГЧ-6А обнаруживают в тканях легких, почек, печени, миндалин, слюнных желез здоровых людей, а также у пациентов с глиальными опухолевыми процессами в ЦНС. ВГЧ-6В преимущественно поражает мононуклеары периферической крови здоровых людей. Этот вирус способен к быстрой реактивации на фоне иммуносупрессии у реципиентов костного мозга и органов. При первичной инфекции ВГЧ-6В с фебрильными судорогами в остром периоде болезни вирусная ДНК выявляется в ликворе, мозговой ткани и ткани легких. После перенесенной острой инфекции ДНК вируса обнаруживается в мононуклеарах периферической крови, в тканях миндалин и слюнных желез [19,44,47].

Хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6). В 1993 году было установлено наличие генома ВГЧ-6, встроенного в ДНК мононуклеаров периферической крови. Геном ВГЧ-6 интегрирует в теломеру хромосомы клетки хозяина [7,12,26,32]. Теломеры – это концевые участки хромосом, для которых отсутствует способность к соединению с другими хромосомами, тем самым они выполняют защитную функцию, также теломеры отвечают за долгосрочный пролиферативный потенциал клеток. Короткие теломеры способствуют старению соматических тканей человека. Интеграция ВГЧ-6 в теломеру приводит к её укорочению, так как теломеры со встроенной ДНК ВГЧ-6 склонны к усечению [26].

И ВГЧ-6А, и ВГЧ-6В могут встраивать геном в соматические хромосомы, для ВГЧ-6А хромосомная интеграция является единственным способом латенции. Генетическая информация вируса существует в виде кольцевой формы, эписомы и конкатемеров. Кольцевая форма находится в составе вириона, она и проникает в клетку. В виде эписомы ДНК вируса находится в ядре. Конкатемеры образуются в процессе репликации. При интеграции в хромосому кольцевой формы или эписомы вирус теряет возможность реплицироваться в дальнейшем, так как во время процесса встраивания теряет определённые фрагменты. Интеграция конкатемера приводит к присоединению полноценного вирусного генома, что создает условия для дальнейшей репликации вируса [12,26,32,35].

Интеграция ВГЧ-6А и 6В может происходить в теломеры разных хромосом: 9q, 10q, 13q, 17p, 18q, 19q и 22q. Особое внимание исследователей привлекает интеграция вируса в 17 хромосому. Это связано с частой интеграцией ВГЧ-6 в ее теломерные участки и локализацией в ней генов, которые отвечают за реакцию на повреждение ДНК и остановку клеточного цикла во время повреждения клетки. Потеря короткого плеча 17 хромосомы, включая теломерные области, часто связана с редкими заболеваниями, такими как синдром Миллера-Дикера [18,26].

ВГЧ 6А и ВГЧ 6В содержат консервативный ген U94. Экспрессия U94 наблюдается в продуктивной и латентной фазах инфекции. Белок U94 подавляет репликацию ВГЧ-6А и 6В, ВГЧ-7 и цитомегаловируса в инфицированных клетках с дозозависимым эффектом и тем самым способствует латенции вирусов [15,16]. Во время естественного заражения ВГЧ-6 развивается иммунный ответ против продукта гена U94. Антитела против белка U94 выявляются во время сероконверсии у остро ин-

фицированных лиц. Более высокие титры антител против U94 были обнаружены при рассеянном склерозе и тиреоидите Хашимото [14,16].

ВГЧ 6А и ВГЧ 6В и белок U94 (даже в отсутствие вирусной инфекции) индуцируют экспрессию транскрипционного фактора ATF3, который, в свою очередь, активирует экспрессию и высвобождение растворимой формы неклассического человеческого лейкоцитарного антигена G (HLA-G). Это приводит к нарушению функций натуральных киллеров в отношении инфицированных клеток. Индукция экспрессии и высвобождения HLA-G коррелирует с подавлением противовирусного ответа и является механизмом, который вирус использует для защиты от иммунного ответа [16,35]. U94 способствует развитию демиелинизации, так как ингибирует миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов, отвечающих за синтез миелина. [13]. Белок U94 подавляет ангиогенез, индуцируя выработку растворимого HLA-G и позволяя HLA-G проявлять свою антиангиогенную активность. Способность модулировать пути ангиогенеза U94 может быть применена для противодействия развитию онкопатологии [16,36].

Выявлено, что сверхэкспрессия U94 ингибирует пролиферацию клеток глиомы и образование колоний, что может быть связано с остановкой клеточного цикла в S-фазе, индуцированной U94. U94 ингибирует миграцию и инвазию клеток глиомы. В клетках, сверхэкспрессирующих U94, была обнаружена сниженная экспрессия проангиогенных факторов, (сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов) и коллагеназ. Таким образом, U94 нарушает пролиферацию и миграцию клеток глиомы, а также инвазию и ангиогенез [24].

Клинические проявления. В большинстве случаев ВГЧ-6-инфекция у иммунокомпетентных пациентов является доброкачественным и самолимитирующимся заболеванием, завершающимся спонтанным выздоровлением. Заражение ВГЧ-6А приводит к развитию первично-латентной инфекции без клинических проявлений. У взрослых людей первичная ВГЧ-6А-инфекция наблюдается редко и может протекать тяжело. Она характеризуется развитием лимфоаденопатии, мононуклеозоподобного синдрома, гепатита, миокардита и энцефалита. В результате первичного инфицирования ВГЧ-6В могут развиваться следующие варианты патологии: розеола, острая лихорадка без сыпи с фебрильными судорогами или энцефалит [3,7,22,27,44].

Розеола (внезапная экзантема, exanthema subitum) является болезнью детей младшего возраста, с пиком в возрасте 7-13 месяцев жизни. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Средний инкубационный период ВГЧ-6-инфекции составляет 9-10 дней. Заболевание начинается с повышения температуры тела до 39-41 °С, которое длится от 3 до 5 суток. Лихорадка может сопровождаться гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, увеличением шейных и затылочных лимфоузлов, рвотой, диареей, конъюнктивитом, отеком век, острым средним отитом, воспалением барабанной перепонки, вулопалатоглоссальными пятнами Нага-ямы, ринореей, кашелем, вздутием родничка, повышенной раздражительностью и пиурией. Возможно развитие фебрильных судорог. Накануне или после снижения температуры тела на коже ребенка появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь. Элементы сыпи размерами 2-3 мм в диаметре преимущественно локализируются на коже туловища, шеи и верхних конечностей, свободными от сыпи или имеющими незначительное количество элементов экзантемы остаются лицо и ноги. Сыпь исчезает в течение двух суток без пигментации и шелушения. Особенностью розеолы является относительно неплохое самочувствие ребенка, сохранение аппетита и активности. В общем анализе крови в первые сутки заболевания может отмечаться лейкоцитоз, быстро сменяющийся лейкопенией с лимфоцитозом, моноцитозом и нейтропенией, возможно выявление атипичных мононуклеаров и тромбоцитопении [6,10,43].

Острая лихорадка без сыпи характеризуется повышением температуры тела и развитием фебрильных судорог. Лихорадка длится от 3 до 5 суток, достигает высоких цифр, возможно, 40 градусов Цельсия. Судороги в данной ситуации являются фактором риска развития эпилепсии [4,6,19]. По данным М.А. Никольского среди детей, поступивших в инфекционный стационар с фебрильными судорогами, ВГЧ-6 в 40 % случаев является причиной патологического состояния [6].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ), ассоциированный с ВГЧ-6. У пациентов наблюдаются: лихорадка в 71 % случаев, лимфоаденопатия в 90 % случаев, ангина в 73 % случаев, гепатомегалия в 81 % случаев, спленомегалия в 64 % случаев, экзантема в 54 % случаев и явления васкулита в 27 % случаев. Лимфоцитоз был зарегистрирован у всех пациентов, атипичные монуклеары были выявлены у 56 % пациентов. Высыпания аллергического характера и явления васкулита у детей с ИМ, ассоциированным с ВГЧ-6, наблюдались в 3 раза чаще, чем при ИМ, вызванном вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом, а атипичные монуклеары выявлялись реже, чем при других вариантах ИМ [8].

Энцефалит/менингоэнцефалит различной степени выраженности может развиваться при наличии иммунодефицита или явиться осложнением других форм инфекции. Нередко характер поражения мозга описывается как тяжелый панэнцефалит или очаговый некротический энцефалит [1,30,44]. В редких случаях энцефалит развивается у здоровых иммунокомпетентных лиц [31].

У пациентов после трансплантации органов на фоне иммуносупрессивной терапии возможна реактивация ВГЧ-6-инфекции с развитием пневмонии, миокардита, гепатита (в том числе с молни-

носным течением), энцефалита/менингоэнцефалита, когнитивных расстройств, реакции «трансплантат против хозяина», отторжения трансплантата. При развитии реакции отторжения трансплантата обнаруживается значительное увеличение количества антител к ВГЧ-6, ВГЧ-6 выделяется из лимфоцитов периферической крови, ДНК ВГЧ-6 обнаруживается в эпителиальных клетках, лимфоцитах и гистиоцитах биопсийного материала [1,10,29,44].

Зарегистрированы случаи развития *миелита*, ассоциированного с ВГЧ-6, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее частыми симптомами заболевания были зуд, боль в конечностях и/или спине, онемение. В таких ситуациях возможно прогрессирование заболевания вплоть до развития энцефалита. При раннем назначении противовирусной терапии (ганцикловир) исход заболевания, как правило, благоприятный [41].

ВГЧ-6А причастен к развитию рассеянного склероза. Этот вирус обнаруживают в очагах демиелинизации, в частности, в ядрах олигодендроцитов, отвечающих за синтез миелина [5,11]. К тому же вирусный белок U94 ингибирует миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов. [13]. У пациентов с этой патологией выявляются более высокие уровни антител к вирусу, чем у здоровых лиц. Начало болезни и её обострения сопровождаются усилением репликации вируса, что проявляется увеличением вирусной нагрузки [5,11].

ВГЧ-6А способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. Инфицирование лимфоцитов этим вирусом повышает экспрессию CD4-рецепторов на поверхности клеток, тем самым создавая более благоприятные условия для заражения ВИЧ Т-лимфоцитов [4,46].

ВГЧ-6 связывают с лимфопролиферативными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, аутоиммунной патологией. ДНК вируса выявляется в клетках биопсийных образцов Ходжкинских и неходжкинских лимфом, а также при лимфоме Беркитта, лимфогранулематозе, болезни Крона, аутоиммунном тиреоидите, системной красной волчанке [1,5]. ВГЧ-6А принимает участие в развитии синдрома хронической усталости. У пациентов с синдромом хронической усталости выявляют высокие титры антител и ДНК вируса в лимфоцитах. ВГЧ-6В причастен к развитию эпилепсии [4,5,10,11].

Присутствие ВГЧ-6, транскриптов ВГЧ-6 и белков оболочки вируса было обнаружено в биоптатах миокарда пациентов с миокардитом. На фоне лечения ганцикловиром состояние данных пациентов значительно улучшилось [18,28,44].

В период пандемии Новой коронавирусной инфекции (НКВИ) существенно увеличилось количество пациентов с розовым лишаем и болезнью Кавасаки, заболеваниями потенциально ассоциированными с ВГЧ-6. Эта ситуация связана с реактивацией ВГЧ-6 у пациентов с НКВИ, обусловленной в том числе и повышенной экспрессией рецептора CD134, к которому тропен подтип ВГЧ-6В [20].

Активация ВГЧ-6 может быть спровоцирована некоторыми лекарственными препаратами в процессе развития DRESS/DIHS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms / drug-induced hypersensitivity syndrom) - лекарственно-индуцированного синдрома гиперчувствительности. К препаратам, способным спровоцировать это состояние относят: абакавир, аллопуринол, дапсон, карбамазепин, ко-тримоксазол, ламотриджин, мексилетин, миноциклин, невирапин, сульфасалазин, фенитоин, фенобарбитал. Рассматривается роль стронция ранелата, доксициклина, цефтриаксона, цефексимеда, этамбутола в индукции данного синдрома. DRESS/DIHS представляет собой системную реакцию, характеризующуюся появлением лихорадки, высыпаний, лимфоаденопатии, лейкоцитоза с эозинофилией, гепатита, а также спленомегалии, нефрита, эозинофильной пневмонии, сиаладенита. Сыпь появляется сначала на лице, верхней половине туловища и верхних конечностях, далее вовлекаются нижние конечности. Элементов сыпи обычно нет на ладонях и подошвах. Может развиваться периорбитальный отек или отек лица с мельчайшими пустулами. Экзантема может прогрессировать с развитием эритродермии или эксфолиативного дерматита, особенно если продолжается применение провоцирующего препарата. Характерным признаком DRESS/DIHS является прогрессирование симптоматики после отмены препарата [2].

Клинические проявления хиВГЧ-6. Клинических проявлений врожденной ВГЧ-6-инфекции не выявлено. ХиВГЧ-6 (+) пациенты могут заражаться ВГЧ-6. У них ВГЧ-6 длительно персистирует и может вызвать когнитивные нарушения и синдром хронической усталости. Имеет место вероятность активации хиВГЧ-6 с развитием клиники острой инфекции у пациентов после трансплантации костного мозга [7,26].

Присутствует информация о том, что у хиВГЧ-6(+) лиц повышен риск развития кардиопатологии. У хиВГЧ-6(+) пациентов в 3,3 раза чаще развивается стенокардия. Существуют данные о связи укорочения теломер с заболеваниями сердца, именно поэтому интеграция ВГЧ-6, приводящая к ушению теломер, может ускорить начало развития заболеваний сердца [18,23,38].

Диагностика. Выявление IgM к ВГЧ-6 возможно с 4-7 дня болезни, титр достигает максимума ко 2-3 неделе, IgM перестают выявляться через 2 месяца. Эти антитела не выявляются при реактивации инфекции. Выявление IgG возможно с 7-10 дня болезни, титр достигает максимума ко 2-3 неделе, IgG сохраняются в течение всей жизни. Большинство людей старше 2 лет имеют IgG к этому вирусу. Для диагностики острого процесса необходимы парные сыворотки для выявления 4-кратного

нарастания титра антител и сероконверсии [21,33,44]. При помощи культурального метода можно выделить вирус из периферических мононуклеаров во время лихорадки. Применение моноклональных антител позволяет выявлять А и В подтипы вируса. При помощи качественного варианта ПЦР можно обнаружить генетический материал ВГЧ-6 в крови, слюне, ликворе. Количественная ПЦР позволяет определить вирусную нагрузку [6,22].

Методы диагностики хиВГЧ-6. У лиц с хиВГЧ-6 в течение всей жизни выявляется очень высокая вирусная нагрузка в крови и во всех других тканях организма: более 10^6 копий в 1 мл цельной крови и более 10^5 в сыворотке. Пациенты с данной особенностью имеют постоянно высокий уровень вирусной ДНК в сыворотке и в цельной крови, значительно более высокий, чем лица с первичной инфекцией и лица без хиВГЧ-6. Имеет значение проведение количественной ПЦР родителям, братьям и сестрам пациента, так как хиВГЧ-6 наследуется. ХиВГЧ-6-состояние может быть подтверждено при помощи ПЦР-тестирования волосяных фолликулов или ногтей, потому что только лица с хиВГЧ-6 имеют ВГЧ-6 в этих тканях. При помощи цитогенетического метода флуоресцентной гибридизации *in situ* можно выявить интеграцию генома ВГЧ-6 в определенную хромосому [7,17,18,22,45].

Высокая вирусная нагрузка также характерна для активации латентной инфекции у реципиентов органов, больных с реакцией «трансплантат против хозяина», больных с синдромом лекарственно-индуцированной гиперчувствительности, пациентов с энцефалитом. У них вирусная нагрузка в 1 мл крови составляет 10^6 и более копий/мл, так же, как и у лиц с хиВГЧ-6. Следует учитывать, что у лиц с хиВГЧ-6 ДНК вируса в ликворе методом ПЦР не определяется, так как в норме клетки крови в нем практически отсутствуют [4,17].

У пациентов с активной экзогенной ВГЧ-6 инфекцией вирусная нагрузка менее 10^5 копий в 1 мл цельной крови (обычно варьирует от 10^3 до 10^4 копий ВГЧ-6А/В в мл) и менее 3×10^3 копий/мл в сыворотке [17,18,45]. Уровень ДНК в ликворе у пациентов с энцефалитом определяется в диапазоне от 600 до 10^6 копий/мл [1,17,44]. В плазме больных с реактивацией инфекции вирусная нагрузка более 10^3 копий в 1 мл [47].

ПЦР с обратной транскрипцией позволяет выявить матричную РНК и, следовательно, активную репликацию вируса. При помощи этого варианта ПЦР можно разграничить острую ВГЧ-6-инфекцию и хиВГЧ-6-состояние, латентную инфекцию и ее реактивацию, а также выявить активацию вируса у лиц хиВГЧ-6(+) [10,17,22,45,47].

Лечение. Для лечения розеолы, острых лихорадочных состояний, фебрильных судорог и инфекционного мононуклеоза применяют патогенетическую и симптоматическую терапию (дезинтоксикацию, жаропонижающие, антигистаминные и противосудорожные препараты соответственно симптоматике) [6,43].

Показаниями к назначению противовирусной терапии являются поражения ЦНС (энцефалит/менингоэнцефалит) и клинически значимая активная инфекция на фоне иммунодефицита. Имеются сообщения о лечении активной инфекции у лиц с рассеянным склерозом, другими демиелинизирующими заболеваниями и синдромом хронической усталости. В качестве противовирусных препаратов в случаях развития тяжелой и осложненной патологии применяют ганцикловир и фоскарнет. Ганцикловир эффективен в отношении 6В подтипа вируса, фоскарнет действует и на ВГЧ-6А, и на ВГЧ-6В. Ганцикловир и фоскарнет официально разрешены для применения с 12 лет, но имеет место опыт применения ганцикловира у детей младше 12 лет в случаях тяжелого течения инфекции. Ацикловир имеет крайне низкую эффективность в отношении ВГЧ-6 [6,31,34,41,44].

Лечение DRESS/DIHS включает отмену инициирующего препарата и обязательное назначение системных глюкокортикостероидов, которые улучшают прогноз выздоровления без нарушения функции внутренних органов и уменьшают риск развития аутоиммунной патологии, которая может быть спровоцирована данным синдромом. Реактивация герпес-вирусов у пациентов с DRESS/DIHS заставляет ограничить длительное лечение высокими дозами глюкокортикостероидов с целью уменьшения риска развития иммуносупрессии. Рекомендуются медленное снижение дозы при улучшении состояния пациента и постоянный мониторинг возможной активации вирусов герпеса человека, в том числе 6 типа [2].

Заключение. ВГЧ-6 вызывают первичную инфекцию, могут находиться в латентном состоянии, при определенных условиях склонны к реактивации, способны интегрировать геном в теломеры соматических хромосом. ВГЧ-6 имеет два подтипа 6А и 6В, которые генетически отличаются друг от друга. Каждый из этих вирусов вызывает определенный спектр заболеваний. Белок U94 ВГЧ-6 регулирует репродукцию вируса, подавляет иммунный ответ, способствует развитию демиелинизации, может нарушать пролиферацию, миграцию, инвазию опухолевых клеток, а также онкоангиогенез. Для диагностики заболеваний и состояний, ассоциированных с данным вирусом, применяют ПЦР-методы. Противовирусными препаратами для лечения тяжелых форм ВГЧ-6-инфекции являются ганцикловир и фоскарнет.

Литература

1. Анохин В. А., Сабитова А. М. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - Т. 61, №5. - С. 127-131. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-127-131
2. Воржева И.И. DRESS-синдром как одна из тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности // Аллергология. - 2010. – Т. 53, № 2. – С. 32-36.
3. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Автореф. дисс... канд. биол. наук. - М: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. - 2009. - 24 С.
4. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Крамарь О.Г. Герпетическая инфекция человека 6-го типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики // Лечение и профилактика. - 2014. – Т. 12, № 4. - С. 53-63.
5. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А., Ахмедова Е.М. Современный взгляд на лимфопрлиферативную герпесвирусную иммунопатологию человека // Научно-практическая ревматология. - 2008. - № 1. - С. 49-54.
6. Никольский М.А. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, у детей: современное состояние проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 2. – С. 93-97.
7. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа // Инфекция и иммунитет. - 2015. – Т. 5, № 1. – С. 7-14. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-7-14
8. Черноусов А.Д., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V и VI типов // Детские инфекции. - 2005. - № 3. - С. 6-11.
9. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // Arch. Virol. - 2014. - Vol. 159, № 5. - P. 863-870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5.
10. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections // Clin. Microbiol. Rev. - 2015. – Vol. 28, № 2. - P. 313-335. doi: 10.1128/CMR.00122-14.
11. Alvarez-Lafuente R., de las Heras V., Garcia-Montojo M. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis; relapsing-remitting versus secondary progressive // Mult. Scler. - 2007. - Vol. 13, № 5. - P. 578-583. doi: 10.1177/1352458506072667.
12. Arbuckle J.H., Medveczky P.G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration // Microbes. Infect. - 2011. - Vol.13, № 8-9. - P. 731-741. doi: 10.1016/j.micinf.2011.03.006.
13. Campbell A.; Hogestyn J.M.; Folts C.J, et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration // Sci. Rep. - 2017. - №7. - P. 3978. [https://doi: 10.1038/s41598-017-04432-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-04432-y).
14. Caselli E., Boni M., Bracci A., et al. Detection of antibodies directed against human herpesvirus 6 U94/REP in sera of patients affected by multiple sclerosis // J. Clin. Microbiol. - 2002. - Vol. 40, № 11. - P. 4131-4137. doi: 10.1128/JCM.40.11.4131-4137.2002.
15. Caselli E., Bracci A., Galvan M., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) U94/REP protein inhibits betaherpesvirus replication // Virology. - 2006. - Vol. 346, № 2. - P. 402-414. doi: 10.1016/j.virol.2005.11.018.
16. Caselli E., D'Accolti M., Caccuri F., et al. The U94 Gene of Human Herpesvirus 6: A Narrative Review of Its Role and Potential Functions // Cells. - 2020. - Vol. 9, № 12. - P. 2608. <https://doi.org/10.3390/cells9122608>
17. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) // J. Clin. Virol. - 2010. – Vol. 48, № 1. - P. 55-57. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.007.
18. Collin V., Flamand L. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B // Viruses. - 2017. - № 9. - P. 160. <https://doi.org/10.3390/v9070160>
19. De Bolle L., Naeses L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy // Clinical Microbiology reviews. - 2005. – Vol. 18, №1. – P. 217-245. doi: 10.1128/CMR.18.1.217-245.2005.
20. Dursun R., Temiz S.A. The clinics of HHV-6 infection in COVID-19 pandemic: Pityriasis rosea and Kawasaki disease // Dermatol. Ther. - 2020. - 33. - e13730.
21. Ethel C.S., Dolores B., Patricia B., et al. Isotype immune response of IgG antibodies at the persistence and reactivation stages of human herpes virus 6 infection // J. Clin. Virol. - 2004. - № 31. - P. 266-269. doi: 10.1016/j.jcv.2004.05.013.
22. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Dharam V. Ablashi. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and Clinical Management. Third edition. - 2014. - P. 341.
23. Gravel A., Dubuc I., Morissette G., et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2015. - № 112. - P. 8058-8063.

24. Gu B., Li L. Li, M., et al. U94/rep of human herpesvirus 6 inhibits proliferation, invasion, and angiogenesis of glioma // *Cancer Manag. Res.* - 2018. - № 10. - P. 5991–6001.
25. Harberts E., Yao K., Wohler J.E. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 2011. - Vol. 108, № 33. - P. 13734-13739. doi: 10.1073/pnas.1105143108.
26. Huang Y., Hidalgo-Bravo A., Zhang E., et al. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome // *Nucleic Acids Res.* - 2014. - Vol. 42, № 1. - P. 315-327. doi: 10.1093/nar/gkt840.
27. Knipe D.M., Howley P.M., editors. *Human herpesvirus 6 and 7. Fields Virology.* - 2013. - P. 2058-2080.
28. Kuhl U., Lassner D., Wallaschek, N., et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: Prevalence and treatment // *Eur. J. Heart Fail.* - 2015. - № 17. - P. 9-19.
29. Lee S.O., Brown R.A., Razonable R.R. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* - 2012. - Vol.14, № 4. - P. 346-354. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00715.x.
30. Mannonen L., Herrgård E., Valmari P., et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease // *Pediatr. Neurol.* - 2007. - Vol. 37, № 3. - P. 186-191. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.011.
31. Mekheal E., Tagliaferri A.R., Vasquez K.S. A Rare Case of HHV-6 Encephalitis in an Immunocompetent Host: Case Report and Literature Review // *Cureus.* - 2022. - Vol.14, № 3. - e23007. doi: 10.7759/cureus.23007.
32. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration // *J. Virol.* - 2010. - Vol. 84, № 23. - P. 12100-12109. doi: 10.1128/OVI.01169-10.
33. Nielsen L., Vestergaard B.F. A mu-capture immunoassay for detection of human herpes virus-6 (HHV-6) IgM antibodies in human serum // *J. Clin. Virol.* - 2002. - № 25. - P. 145-154. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00256-6.
34. Olli-Lähdesmäki T., Haataja L., Parkkola R., et al. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child // *Pediatr. Neurol.* - 2010. - Vol. 43, № 1. - P. 53-56. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.003.
35. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6 // *Viruses.* - 2017. - № 9. - P. 194.
36. Rizzo R., D'Accolti M., Bortolotti D., et al. Human Herpesvirus 6A and 6B inhibit in vitro angiogenesis by induction of Human Leukocyte Antigen G // *Sci. Rep.* - 2018. - № 8. - 17683. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36146-0>
37. Rizzo R., Soffritti I., D'Accolti M., et al. HHV-6A/6B Infection of NK Cells Modulates the Expression of miRNAs and Transcription Factors Potentially Associated to Impaired NK Activity // *Front. Microbiol.* - 2017. - № 8. - P. 2143.
38. Salahuddin S. Z., Ablashi D. V., Markham P.D., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders // *Science.* - 1986. - Vol. 234, № 4776. - P. 596-601. doi: 10.1126/science.2876520.
39. Saliques S., Zeller M., Lorin J., et al. Telomere length and cardiovascular disease // *Arch. Cardiovasc. Dis.* - 2010. - № 103. - P. 454-459.
40. Santoro F., Kennedy P., Locatelli G., et al. CD46 Is a Cellular Receptor for Human Herpesvirus 6 // *Cell.* - 1999. - Vol. 99, № 7. - P. 817-827. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81678-5.
41. Shiroshita K, Mori T, Kato J., et al. Clinical characteristics of human herpesvirus-6 myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its favorable outcome by early intervention // *Bone Marrow Transplant.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 939-945. doi: 10.1038/s41409-019-0755-2.
42. Tang H., Serada S., Kawabata A., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2013. - Vol. 110, № 22. - P. 9096-9099. doi: 10.1073/pnas.1305187110.
43. Tremblay C., Brady M. Roseola infantum (exanthema subitum). - 2016. - 24. - 16. <http://www.uptodate.com>.
44. Tremblay C. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of human herpesvirus 6 infection in adults. - 2016. - 24. - 159. <http://www.uptodate.com>
45. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles // *J. Clin. Microbiol.* - 2006. - Vol. 44, № 4. - P. 1571-1574. doi: 10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006.
46. Ward K.N. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent // *J. Clin. Virol.* - 2005. - Vol. 32, № 3. - P. 183-193. doi: 10.1016/j.jcv.2004.11.008.

47. Zerr D.M., Bueckh M., Delaney C., et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. - 2012. - № 18. - P. 1700-1708. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.05.012.

Старостина Валерия Игоревна – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, инд. 450008; v.i.starostina@yandex.ru; 89867002057.

МАТЕРИАЛЫ

КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕ- МЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЮГЕ РОССИЙСКОГО ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА»

(22 сентября 2023 г., ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, г. Владивосток)

22 сентября 2023 г. в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора (г. Владивосток, Приморский край) состоялась конференция «Актуальные проблемы обеспечения биологической безопасности на юге российского Дальнего Востока» под председательством директора Института, д.б.н. Щелканова М.Ю.

На конференции сделаны доклады с широким охватом проблем биологической безопасности региона от микробиологии и эпидемиологии до токсикологии и изучения противовирусной активности биологически активных веществ из эндемиков Дальнего Востока. Было отмечено, что освоение колоссальных биологических ресурсов Уссурийской тайги и Тихого океана в интересах устойчивого развития страны требует систематической работы по комплексному анализу рисков в сфере биологической безопасности.

Материалы докладов, тематика которых соответствует профилю «Дальневосточного журнала инфекционной патологии», предлагается вниманию читателей.

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ПАТОЛОГИЯ КЛЕТОК ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ COVID-19

С.А. Абрамова¹, Е.И. Дробот¹, Е.В. Пустовалов^{1,2}, Л.М. Сомова¹,
М.Ю. Щелканов^{1,2,3}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²Дальневосточный Федеральный университет, Владивосток, Россия

³ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

ULTRASTRUCTURE PATHOLOGY OF INNATE IMMUNITY CELLS DURING COVID-19

S.A. Abramova¹, E.I. Drobot¹, E.V. Pustovalov^{1,2}, L.M. Somova¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,2,3}

¹G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

³Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

Современные технологии позволили значительно расширить научные представления о функциональных возможностях клеток врождённого иммунитета – ключевых участников клеточного звена воспаления при инфекционных заболеваниях; при этом, показано, что участие нейтрофилов не ограничивается рамками системы врождённого иммунитета [1, 2].

Пандемическое распространение COVID-19 [3-6] в результате преодоления SARS-CoV-2 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [7-9] межвидового барьера и проникновения из популяций своего резервуарного хозяина – летучих мышей (Chiroptera, Microchiroptera) [10-12] – в популяцию человека (что уже ни раз фиксировалось в новейшей истории [13-15], хотя и не масштабировалось до полноценной пандемии) с самого начала сопровождалось накоплением данных о значительном вовлечении иммунной системы в патологический процесс, включая лейкоциты периферической крови [16-18]. Гематологические изменения были описаны уже в первых исследованиях пациентов с COVID-19, когда были отмечены лимфоцитопения и выраженные аномалии нейтрофильного ростка. В единичных работах сообщается о морфологических аномалиях клеток периферической крови [19-21], однако в доступной литературе нам не удалось встретить работ об ультраструктурных исследованиях этих клеток.

Цель настоящей работы – охарактеризовать ультраструктурную морфологию клеток периферической крови у пациентов с COVID-19, определить значение её изменений в развитии дисфункции иммунной системы и для диагностики заболевания.

В работе представлены результаты морфологического исследования лейкоконцентрата периферической крови 30 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом COVID-19 в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (Владивосток). Диагноз был подтвержден с помощью ПЦР-теста.

Полученный осадок лейкоконцентрата из гепаринизированной крови пациентов фиксировался по Ито в растворе параформальдегида, а затем дофиксировался в четырехокиси осмия. Далее образцы обезжировались и заливались в эпоксидные смолы. Для электронно-микроскопического исследования ультратонкие срезы контрастировались уранилацетатом и цитратом свинца. Срезы готовили на ультрамикротоме LKB-V (LKB, Швеция); ультратонкие срезы просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100S (JEOL, Япония).

Исследование субмикроскопической организации эукариотических клеток даёт возможность углубленного понимания сущности и механизмов патологического процесса при различных болезнях человека и животных, в том числе – при вирусных инфекциях. Наше внимание было сосредоточено на морфологию полиморфноядерных (нейтрофилы/гранулоциты) и мононуклеарных (моноциты) лейкоцитов крови, характеризующих базальный уровень иммунной системы [22, 23].

В нашей работе впервые изучена ультраструктура циркулирующих лейкоцитов у пациентов с COVID-19, что позволило детализировать аномалии этих клеток, вызванные коронавирусом SARS-CoV-2, и оценить их патогенетическое значение. При этом, важно отметить, что у пациентов с COVID-19 среднее число морфологически измененных лейкоцитов, включая нейтрофилы и моноциты, составило 69 %, что согласуется с данными научной литературы [20, 21]. Эти изменения характеризовались ядерным дисморфизмом с появлением аномальных форм, отсутствующих у здоровых лиц.

Нами было установлено, что в ядрах как нейтрофилов, так и моноцитов преобладал транскрипционно неактивный (конденсированный) хроматин, расположенный под ядерной оболочкой

(плазмалеммой). Центральная часть ядра была заполнена транскрипционно активным эухроматином, находящимся в деконденсированном (диспергированном) состоянии. Это указывало на то, что коронавирус SARS-CoV-2 не вызывал отчетливого стимулирующего действия на циркулирующие лейкоциты крови.

На поверхности наружной цитоплазматической мембраны лейкоцитов наблюдалась редукция микроворсинок с наличием лишь единичных выростов цитоплазмы. Цитоплазма нейтрофилов была плотно заполнена секреторными гранулами. Однако в наших исследованиях при коронавирусной инфекции в нейтрофилах периферической крови не удалось визуализировать экзоцитоз гранулярного содержимого во внеклеточное пространство с появлением запустевших гранул. Это позволяет предположить о нарушении одной из важных эффекторных функций нейтрофилов, а именно – секреторной дегрануляции, обычно сопутствующей «метаболическому взрыву». В части клеток выявлена вакуолизация цитоплазмы разной степени выраженности.

При электронной микроскопии лейкоконцентрата периферической крови пациентов с COVID-19 также обращало на себя внимание наличие большого количества клеток с измененной формой ядра и апоптотических лейкоцитов, содержащих ядерные фрагменты. Как известно, в отличие от некроза разрушение ядра при апоптозе происходит с участием специальной кальций/магний-зависимой эндонуклеазы, расщепляющей молекулы ДНК в участках между нуклеосомами, что приводит к формированию однотипных по размерам фрагментов ядерной ДНК [24]. Обнаруживались лейкоциты с сегментированным ядром неправильной и причудливой формы, двухядерные дейкоциты, а также кариорексис ядра.

Таким образом, электронно-микроскопические исследования ультратонких срезов лейкоконцентрата периферической крови пациентов с COVID-19 показали, что выявленные морфологические аномалии лейкоцитов можно рассматривать как маркеры гипореактивности этих клеток со снижением их бактерицидного потенциала.

К этим морфологическим аномалиям отнесены:

1. нарушение секреторной дегрануляции нейтрофилов, при которой обычно происходит выделение содержимого гранул во внеклеточное пространство и проявляется его бактерицидное действие на нефагоцитированные микроорганизмы;
2. сглаженность плазмалеммы лейкоцитов с малым числом микроворсинок – цитоплазматических выростов на поверхности лейкоцитов, участвующих в захвате объектов фагоцитоза;
3. большое количество апоптотических лейкоцитов, у которых фагоцитарная способность редуцирована.

Полученные результаты свидетельствуют о кариопатологическом эффекте вируса SARS-CoV-2 на лейкоциты периферической крови. Еще в 2002 г. И.Н. Ильинских было установлено, что многие вирусы и живые вакцины вызывают кариопатологические изменения в лимфоцитах крови человека и животных, что сопровождается иммунодепрессивным состоянием организма [25]. В нашей работе впервые у пациентов с COVID-19 обнаружены кариопатологические изменения в нейтрофилах и моноцитах крови, характеризующих состояние врожденного иммунитета. Выявление морфологических аномалий в лейкоцитах периферической крови имеет клинико-диагностическую и прогностическую значимость при данной инфекции.

Литература

1. Долгушин ИИ, Мезенцева ЕА, Савочкина АЮ, Кузнецова ЕК. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(1):9-38.
2. Johansson C, Kirsebom FC. Neutrophils in respiratory viral infections. *Mucosal Immunology*. 2021;14:815-827.
3. Щелканов МЮ, Колобухина ЛВ, Бургасова ОА и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(3):421-445.
4. Никифоров ВВ, Колобухина ЛВ, Сметанина СВ и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с.
5. Щеглов БО, Семейкина ЛМ, Щелканов ЕМ и др. Программа для прогнозирования эпидемической динамики COVID-19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ в Российской Федерации № 2022611150. Дата государственной регистрации: 20.01.2022.
6. Щелканов МЮ. Этиология COVID-19. В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 11-53.
7. Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):221-246.
8. Грибова ВВ, Окунь ДБ, Шалфеева ЕА и др. Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе – связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта. *Якутский медицинский журнал*. 2020;(2):44-47.

9. Щелканов МЮ, Дунаева МН, Москвина ТВ и др. Каталог вирусов рукокрылых (2020). Юг России: экология, развитие. 2020;15(3):6-30.
10. Щелканов МЮ, Табакаева ТВ, Любченко ЕН и др. Рукокрылые: общая характеристика отряда. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2021. 130 с.
11. Щелканов ЕМ, Уколов СС, Дунаева МН и др. Эхолокация рукокрылых (Chiroptera Blumenbach, 1779) как элемент их экологической пластичности. Юг России: экология, развитие. 2020;15(4):6-20.
12. Щелканов МЮ, Щелканов ЕМ, Уколов СС и др. Биоэхолокация. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2021. 250 с.
13. Щелканов МЮ, Колобухина ЛВ, Львов ДК. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013;10:49-54.
14. Щелканов МЮ, Ананьев ВЮ, Кузнецов ВВ, Шуматов ВБ. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;(2):94-98.
15. Щелканов МЮ, Ананьев ВЮ, Кузнецов ВВ, Шуматов ВБ. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;(3):25-29.
16. Сомова ЛМ, Коцюрбий ЕА, Дробот ЕИ и др. Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(1):11-20.
17. Kuznetsova TA, Andryukov BG, Makarenkova ID, et al. The potency of seaweed sulfated polysaccharides for the correction of hemostasis disorders in COVID-19. Molecules. 2021;26(9):2618.
18. Сомова ЛМ, Коцюрбий ЕА, Дробот ЕИ и др. Патоморфология лимфатических узлов в случаях тяжёлой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наблюдавшихся в Приморском крае. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(4):16-24.
19. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):870-872.
20. Мишура ЛГ, Ногина РГ, Липова ВА, Гайковская ЛБ. Особенности изменения морфологии клеток периферической крови и выпотных жидкостей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(S4):45.
21. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. Brit Med J Case Rep. 2020;13:e236117.
22. Маянский АН, Маянский ДН. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 340 с.
23. Тотолян АА, Фрейдлин ИС. Клетки иммунной системы. Санкт-Петербург: Наука, 2000. 231 с.
24. Пальцев МА, Пауков ВС. Патология. Том 1. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 89-94.
25. Ильинских ИИ. Кариопатологические изменения в иммунокомпетентных клетках человека и животных под влиянием факторов инфекционной природы. Автореф. дис. докт. биол. наук, 2002.

ПОЛУЧЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ОГУРЕЧНОЙ МОЗАИКИ

**М.Р. Алиев^{1,2}, П.Г. Милованкин³, Н.Н. Какарека¹, Т.П. Смолина³,
В.Ф. Толкач¹, Т.А. Кузнецова³, В.Г. Волков¹, М.Ю. Щелканов^{1,2,3}**

¹Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

²Дальневосточный федеральный университет, школа медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

³НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST CUCUMBER MOSAIC VIRUS

**M.P. Aliev^{1,2}, P.G. Milovankin³, N.N./Kakareka¹, N.P. Smolina³, V.F. Tolkach¹, T.A. Kuznetsova³,
V.G. Volkov¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,2,3}**

¹Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

³G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

Идентификация фитовирусов, изучение их экологии и эпифитотических характеристик, источников их проникновения в местные фитоценозы необходимы для разработки мероприятий по защите агроценозов от вирусных заболеваний, которые не только снижают урожайность экономически значимых сельскохозяйственных культур, но и изменяют потребительские свойства продукции растениеводства [1].

Вирус огуречной мозаики (ВОМ) (Martellivirales: Bromoviridae, *Cucumovirus*) – опасный фитопатоген, поражающий различные растения, включая важные сельскохозяйственные культуры. ВОМ имеет убиквитарное распространение, в том числе, широко распространён на Дальнем востоке, где, как установлено, поражает овощные, декоративные, плодово-ягодные, садовые и дикорастущие растения. В Приморском крае ВОМ впервые был идентифицирован в 1967 году. У растений, поражённых этим вирусом, формируются плоды неправильной формы значительно меньших размеров, а также разрушается хлорофилл, вследствие чего становится невозможным эффективный фотосинтез и синтез глюкозы [1]. Кроме прямого ущерба продуктивности растений ВОМ снижают устойчивость и к неблагоприятным условиям существования [2].

Для идентификации ВОМ используют метод индикаторных растений, позволяющий выявить патогенность штамма, серологические методы, подходящие для экспресс-выявления ВОМ в полевых условиях, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией и секвенирование нуклеиновых кислот для получения исчерпывающей информации о вирусном геноме. В настоящее время, известен ряд иммунологических и молекулярных методов диагностики фитовирусов с высоким уровнем чувствительности и специфичности, основанных на использовании иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммунобиосенсоров, масс-спектрометрии, петлевой изотермической амплификации, геномного секвенирования [1, 3-5]. Однако разработка серологических методов индикации ВОМ на основе моноклональных антител, обеспечивающих повышение чувствительности диагностики и уровня стандартизации выпускаемых на их основе тест-систем, представляется актуальной задачей. К таким методам относятся преципитационные, иммуноферментные, иммунохроматографические, иммунобиосенсорные и иммуноблоттинг.

Цель настоящей работы – получение высокоспецифичных моноклональных антител против ВОМ.

В работе использовали изолят ВОМ-к/кор, полученный из коллекции ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН [6], клетки миеломной линии X63-Ag8.6.5.3, резистентной к 8-азагуанину (НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, РФ), мышей самцов линии BALB/c, массой 18-20 г, полный и неполный адьювант Фрейнда (Sigma-Aldrich, США).

С целью накопления вируса проводили заражение тыквы обыкновенной (*Cucurbita pepo*). Через три недели после инокуляции свежесорванные листья зараженного растения гомогенизировали в 0,1 М фосфатном буфере, pH 7,6, с добавлением 0,1 %-ной тиогликолевой кислоты в соотношении 1:1. Осветляли гомогенат добавлением хлороформа (1:5) либо смеси из хлороформа и 8 %-го бутанола (1:8), после чего подвергали низкоскоростному центрифугированию (6000 об/мин × 30 мин). Осаждали вирус добавлением к супернатанту 8-10 % полиэтиленгликоля (ПЭГ) (4000-6000 г/моль)

(Sigma-Aldrich, США) и NaCl до концентрации 0,2 М. Смесь инкубировали несколько часов при 4 °С. Центрифугировали при 15000 об/мин в течение 10-15 мин. Осадки ресуспендировали в 0,01 М фосфатном буфере, pH 7,6, и оставляли на ночь при температуре 4 °С. Центрифугировали при 10-12 тыс. об/мин в течение 10-15 мин. Осадки повторно ресуспендировали в том же буфере и еще раз центрифугировали. Супернатанты объединяли и концентрировали. Концентрирование вируса производили двумя циклами дифференциального центрифугирования (30 тыс. об/мин × 90 мин). В первом цикле пробирки уравнивали 0,005 М боратным буфером, pH 9,0, с добавлением 0,0005 М ЭДТА в присутствии 2 %-го Тритона X-100. Осадок ресуспендировали в том же буфере, но без Тритона X-100. Второй цикл центрифугирования проводили продавливанием через 1 М сахарозную подушку, приготовленную на 0,005 М боратном буфере, pH 9,0, с добавлением 0,1 %-ой тиогликолевой кислоты. Вирус экстрагировали в минимальном количестве 0,01 М фосфатного буфера, pH 7,6.

Мышей линии BALB/c иммунизировали внутримышечно суспензией ВОМ в концентрации 0,5 г/мл один раз в неделю в течение 3 недель по следующей схеме: 1-ая инъекция ВОМ с полным адъювантом Фрейнда в соотношении 1:1; 2-ая – ВОМ с неполным адъювантом Фрейнда в соотношении 1:1; 3-ья – ВОМ с неполным адъювантом Фрейнда. Последнюю иммунизацию производили за три дня до извлечения селезенки [7]. Иммунизация мышей по описанной выше схеме приводила к выработке антител в титрах $3,7 \pm 0,6 \log_2$, что свидетельствует об эффективности иммунизации и позволяет проводить процедуру гибридизации.

Селезенку гомогенизировали, спленоциты подвергали процедуре слияния с клетками миеломы X63-Ag8.6.5.3. Гибридизацию проводили в стеклянной круглодонной колбе путем медленного добавления ПЭГ молекулярной массой 3000-5000 г/моль (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 50 % и вращением колбы вокруг своей оси на протяжении 5 мин. Реакцию останавливали постепенным добавлением бессывороточной среды DMEM (БиолоТ, РФ). Далее полученную смесь центрифугировали и смешивали со средой, содержащей 15 % эмбриональную телячью сыворотку, гипоксантин, аминоптерин, тимидин, и высевали на 96-луночный планшет для селекции в течении 2 недель. В планшет в качестве фидерных клеток добавляли макрофаги, полученные из брюшной полости здоровой мыши. Восстановление клеток миеломы X63-Ag8.6.5.3 для гибридизации продолжалось в течение 3 недель. Селезенки иммунных мышей подвергались процедуре слияния с клетками миеломы X63-Ag8.6.5.3. Видимые в инвертированном микроскопе колонии гибридомы появились через 10-14 дней.

Эффективность продукции антител проверяли методом радиальной иммунодиффузии на предметных стеклах. Клетки гибридом замораживали в неполной среде с добавлением диметилсульфоксида в холодном азоте для дальнейших исследований [8, 9]. Через 3 недели после гибридизации в реакции радиальной иммунодиффузии в агарозном геле в ряде лунок было зарегистрировано наличие моноклональных антител к ВОМ, продуцируемых гибридомой. В настоящее время, проводится исследование специфичности продуцируемых моноклональных антител.

Таким образом, иммунизация мышей линии BALB/c ВОМ с адъювантом Фрейнда индуцирует иммунный ответ, связанный с созреванием антителопродуцирующих клеток, которые могут использоваться для получения гибридомы, вырабатывающей целевой иммуноглобулин.

Литература

1. Щелканов МЮ, Какарека НН, Волков ЮГ, Толкач ВФ. Становление фитовирусологии на Дальнем Востоке в контексте развития отечественной вирусологии. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 142 с.
2. Козловская ЗН, Романова СА, Леднева ВА и др. Биологические и физико-химические свойства изолятов вируса огуречной мозаики в странах Дальневосточного региона. Сельскохозяйственная биология. 2003;38:114-117.
3. Гнупова РВ, Толкач ВФ, Несмелов ИБ. Идентификация, диагностика и филогенетический анализ вирусов овощных культур в агроценозах бассейна реки Амур (Хабаровский край). Растительный мир Азиатской России. 2014;(4):71-77.
4. Толкач ВФ, Какарека НН, Волков ЮГ. Вирусные болезни овощных и бахчевых сельскохозяйственных культур на юге Дальнего Востока. Юг России: экология, развитие. 2019;14(4):121-133.
5. Finch JT, Klug A, van Regenmortel MH. The structure of cucumber mosaic virus. Journal of Molecular Biology. 1967;11:309-319.
6. Щелканов МЮ, Волков ЮГ, Какарека НН и др. Организация Российской государственной коллекции вирусов Восточной Азии на базе ДВО РАН. В сб.: Научные труды международных научных чтений «Приморские Зори 2017» (Владивосток, Россия; 20-22 апреля 2017 г.). Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2017. 466-470.
7. Zhang N, Channappanavar R, Ma C, et al. Identification of an ideal adjuvant for receptor-binding domain-based subunit vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus. Cellular and Molecular Immunology. 2016;13:180-190.

8. Свиридов ВВ, Волгарева ГМ, Зайцев ЕМ и др. Методические рекомендации по получению гибридом-продуцентов моноклиальных антител к бактериальным антигенам. М: НИИВС им. И.И. Мечникова, 1986. 37 с.

9. Shang, H., Xie, Y., Zhou, X. et al. Monoclonal antibody-based serological methods for detection of Cucumber green mottle mosaic virus. *Virology* 2011; № 8, P. 228 <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-228>.

ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСА SARS-COV-2 В ПРИМОРСКОМ КРАЕ В 2020-2023 гг.

А.А. Белик, Е.В. Персиянова, Н.В. Крылова, Ю.А. Белов, О.В. Иунихина, М.Ю. Щелканов

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

EVOLUTION OF SARS-COV-2 VIRUS IN THE PRIMORSKY KRAI DURING THE PERIOD FROM 2020 to 2023

A.A. Belik, E.V. Persiyanova, N.V. Krylova, Yu.A. Belov, O.V. Iunichina, M.Yu. Shchelkanov.

G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

Возникшее в конце 2019 г. в китайской провинции Хубэй и распространившееся затем по всем странам новое коронавирусное заболевание – COVID-19 – этиологически связанное с SARS-CoV-2 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*), стала первой в истории человечества документированной пандемией, вызванной коронавирусом [1-3] (хотя опасные эпидемические вспышки и эпидемии, связанные с коронавирусами, уже регистрировались в начале XXI века [4-6]). SARS-CoV-2 является природно-очаговым вирусом [7, 8], естественным резервуаром которого являются летучие мыши (Chiroptera, Microchiroptera) [9-13]. Используя панголинов в качестве промежуточных хозяев, SARS-CoV-2 преодолел межвидовой барьер [1, 14], вырвался «на эпидемический простор» и положил начало полномасштабной пандемии [1, 3, 7, 15, 16]. Хотя, на сегодняшний день, ВОЗ официально объявила о завершении пандемии [17], SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в человеческой популяции и продолжает эволюционировать, что повышает риск возникновения новых вариантов и новых эпидемических подъёмов заболеваемости. Благодаря молекулярно-генетическому мониторингу были выявлены генетические варианты SARS-CoV-2, которые циркулировали в различных регионах РФ во время пандемии [3, 16]. Однако информация о характеристиках эпидемического процесса COVID-19 и генетическом разнообразии вариантов SARS-CoV-2 в Приморском крае остается ограниченной.

Нами было проведено полногеномное секвенирование 302 образцов назофарингеальных смывов, предоставленных Центром молекулярной диагностики НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора [18]. Секвенирование проводилось при помощи нанопоровой технологии на приборе MinION (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания) [19]. В анализ были также включены 502 полногеномные последовательности образцов SARS-CoV-2, полученные в Приморском крае за указанный период и загруженные в базу данных VGenus другими учреждениями Роспотребнадзора и Минздрава.

Было установлено, что из 804 рассматриваемых последовательностей 7 % принадлежали к линии В.1.1; 5,5 % – к линиям В.1.1.х; 22 % – к линиям Дельта В.1.617.2.х (В.1.617.2 и АУ.х); 20 % – к линии Омикрон ВА.1; 8,3 % – к Омикрон ВА.2; 24,2 % – к Омикрон ВА.5; 13 % – к линиям Омикрон ХВВ.х. Анализ динамики эпидемического процесса COVID-19 на территории Приморского края в 2020-2023 гг. показал, что в целом развитие эпидемического процесса проходило аналогично, но с некоторым отставанием (приблизительно на 2 недели) по сравнению с Россией в целом.

К концу 2022 г. разнообразие субвариантов Омикрона значительно возросло, и один из них, ХВВ, быстро распространился по всему миру. Японскими исследователями было показано, что ХВВ появился в результате рекомбинации двух коциркулирующих линий ВА.2: ВJ.1 и ВМ.1.1.1 (потомок ВА.2.75), летом 2022 г. [20]. В первой половине 2023 года в РФ и в Приморском крае ХВВ.х стал преобладающим. Первый представитель ХВВ в Приморском крае был зафиксирован 31.01.2023 (линия ХВВ.1.14). К концу марта в крае стало наблюдаться преобладание линии ХВВ.1.5.24 (подвид варианта ХВВ.1.5 «Кракен»), а к 05 мая доминирующим стал вариант ХВВ.1.5.24 ХВВ.1.9.1 «Гиперион» (45 %)

К концу апреля – началу мая 2023 года закономерности распределения основных генетических линий SARS-CoV-2 в крае оставался близким к таковому в РФ. Высокий удельный вес линий ХВВ.1.5.24 (9 % в ПК и 6 % в РФ) и ХВВ.1.9.1 (45 % в ПК и 51 % в РФ) резко контрастировал с сопредельными странами. Однако в крае также наблюдалась повышенная по сравнению с остальной Россией доля вариантов ХВВ.1.9.2 (5 %) и ХВВ.1.16 «Арктур» (3 %). В то же время доля варианта ХВВ.1.9.2 была наиболее велика в Южной Корее (7 %), а варианта ХВВ.1.16 – в Японии (12 %). Эти данные позволяют предполагать некоторое участие сопредельных стран АТР в формировании генетического ландшафта SARS-CoV-2 в Приморье на заключительном этапе пандемии.

Филогенетический анализ изолятов, относящихся к слабо представленной в России, но характерной для Южной Кореи линии Омикрон BN.x, показал, что из трех обнаруженных на территории края представителей данной линии один имел значительно большее сходство с образцами из Южной Кореи, чем с образцами из других регионов России. Данный факт также может свидетельствовать о различных путях проникновения вируса в регион.

Литература

1. Щелканов МЮ, Колобухина ЛВ, Бургасова ОА и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020;10(3):421-445.
2. Никифоров ВВ, Колобухина ЛВ, Сметанина СВ и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с.
3. Щелканов МЮ. Этиология COVID-19. В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 11-53.
4. Щелканов МЮ, Колобухина ЛВ, Львов ДК. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013;10:49-54.
5. Щелканов МЮ, Ананьев ВЮ, Кузнецов ВВ, Шуматов ВБ. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;(2):94-98.
6. Щелканов МЮ, Ананьев ВЮ, Кузнецов ВВ, Шуматов ВБ. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;(3):25-29.
7. Щелканов МЮ, Аристова ВА, Чумаков ВМ, Львов ДК. Историография термина «природный очаг». В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. 21-32.
8. Щелканов МЮ, Леонова ГН, Галкина ИВ, Андрюков БГ. У истоков концепции природной очаговости. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):16-25.
9. Щелканов МЮ, Дунаева МН, Москвина ТВ и др. Каталог вирусов рукокрылых (2020). Юг России: экология, развитие. 2020;15(3):6-30.
10. Щелканов МЮ, Табакаева ТВ, Щелканов ЕМ и др. Насекомые-эктопаразиты рукокрылых. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 242 с.
11. Щелканов МЮ, Табакаева ТВ, Щелканов ЕМ и др. Паукообразные-эктопаразиты рукокрылых. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 126 с.
12. Щелканов ЕМ, Уколов СС, Дунаева МН и др. Эхолокация рукокрылых (Chiroptera Blumenbach, 1779) как элемент их экологической пластичности. Юг России: экология, развитие. 2020;15(4):6-20.
13. Щелканов МЮ, Щелканов ЕМ, Уколов СС и др. Биоэхолокация. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2021. 250 с.
14. Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221-246.
15. Щеглов БО, Семейкина ЛМ, Щелканов ЕМ и др. Программа для прогнозирования эпидемической динамики COVID-19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ в Российской Федерации № 2022611150. Дата государственной регистрации: 20.01.2022.
16. Акимкин ВГ, Попова АЮ, Хафизов КФ и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(4):382-396.
17. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic (05 May 2023). URL: <https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-%282005%29-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-%28covid-19%29-pandemic>
18. Запорожец ТС, Беседнова НН, Калинин АВ и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):5-15.
19. Freed NE, Volkova M, Faisal MB, et al. Rapid and inexpensive whole-genome sequencing of SARS-CoV-2 using 1200 bp tiled amplicons and Oxford Nanopore Rapid Barcoding. Biology Methods and Protocols. 2020;5(1):bpa014.
20. Tamura T, Ito J, Uriu K, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants. Nature Communications. 2023;14(1):2800.

ГЕЛЬМИНТОФАУНА ДИКИХ КАБАНОВ (*SUS SCROFA USSURICUS*) В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Ю.А. Белов Ю.А., Т.В. Табакаева^{1,2}, Е.М. Щелканов³, А.В. Табакаев²,
И.В. Галкина¹, Д.В. Панкратов¹, М.Ю. Щелканов^{1,2,4}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²Дальневосточный федеральный университет, Институт медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

³Государственный университет просвещения, Мытищи, Россия

⁴ФНЦ Биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

HELMINTH FAUNA OF WILD BOARS (*SUS SCROFA USSURICUS*) IN THE PRIMORSKY KRAI

Yu.A. Belov^{1,2}, T.V. Tabakaeva^{1,2}, E.M. Shchelkanov³, A.V. Tabakaev², I.V. Galkina¹,
D.V. Pankratov¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,2,4}

¹G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

³State university of education, Mytishchi, Russia

⁴Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

Дикие кабаны (*Sus scrofa*) (в Приморском крае распространён подвид *S. s. ussuricus*) являются не только ценным охотничьим [1, 2] и кормовым ресурсом для средних и крупных хищников [3, 4], но и эдификатором природной среды [5, 6]. Поэтому изучение паразитофауны кабанов имеет очевидное практическое значение [7, 8]. Люди могут заражаться от кабанов гельминтами и паразитическими простейшими фекально-оральным способом. При этом, кабаны могут быть заражены возбудителями парагонимоза, цистициркоза, метастронгилеза [9-11]. Метастронгилы могут быть потенциальными промежуточными и резервуарными хозяевами вируса гриппа А (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*) [8, 12]. Данные о гельминтозах желудочной и печеночной систем популяций диких кабанов в Приморском крае недостаточны. В работе представлены результаты первого подробного исследования по зараженности гельминтами диких кабанов в Приморском крае.

Цель исследования – уточнение данных по фекальным эндопаразитам дикого кабана в Приморском крае.

Для этого были решены следующие задачи:

1. Сбор, идентификация и регистрация данных о полученном биоматериале (фекалии) от диких кабанов.

2. Проведение гельминтовооскопических исследований полученного биоматериала, идентификация найденных паразитов.

3. Проведение статистического анализа полученных результатов.

Исследование было выполнено в соответствии с установленными в Российской Федерации законами о сохранении объектов животного мира. Образцы были получены от особей, добытых в процессе лицензионной охоты.

Фекальное исследование проб от 34 самцов и 32 самок дикого кабана проводили флотационно-седиментационным методом [13] с последующей микроскопией. Каждая проба исследуемого животного-хозяина регистрировалась с присвоением номера, указанием информации о половозрастных характеристиках особи и месте его обитания. Большое количество образцов из разных районов позволило оценить распространенность паразитов у диких кабанов по территории Приморского края.

Кишечные паразиты были обнаружены у 20 (30,3 %) из 66 особей кабанов - у 31,3 % самок и 29,4 % самцов. Гельминтофауна исследованных диких кабанов включала семь родов паразитов: 4 вида гельминтов и 3 вида простейших: нематоды *Metastrongylus* spp., *Trichuris suis*, *Capillaria* sp. и *Ascaris suum*; и простейшие паразиты *Eimeria* spp., *Sarcocystis* spp. и *Cystoisospora suis*. Большинство паразитов принадлежало к нематодам (66,6 %), часть из них – к простейшим (33,3 %). Наиболее распространенными паразитами были *Metastrongylus* spp. (13,6 %), *Trichuris suis* обнаруживались в 7,6 % случаев, *Eimeria* spp. – в 3 % случаев, *Ascaris suum* – в 3 % случаев, *Capillaria* spp. – в 1,5 % случаев и *Cystoisospora suis* – в 1,5 % случаев. Из-за низкой чувствительности метода фекальной флотации к

обнаружению *Eimeria* spp. при низкой концентрации ооцист в фекальном материале, были обнаружены единичные экземпляры, не позволяющие составить достоверную статистику по ним.

Наиболее распространенными паразитами у самок были *Metastrongylus* spp. (9,4 %). *Sarcocystis* sp. и *Ascaris suum* регистрировали в 6,3 % случаев. Остальные обнаруженные виды имели низкую распространенность. У самцов наиболее распространенными паразитами были *Metastrongylus* spp. (17,6 %) и *Trichuris suis* (11,7 %).

Факторы хозяина, такие как возраст и пол, влияют на наличие паразитарной инфекции. Молодые особи поражаются паразитами из-за незрелости иммунной системы и перинатального заражения некоторыми видами паразитов. Рацион и активность животных также влияют на уровень заражения паразитами. Например, поросята часто заражаются *Metastrongylus* spp. из-за поедания значительно большего количества дождевых червей, чем взрослые особи. Нами выявлена положительная корреляция между распространенностью паразитов и полом ($p < 0,05$), самцы кабанов более подвержены инвазиям гельминтами. Наибольшая распространенность паразитов отмечена среди диких кабанов в возрасте 1-2 лет (53,8 %), кабаны в возрасте 2-3 лет и 3-4 лет были заражены в 28,6 %, поросята – в 21,6 % случаев. У кабанов старше 4 лет паразитарные инфекции не обнаружены.

Наибольшая зараженность кабанов эндопаразитами отмечена в Анучинском (80 %), Пограничном (62,5 %), Спасском (55,5 %) и Чугуевском (50 %) районах. *Metastrongylus* spp. обнаружены в пяти районах: Анучинском, Партизанском, Пограничном, Спасском и Уссурийском. Другим часто встречающимся паразитом был *Trichuris suis*, который был зарегистрирован в четырех районах: Анучинском, Спасском, Чугуевском и Яковлевском, среди которых наибольшая распространенность была в Спасском районе (33,3 %).

В 2018 г. отмечена более высокая относительная распространенность паразитов.

При микроскопическом исследовании кала нами было выявлено два случая паразитирования тениоза (цистицеркоза) от двух особей кабанов, что потенциально может вызывать заболеваемость им среди людей.

Таким образом, настоящее исследование показало, что дикие кабаны, обитающие на территории Приморского края заражены широким спектром паразитов, большая часть которых имеет эпидемиологическое значение. Дальнейшие сравнительные исследования по определению динамики популяций, распространенности, интенсивности и численности гельминтов помогут оценить взаимосвязь между сообществами паразитов и популяциями их хозяев.

Литература

1. Каверзнев ВН. Охота на кабанов. М.: КОИЗ, 1932. 56 с.
2. Кожушко АА, Короткова ИП, Рассказова НТ. Экономическая эффективность проведения судебно-биологических экспертиз диких кабанов при незаконной охоте. Кролиководство и звероводство. 2019;(2):17-19.
3. Экономов АВ, Колесников ВВ, Долинин ВВ, Сергеев АА. Ресурсы кабана (*Sus scrofa* L., 1758) в ареале амурского тигра (*Panthera tigris* L., 1758) на Дальнем Востоке Российской Федерации. Дальневосточный аграрный вестник. 2022;(2):98-107.
4. Щелканов МЮ, Галкина ИВ, Арамилев СВ и др. Дальневосточный банк биологических материалов (ДВ ББМ) от крупных кошачьих (*Pantherinae*) как инструмент совершенствования практики правоприменения статей 226.1 и 258.1 Уголовного Кодекса Российской Федерации. Всероссийский криминологический журнал. 2017;11(1):146-153.
5. Евстигнеев ОИ, Коротков ВН, Браславская ТЮ, Чупаченко ВГ. Кабан и циклические микросукцессии в травяном покрове широколиственных лесов (на примере Неруссо-Деснянского полесья). Бюллетень МОИП. Отделение биологии. 1999;104(6):3-8.
6. Панкова НЛ, Марков НИ, Васина АЛ. Влияние роющей деятельности кабана *Sus scrofa* на растительные сообщества Средней тайги Западной Сибири. Российский журнал биологических инвазий. 2020;13(3):77-88.
7. Воронова АН, Табакаева ТВ, Вайнутис КС и др. Актуальность паразитологических исследований на юге российского Дальнего Востока. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):52-60.
8. Белов ЮА, Щелканов МЮ, Панкратов ДВ и др. Оптимизация мониторинга гриппа А путём сочетания эколого-вирусологического обследования популяций диких птиц и кабанов. В сб.: Материалы I Всероссийского орнитологического конгресса. Тверь, 2018. 31-32.
9. Белов ЮА, Воронова АН, Любченко ЕН и др. *Paragonimus westermani ichunensis* и паразитоз на юге Дальнего Востока России: вчера, сегодня и завтра. Российский паразитологический журнал. 2021;15(1):42-49.
10. Voronova AN, Vainutis KS, Tabakaeva TV, et al. Molecular identification of the trematode *P. ichunensis* stat.n. from lungs of Siberian tigers justified reappraisal of *Paragonimus westermani* species complex. Journal of Parasitic Diseases. 2022;46(3):744-753.
11. Belov YA, Tabakaeva TV, Pankratov DV, et al. Endoparasites of wild boars (*Sus scrofa*) in Primorsky krai, Russia. Helminthologia. 2022;59(2):165-169.

12. Shope RE. The swine lungworm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. The presence of swine influenza virus in healthy and susceptible pigs. *Journal of Experimental Medicine*. 1941;74(1):41-47.

13. Becker AC, Kraemer A, Epe C, Strube C. Sensitivity and efficiency of selected coproscopical methods: sedimentation, combined zinc sulfate sedimentation-flotation, and McMaster method. *Parasitology Research*. 2016;115(7):2581-2587.

ЭКОЛОГО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВИРУСА ГРИППА А НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОР- СКОГО КРАЯ В 2019-2023 гг.

М.Н. Дунаева^{1,2,4}, О.В. Иунихина^{1,4}, А.Л. Суровый³, Д.В. Панкратов¹,
М.Ю. Щелканов^{1,2,4}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

³Управление по охране объектов животного мира и особо охраняемых природных территорий, Правительство Приморского края, Владивосток (Суровый А.Л. – руководитель)

⁴Дальневосточный Федеральный Университет, Институт медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

ECOLOGICAL AND VIROLOGICAL MONITORING OF INFLUENZA VIRUS A ON THE TERRITORY OF THE PRIMORSKY KRAI DURING THE PERIOD FROM 2019 TO 2023

M.N. Dunaeva^{1,2,4}, O.V. Iunikhina^{1,4}, A.L. Suroviy³, D.V. Pankratov¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,2,4}

¹G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia² Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

³Department for Protection of Fauna and Specially Protected Natural Areas, Government of the Primorsky Krai, Vladivostok (Suroviy A.L. – managing director)

⁴Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Вирус грипп А (ВГА) (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*) является этиологическим агентом высококонтагиозного инфекционного заболевания человека и животных [1, 2]. Среди птиц водно-околоводного экологического комплекса, которые являются природным резервуаром этого вируса, как правило, циркулируют слабовирулентные варианты этого вируса с незначительной летальностью [3, 4], однако периодически возникают высоковирулентные варианты ВГА, приводящие к развитию эпизоотий с высокой (до 100 %) летальностью [5-7]. Во время сезонных миграции дикие птицы распространяют ВГА на значительные расстояния [8, 9]. Преодолевая межвидовой барьер, ВГА проникает в популяции млекопитающих, в том числе – человека, адаптируется к ним и циркулирует независимо от своего природного резервуара. В частности, ВГА является причиной практически ежегодных сезонных эпидемий [10, 11], а также периодически возникающих опасных пандемий [12, 13].

По данным Россельхознадзора с 2021 г. по настоящее время в Дальневосточном Федеральном округе отмечаются эпизоотические вспышки ВГА / H5N1, которые нанесли значительный урон птице-фермерским хозяйствам [6]. Мониторинг гриппа является одной из приоритетных задач по обеспечению биологической безопасности населения и сокращению ущерба как в области здравоохранения, так и сельского хозяйства [3, 14-16].

Цель исследования – мониторинг ВГА в популяциях диких птиц на территории Приморского края в пределах Дальневосточно-Притихоокеанского миграционного русла.

В период 2018-2023 гг. был собран биологический материал от порядка 1500 диких птиц из семейств Anatidae, Laridae, Sternidae, Galliformes, Corvidae, Columbidae. Для отбора материала проводился отстрел птиц в научных целях в заранее определенных географических местах их скопления. Собранный материал доставлялся в лабораторию с соблюдением холодовой цепи. В 2019 г. было изолировано 4 штамма ВГА из 481 образца; в 2020 г. – 3 из 194; в 2021 г. – 9 из 358; в 2022 г. – 36 из 317; в 2023 г. – 28 из 259. Основными источниками изоляции ВГА среди птиц на территории Приморского края оказались кряква обыкновенная (*Anas platyrhynchos*), широконоска (*Spatula clypeata*), казатка (*Mareca falcata*), чернеть морская (*Aythya marila*), чирок-свиистунок (*Anas crecca*), чернеть хохлатая (*Aythya fuligula*), красноголовый нырок (*Aythya ferina*).

Нами была проведена вирусологическая расшифровка этиологии эпизоотической вспышки среди диких и сельскохозяйственных птиц, которая произошла в октябре-ноябре 2022 г. в Комсомольске-на-Амуре (Хабаровский край). Было установлено, что этиологическим агентом указанной эпизоотии стал высоковирулентный ВГА / H5N1. Источником заноса этого вируса на территорию птицефаб-

рики в популяции кур (*Gallus gallus domesticus*) стали вороны (*Corvus corax*), мертвые тушки которых обнаруживались в окрестностях указанной птицефабрики с весны 2022 г.. На основе штаммов из Комсомольска-на-Амуре, выделенных от кур и ворона, был разработан набор праймеров для полногеномного секвенирования ВГА.

Полученные штаммы были депонированы в коллекцию вирусов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора. В настоящее время проводится секвенирование полноразмерных геномов и изучение биологических свойств изолированных штаммов ВГА.

Литература

1. Медицинская вирусология. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2008. 655 с.
2. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.
3. Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т. и др. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979-2002 гг.). Вопросы вирусологии. 2004;49(3):17-24.
4. Пугачева ЕС. Природная очаговость вируса гриппа А. Материалы I Научно-практической конференции «Инновации и технологии в биомедицине». Владивосток, 2019. 284-286.
5. Щелканов М.Ю., Кириллов И.М., Шестопалов А.М. и др. Эволюция вируса гриппа А / H5N1 (1996-2016). Вопросы вирусологии. 2016;61(6):7-18.
6. Дунаева МН, Иунихина ОВ, Домбровская ИЭ и др. Роль диких птиц в формировании эпизоотии гриппа А среди домашних кур в Комсомольске-на-Амуре (октябрь 2022 г.). Материалы конференции «Ветеринарные и биологические аспекты в диагностике и лечении диких животных». – Уссурийск, 2023. – С. 50-56.
7. Dunaeva MN, Sharshov KA, Sobolev IA, et al. North–Eastern Asia as a modern genetic subgroup generation center for highly pathogenic avian influenza A/H5 viruses (Orthomyxoviridae, Influenzavirus A). North-East Asia Biodiversity: Abstract Book of the 1-st International Conference. Vladivostok, 2018. 28-29.
8. Львов ДК, Ильичёв ВД. Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции: Эколого-географические связи птиц с возбудителями инфекции. М.: Наука, 1979. 270 с.
9. Львов ДК, Щелканов МЮ, Дерябин ПГ и др. Эпизоотия среди диких и домашних птиц, вызванная высоковирулентным вирусом гриппа А / H5N1 генотипа 2.2 (Цинхай–Сибирский) на пути осенних миграций в северо-восточной части бассейна Азовского моря (Краснодарский край). Вопросы вирусологии. 2008;53(2):14-19.
10. Иванова ВТ, Бурцева ЕИ, Слепушкин АН и др. Характеристика эпидемических штаммов вирусов гриппа А(H3N2), циркулировавших в эпидемическом сезоне 2003-2004 гг. в России. Вопросы вирусологии. 2006;51(1):19-23.
11. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Бурцева ЕИ и др. Эффективность озельтамивира (Tamiflu™) при гриппе у взрослых во время эпидемического подъёма заболеваемости в России в сезоне 2006–2007 гг. Вопросы вирусологии. 2008;53(4):23-26.
12. Щелканов МЮ, Львов ДН, Федякина ИТ и др. Динамика распространения пандемического гриппа А / H1N1 sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. Вопросы вирусологии. 2010;55(3):10-15.
13. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Щелканов МЮ и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания. Терапевтический архив. 2011;83(9):48-53.
14. Дунаева МН, Панкратов ДВ, Раков АВ и др. Сочетание вирусологических и бактериологических методов в процессе мониторинга патогенных микроорганизмов в популяциях мигрирующих птиц. Материалы XV Межгосударственной научно-практической конференции «Актуальные вопросы обеспечения эпидемиологического благополучия в трансграничных природных очагах чумы и других опасных инфекционных болезней». Иркутск, 2021. 97-99.
15. Дунаева МН. Разработка методологии комплексного мониторинга патогенных микроорганизмов, связанных с мигрирующими птицами. Материалы III Научно-практической конференции «Инновации и технологии в биомедицине». – Владивосток, 2021. – С. 357-359.
16. Дунаева МН. Эколого-вирусологический мониторинг вируса гриппа А в природных экосистемах. Материалы II Научно-практической конференции «Инновации и технологии в биомедицине». Владивосток, 2020. 183-186.

АКТУАЛЬНОСТЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ ДЛЯ ЮГА РОССИЙСКОГО ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

О.В. Иунихина, А.Б. Потт, Д.В. Панкратов, М.Ю. Щелканов

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME RELEVANCE FOR THE RUSSIAN SOUTHERN FAR EAST

O.V. Inukhina, A.B. Pott, D.V. Pankratov, M.Yu. Shchelkanov

Scientific research institute of epidemiology and microbiology named after Somov of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

Зоонозные вирусы представляют серьёзную угрозу для международного здравоохранения, в том числе – Российской Федерации [1-4]. На юге российского Дальнего Востока имеются активные природные очаги трансмиссивных, нетрансмиссивных и сапронозных инфекций, представляющих постоянную угрозу эпидемиологическому благополучию [5-7]. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место в структуре общероссийской заболеваемости природно-очаговыми инфекциями и регистрируется в подавляющем большинстве субъектов умеренного пояса нашей страны [1, 2, 8,]. Юг Дальнего Востока традиционно является природным очагом ГЛПС и несмотря на невысокий уровень заболеваемости по сравнению с общероссийским уровнем отличается преобладанием среднетяжелых клинических случаев и высокой летальностью, обусловленной биологическими свойствами циркулирующих патогенных ортохантавирусов [8, 9]. Приморский край отличается сложной пространственно-временной структурой эндемичных очагов этого заболевания, связанной с циркуляцией нескольких ортохантавирусов (Bunyavirales: Hantaviridae, *Orthohantavirus*), вызывающих ГЛПС и ассоциированных с мышевыми (Rodentia: Muridae): Сеул – с серой крысой (*Rattus norvegicus*); и Хантаан в составе генотипов Far East и Amur – с полевой мышью (*Apodemus agrarius*) и восточноазиатской мышью (*A. peninsulae*), соответственно [8, 10].

Территория Приморского края включает активные природные очаги ортохантавирусных инфекций с ежегодной заболеваемостью и тенденцией к её снижению (среднемноголетний уровень за последние 10 лет в крае составил 2,0 на 100 тыс. населения), подобно тому, как это происходит в целом по РФ (4,9 на 100 тыс.). Хотя многолетняя заболеваемость ГЛПС характеризуется периодическими спадами и подъемами, сезонные проявления остаются стабильными. Так прирост случаев Сеул-вирусной инфекции приходится на весенний период, а эпиддинамика Хантаан-вирусной инфекции имеет 2 сезонных пика: весенне-летний (для варианта Far East) и осенне-зимний (Amur). Также неизменным является преобладающая гендерно-возрастная группа больных ГЛПС: мужчины трудоспособного возраста ($p < 0,05$). В последние годы в Приморском крае увеличилась доля детей и подростков младше 17 лет (с 1,3 % в 1980-1999 гг. до 6,0 % с начала XXI в., $p < 0,05$). В сельских районах края регистрируются случаи ГЛПС у детей младшего дошкольного возраста (до 3 лет), что может быть связано с высоким риском заражения при постоянном проживании в природном очаге и улучшением лабораторной диагностики.

Чаще всего в крае регистрируются случаи ГЛПС средней тяжести (66 %), и примерно треть составляют тяжелые формы. Среднемноголетний уровень летальности за последние 5 лет составил 4,8 % (максимальное значение 9,5 % в 2018 г.).

Несмотря на снижение региональной заболеваемости в Приморском крае с начала XXI в., выше среднего уровня оказалась заболеваемость в 2001 г., 2005 г., 2015 г. и 2022 г., что связано с урожаем кедрового ореха и, как следствие, высокой численностью и инфицированностью *A. peninsulae* в северо-восточных районах (Пожарском, Кавалеровском, Дальнегорском). Кроме того, в последние годы зарегистрировано увеличение заболеваемости в районах с развитым аграрным комплексом (Хорольском, Пограничном, Ханкайском), где основным природным резервуаром является полевая мышь.

Общее снижение заболеваемости ГЛПС в 2020-2021 гг. в РФ (в том числе – в Приморском крае) объясняется ограничительными мерами в связи с пандемией COVID-19 [11, 12]. И хотя заболеваемость природно-очаговыми инфекциями связана в большей степени с проявлениями эпизоотического процесса в популяциях природных носителей, строгие ограничительные меры опосредовано всё же внесли свой вклад. Резкое снижение заболеваемости до 0,7 на 100 тыс. населения и регистрация ГЛПС только в 8 районах края наблюдалась во второй год пандемии в Приморском крае.

Прогнозирование активности природных очагов ГЛПС на юге российского Дальнего Востока осложняется асинхронностью эпизоотических процессов в популяциях трёх основных резервуарных видов ортохантавирусов, а также сложным комплексом природных и антропогенных факторов.

Литература

1. Медицинская вирусология. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2008. 655 с.
2. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.
3. Львов ДК, Дерябин ПГ, Аристова ВА и др. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. 192 с.
4. Запорожец ТС, Беседнова НН, Калинин АВ и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):5-15.
5. Щелканов МЮ, Аристова ВА, Чумаков ВМ и др. Историография термина «природный очаг». В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. 21-32.
6. Сомов ГП. Ещё раз о сапронозах. Журнал микробиологии. 1985(5):98-104.
7. Щелканов МЮ, Леонова ГН, Галкина ИВ, Андрюков БГ. У истоков концепции природной очаговости. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):16-25.
8. Lvov DK, Shchelkanov MYu, Alkhovsky SV, Deryabin PG. Zoonotic viruses of Northern Eurasia: taxonomy and ecology. Academic Press, 2015. 452 p.
9. Kabwe E, Davidyuk Y, Shamsutdinov A, et al. Orthohantaviruses, emerging zoonotic pathogens. 2020;9(9):1-20.
10. Яшина ЛН, Сметанникова НА, Компанец ГГ и др. Молекулярная эпидемиология патогенных хантавирусов на Дальнем Востоке России, 2015-2018 гг. Проблемы особо опасных инфекций. 2019;(4):102-108.
11. Щелканов МЮ, Колобухина ЛВ, Бургасова ОА и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020;10(3):421-445.
12. Щелканов МЮ. Этиология COVID-19. В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 11-53.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭНДЕМИКОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Н.В. Крылова¹, О.В. Иунихина¹, С.А. Федореев², А.Б. Потт¹,
Т.С. Запорожец¹, М.Ю. Щелканов^{1,3,4}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

³ННЦ морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Россия

⁴ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

ANTIVIRAL ACTIVITY OF COMPOUNDS OF PLANT ENDEMIC OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

N.V. Krylova¹, O.V. Iunikhina¹, S.A. Fedoreev², A.B. Pott¹, T.S. Zaporozhets¹,
M.Yu. Shchelkanov^{1,3,4}

¹G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

²G.B. Elyakov Pacific institute of bioorganic chemistry Far Eastern branch of Russian academy of sciences

³A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences

⁴Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

Внедрение современных микробиологических и молекулярно-генетических методов в клиническую практику значительно расширили научные представления о роли вирусов в инфекционной патологии человека [1-5] и, вместе с тем, – ограниченность спектра эффективных противовирусных препаратов, превратившаяся в одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [6-9]. В связи с этим, колоссальное практическое значение приобретает поиск и разработка новых эффективных противовирусных препаратов. Своеобразной «природной лабораторией» является флора нашей планеты – в отсутствие иммунной системы наподобие той, что имеется у млекопитающих, растения и водоросли вынуждены защищаться от многочисленных вирусов [10, 11] с помощью химических соединений, многие из которых имеют широкий спектр противовирусного действия. В НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора на протяжении длительного времени изучаются биологически активные вещества (БАВ) из эндемиков Уссурийской тайги и морских гидробионтов Тихого океана как основы для разработки лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения инфекционных заболеваний [12-23].

В настоящем исследовании представлены результаты изучения механизмов противовирусной активности полифенольных соединений из растительных эндемиков Дальнего Востока (коры ствола и цветков *Lespedeza bicolor* и древесины *Maackia amurensis*) в отношении альфагерпесвируса человека 1-го типа (НАНВ-1 – Human alphaherpesvirus 1) (Herpesvirales: Herpesviridae, *Simplexvirus*) [3]; варианта ЕСНО-1 энтеровируса В (EV-B) (Picornavirales: Picornaviridae, *Enterovirus*) [24]; коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [25]. Жизнеспособность клеток при определении цитотоксичности и эффективности ингибирующего действия препарата на различные стадии жизненного цикла вирусов оценивали с помощью МТТ-теста [26-28].

Установлено, что полифенольные соединения (12 образцов, отличающихся по химическому строению) из *L. bicolor* проявляют *in vitro* вирулицидную активность в отношении вируса НАНВ-1. Наиболее эффективным среди протестированных полифенолов оказалось соединение (6aR, 11aR)-2-изопрениллеспедезол А2 из коры ствола. Рутинозиды кверцетина и кемпферола и смесь глюкозидов кверцетина и кемпферола из цветков *L. bicolor* также продемонстрировали значительную вирулицидную активность [19].

Охарактеризована способность полифенольного комплекса из древесины *M. amurensis*, являющегося активной субстанцией гепатопротективного лекарственного препарата Максар (регистраци-

онный номер PN003294/01), обладающего антиоксидантными, антиагрегантными и противовоспалительными свойствами [29], целенаправленно воздействовать на разные этапы жизненного цикла вирусов HANV-1, ECHO-1 и SARS-CoV-2. Установлено, что механизмы, лежащие в основе противовирусного действия ПФК, связаны с блокированием прикрепления вирусов к клеткам, прямой инактивацией вирусных частиц и ингибированием ранней стадии репликации вирусов [21-23]. Полученные результаты расширяют спектр фармакологической активности лекарственного препарата Максар и предполагают возможность его применения для лечения вирусных инфекций.

Таким образом, полученные нами данные показали перспективность использования биологически активных соединений из растительных эндемиков Дальнего Востока в качестве активных ингредиентов для создания новых фармацевтических субстанций антивирусной направленности.

Литература

1. Львов ДК, Дерябин ПГ, Аристов ВА и др. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. 192 с.
2. Медицинская вирусология. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2008. 655 с.
3. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.
4. Lvov DK, Shchelkanov MYu, Alkhovsky SV, Deryabin PG. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. Academic Press, 2015. 452 p.
5. Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221-246.
6. Колобухина ЛВ, Малышев НА, Меркулова ЛН и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом. Русский медицинский журнал. 2008;16(22):1502-1506.
7. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Щелканов МЮ и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания. Терапевтический архив. 2011;83(9):48-53.
8. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Малышев НА и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе, как профилактика тяжелых осложнений. Пульмонология. Приложение. 2010;(1):9-14.
9. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1260-1344.
10. Щелканов МЮ, Какарека НН, Волков ЮГ, Толкач ВФ. Становление фитовирусологии на Дальнем Востоке в контексте развития отечественной вирусологии. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 142 с.
11. Щелканов МЮ, Волков ЮГ, Какарека НН и др. Организация Российской государственной коллекции вирусов Восточной Азии на базе ДВО РАН. В сб.: Научные труды международных научных чтений «Приморские Зори 2017» (Владивосток, Россия; 20-22 апреля 2017 г.). Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2017. 466-470.
12. Запорожец ТС, Беседнова НН, Калинин АВ и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):5-15.
13. Беседнова НН, Запорожец ТС, Кузнецова ТА и др. Биологически активные вещества из морских гидробионтов Тихого океана как основа для разработки новых лекарственных препаратов. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):78-84.
14. Besednova NN, Andryukov BG, Zaporozhets TS, et al. Antiviral effects of polyphenols from marine algae. Biomedicine. 2021;9(2):200.
15. Беседнова НН, Звягинцева ТН, Андрюков БГ и др. Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19. Антибиотики и химиотерапия. 2021;66(7–8):50-66.
16. Kuznetsova TA, Andryukov BG, Makarenkova ID, et al. The potency of seaweed sulfated polysaccharides for the correction of hemostasis disorders in COVID-19. Molecules. 2021;26(9):2618.
17. Besednova NN, Andryukov BG, Zaporozhets TS, et al. Molecular targets of brown algae phlorotannins for the therapy of inflammatory processes of various origins. Marine Drugs. 2022;20(4):243.
18. Беседнова НН, Запорожец ТС, Андрюков БГ и др. Геморрагические лихорадки: противовирусные эффекты и молекулярные мишени биологически активных полисахаридов и лектинов из морских гидробионтов. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(3–4):53–69.
19. Tarbeeva DV, Krylova NV, Iunikhina OV, et al. Biologically active polyphenolic compounds from *Lespedeza bicolor*. Fitoterapia. 2022;157:1-8.

20.Иунихина ОВ, Крылова НВ, Мищенко НП и др. Сравнительное изучение *in vitro* антигерпетической активности эхинохрома А и продукта его окисления – дегидроэхинохрома. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;171(4):477-480.

21.Крылова НВ, Федореев СА, Иунихина ОВ и др. Патент РФ RU 2798659 С1 «Средство, обладающее противовирусным действием в отношении герпесвируса человека I типа и энтеровируса В» от 23.06.2023.

22.Крылова НВ, Федореев СА, Иунихина ОВ и др. Патент РФ RU 2788762 С1 «Средство, обладающее противовирусным действием в отношении коронавируса SARS-CoV-2» от 24.03.2023.

23.Запорожец ТС, Крылова НВ, Федореев СА и др. Экспериментальное обоснование перепрофилирования лекарственного препарата Максар для лечения вирусных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. 2023;68(5-6):4-10.

24.Щелканов МЮ, Суняйкин АБ, Коваленко ТС, Львов ДК. Современная таксономия пикорнавирусов (Picornavirales, Picornaviridae). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015;(3):53-64.

25.Щелканов МЮ. Этиология COVID-19. В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 11-53.

26.Щелканов МЮ, Сахурия ИБ, Бурунова ВВ и др. Дегидрогеназная активность ВИЧ-инфицированных клеток при анализе результатов МТТ-теста. Иммунология. 1999;20(1): 37-41.

27.Щелканов МЮ, Сахурия ИБ, Полякова ЕБ и др. Повышение качества МТТ-метода с помощью микродозаторных наконечников специальной конструкции. Иммунология. 1998;19(4):57-59.

28.Щелканов МЮ, Ерёмин ВФ, Сахурия ИБ и др. Дегидрогеназная активность инфицированных клеток и биологические свойства различных вариантов ВИЧ-1. Биохимия. 1999;64(4):513-519.

29.Федореев СА, Веселова МВ, Кулеш НИ и др. Разработка лекарственных средств на основе полифенолов из дальневосточного растения маакии амурской. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018;1:35-39. doi: 10.5281/zenodo.119489

ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

В.А. Лубова, А.Л. Шутикова, М.Ю. Щелканов

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

PECULIARITIES OF PRIMERS SELECTION FOR TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS SEQUENCING

V.A. Lubova, A.L. Shutikova, M.Yu. Shchelkanov

G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

Клещевой энцефалит (КЭ), этиологически связанный с вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ) (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*) – тяжелая природно-очаговая вирусная инфекция, передающаяся трансмиссивным путем при укусе иксодовых клещей (Parasitiformes: Ixodidae) и алиментарным путем при употреблении зараженных пищевых продуктов; основной пик заболеваемости КЭ приходится на весенне-летний период [1-4]. ВКЭ широко встречается на территории Евразии от Атлантического до Тихого океана в лесных, лесостепных и экстразональных экосистемах [4-7]. Ареал вируса, в основном, совпадает с ареалами его основных переносчиков – иксодовых клещей *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus* [1, 2, 8-11].

ВКЭ представляет собой икосаэдрический капсид, окруженный сферической липопротеиновой оболочкой (45-60 нм). Капсид включает односегментную РНК положительной полярности. Основными структурными белками вириона являются С, Е, М, кодируемые последовательностями на 5'-конце генома. На 3'-конце расположены неструктурные белки NS1-NS5, заканчивающиеся стоп-кодоном UAA. Для структурных белков (и, соответственно – для 5'-конца генома) характерна высокая вариабельность, что определяет фенотипические и генотипические свойства генома ВКЭ [2-4, 12].

Цель исследования – осуществить подбор видоспецифичных праймеров для секвенирования полного генома дальневосточных штаммов ВКЭ.

Для проверки работоспособности системы праймеров был выбран штамм ВКЭ/Primorye-124 из коллекции НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора [10], изолированный в 1983 г. из клеща *I. persulcatus*. В работе использовали 10 % мозговую суспензию интрацеребрально-инокулированных беспородных мышей-сосунков. Последующую полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с «горячим стартом» и подготовку к ней проводили с использованием коммерческих наборов «РИБО-преп», «Реверта-L» (ЦНИИ эпидемиологии, РФ), БиоМастер HS-Taq ПЦР (2×) (Биолабмикс, РФ). Электрофорез проводили в 1,5 % агарозном геле. Последующее секвенирование полных геномов штаммов ВКЭ проводили методом Сэнгера на капиллярном секвенаторе Holog 1616 (Nanjing Superyears Gene Technology, КНР). Для анализа полученных хроматограмм и проверки видоспецифичности полученных олигонуклеотидов использовали программу Mega v.7.0 (PSU, США) и систему встроенных в неё алгоритмов. Последовательности референс-штаммов для подбора праймеров были взяты из международной базы генетических данных GenBank.

После подбора необходимых референс-последовательностей и их выравнивания, референс-штаммы были условно разделены на участки по 600-650 пар нуклеотидов. Подбор праймеров проводили вручную без использования каких-либо дополнительных программ, но с учетом всех требований к конструированию видоспецифичных олигонуклеотидов. Для полногеномного секвенирования ВКЭ нами были выбраны 20 пар видоспецифичных праймеров. Далее была произведена проверка полученных пар праймеров на образование возможных вторичных шпильчатых структур, димеров, расчёт доли GC-оснований, оценка температуры плавления каждого олигонуклеотида и его молекулярный вес. В процессе экспериментальной верификации нами была подобрана оптимальная температура отжига олигонуклеотидов, необходимые концентрации κ ДНК и праймеров.

Оценка длины полученных ПЦР-продуктов осуществлялась путём измерения их подвижности в агарозном геле с визуализацией под УФ-трансиллюминатором. Было показано успешное прохождение ПЦР, свидетельствующее об отжиге подобранных праймеров.

Для проверки видоспецифичности полученных последовательностей и ПЦР-продуктов было проведено секвенирование штамма Primorye-124 по методу Сэнгера. В результате мы получили хроматограммы с хорошим уровнем сигнала, превосходящими количество шума, ровными одиночными пиками, равноудаленными друг от друга.

Результаты экспериментов свидетельствуют об успешном отжиге праймеров и показывают их специфичность к геному ВКЭ. Подобренные нами синтетические олигонуклеотидные последовательности могут быть использованы в качестве праймеров для полногеномного секвенирования ВКЭ.

Литература

1. Медицинская вирусология. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2008. 655 с.
2. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.
3. Злобин ВИ, Беликов СИ, Джигоев ЮП и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита: монография. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. 271 с.
4. Lvov DK, Shchelkanov MYu, Alkhovsky SV, Deryabin PG. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. Academic Press, 2015. 452 p.
5. Кучерук ВВ, Иванова ЛМ, Неронов ВМ. Клещевой энцефалит. В кн.: География природно-очаговых болезней в связи с задачами их профилактики. М, 1969. 171-217.
6. Львов ДК, Дерябин ПГ, Аристова ВА и др. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. 192 с.
7. Щелканов МЮ, Ананьев ВЮ, Львов ДН и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края (2003-2006). Вопросы вирусологии. 2007;52(5):37-48.
8. Щелканов МЮ, Громашевский ВЛ, Львов ДК Роль эколого-вирусологического районирования в прогнозировании влияния климатических изменений на ареалы арбовирусов. Вестник РАМН. 2006;(2):22-25.
9. Щелканов МЮ, Аристова ВА, Чумаков ВМ и др. Историография термина «природный очаг». В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. 21-32.
10. Запорожец ТС, Беседнова НН, Калинин АВ и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):5-15.
11. Щелканов МЮ, Леонова ГН, Галкина ИВ, Андрюков БГ. У истоков концепции природной очаговости. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):16-25.
12. Плетнев АГ, Ямщиков ВФ, Блинов ВМ. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита. Биоорганическая химия. 1989;15(11):1504-1521.

СОВРЕМЕННАЯ ТАКСОНОМИЧЕСКАЯ НОМЕНКЛАТУРА ВИРУСОВ МЕДОНОСНЫХ ПЧЁЛ

Е.К. Мерлов, А.В. Гапека, О.В. Иунихина, М.Ю. Щелканов

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

MODERN TAXONOMIC NOMENCLATURE OF HONEY BEE VIRUSES

E.K. Merlov, A.V. Gapeka, O.V. Iunikhina, M.Yu. Shchelkanov

G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Vladivostok, Russia

Медоносные пчёлы (Hymenoptera: Apidae, *Apis*) являются одним из важнейших таксонов насекомых, поскольку вносят значительный вклад в обеспечение человечества продуктами питания. Смысл этого тезиса заключается не только в том, что мёд и другие продукты пчеловодства широко используются в пищевой промышленности – представители рода *Apis* опыляют значительную часть сельскохозяйственных культур [1-3]. Поэтому мероприятия, направленные на обеспечение здоровья и благополучия пчелиных популяций являются необходимым элементом системы достижения устойчивого развития человечества в среднесрочной перспективе.

Вирусы, составляющие, с точки зрения современных представлений, домен *Virae*, поражают все таксоны живой природы и являются самыми многочисленными её представителями на нашей планете [4, 5]. Медоносные пчёлы, являющиеся колониальными животными и формирующим крупные семьи, представляют удобную среду для циркуляции вирусов [4].

Номенклатура вирусов регулируется Международным Комитетом по таксономии вирусов (ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses). ICTV ежегодно публикует сводки о текущей ситуации в области таксономии вирусов, которые являются результатом специальным образом регламентированного процесса отбора и селекции рекомендаций, представляемых ведущими экспертами в соответствующих областях вирусологии [6]. С момента открытия вируса табачной мозаики (Martellivirales: *Virgaviridae*, *Tobamovirus*) Д.И. Ивановским в 1892 г. [7] и вплоть до недавнего времени вирусам присваивались собственные названия вне бинарной номенклатуры, принятой в биологии со времён К. Линнея [8]. В марте 2021г. ICTV предложил революционное нововведение – начать тотальный переход к бинарной биологической номенклатуре для представителей домена *Virae* по принципу «род-вид» («Genus_name species_epithet») [5]. Так, например, упомянутый выше вирус табачной мозаики в бинарной номенклатуре имеет вид: *Tobamovirus tobaccomosaici*. Многие латинизированные видовые эпитеты до сих пор не имеют консенсусного варианта написания, однако процесс явно «сдвинулся с мёртвой точки».

Современный таксономический статус и уточнённые бинарные названия наиболее актуальных вирусов медоносных пчёл [4, 9-13] представлены в табл. 1.

Для некоторых вирусов бинарное название по-прежнему отсутствует (см. табл. 1), если для них неидентифицирован род. Вероятно, эти вирусы являются прототипами новых родов (или даже таксонов более высокого порядка). Что касается нитевидного вируса медоносных пчёл (*AmFV* – *Apis mellifera filamentous virus*), то его часто называют риккетсией, а связанное с ним заболевание – риккетсиозом. Это крайне устаревшая информация: в 1962 г. Н. Wille действительно описал этот патоген как риккетсию, чему способствовал чрезвычайно крупный для вирусов размер (40 × 3100 нм) [14]; однако уже в 1978 г. Т.В. Clark идентифицировал его как вирус с двуцепочечным ДНК-геномом [11]. *AmFV* продолжает вызывать у вирусологов некоторое недоумение своими не просто большими, а поистине гигантскими размерами (длиной), однако после описания мимивирусов [4] и гигантских ДНК-содержащих вирусов океана [5], эти размеры уже не кажутся совершенно невообразимыми для вируса, и в ближайшее время этот вирус, по-видимому, должен найти своё место в таксономической структуре домена *Virae*.

Таблица 1.

Современная бинарная номенклатура и таксономическое положение наиболее актуальных вирусов пчёл.

Название вируса		Таксономическое положение вируса					
бинарное	собственное	род	семей- ство	поря- док	клас с	тип	цар- ство
<i>Aparavirus apisacutum</i>	Вирус острого паралича пчёл (ABPV – Acute bee paralysis virus)	<i>Aparavirus</i>	Dicistroviridae	Picornavirales	Pisoniviricetes	Pisuviricota	Orthornavirae
<i>Aparavirus israelense</i>	Израильский вирус острого паралича пчёл (IAPV – Israeli acute paralysis virus)						
<i>Aparavirus kashmirensis</i>	Кашмирский вирус пчёл (KBV – Kashmir bee virus)						
<i>Triatovirus nigereginacellulae</i>	Вирус чёрных маточников (BQCV – Black queen cell virus)	<i>Triatovirus</i>	Flaviridae				
<i>Отсутствует</i>	Вирус реки Биг-Сиу (BSRV – Big Sioux river virus)	<i>Incertae sedis</i>					
<i>Iflavirus sacbroodi</i>	Вирус мешотчатого расплода (SBV – Sacbrood virus)	<i>Iflavirus</i>					
<i>Iflavirus aladeformis</i>	Вирус деформации крыльев (DWV – Deformed wing virus)						
<i>Iflavirus apistardum</i>	Вирус хронического паралича пчёл (SBPV – Slow bee paralysis virus)						
<i>Отсутствует</i>	Партити-подобный вирус Хубей-34 (HPLV-34 – Hubei partiti-like virus 34)	<i>Incertae sedis</i>	Partitiviridae	Durnavirales	Duploiviricetes	Kitrinoviricota	
<i>Отсутствует</i>	Макула-подобный вирус пчёл (BeeMLV – Bee macula-like virus)	<i>Incertae sedis</i>	Tymoviridae	Tymovirales	Alsuviricetes		
<i>Sinaivirus lasi 1</i>	Вирус озера Синай 1-го типа (LSV-1 – Lake Sinai virus 1)	<i>Sinaivirus</i>	Sinhaviridae	Nodamuvirales	Magsaviricetes		
<i>Sinaivirus lasi 2</i>	Вирус озера Синай 2-го типа (LSV-2 – Lake Sinai virus 2)						

<i>Sinaivirus lasi 3</i>	Вирус озера Синай 3-го типа (LSV-3 – Lake Sinai virus 3)						
<i>Sinaivirus lasi 4</i>	Вирус озера Синай 4-го типа (LSV-4 – Lake Sinai virus 4)						
<i>Отсутствует</i>	Рабдовирус пчёл 1 (ARV-1 – Apis rhabdovirus 1)	<i>Incertae sedis</i>	Rhabdoviridae	Mononegavirales	Monjiviricetes	Negarnaviricota	
<i>Отсутствует</i>	Рабдовирус пчёл 2 (ARV-2 – Apis rhabdovirus 2)	<i>Incertae sedis</i>					
<i>Отсутствует</i>	Рабдовирус пчёл 3 (ARV-3 – Apis rhabdovirus 3)	<i>Incertae sedis</i>					
<i>Отсутствует</i>	Рабдовирус пчёл 4 (ARV-4 – Apis rhabdovirus 4)	<i>Incertae sedis</i>					
<i>Отсутствует</i>	Рабдовирус пчёл 5 (ARV-5 – Apis rhabdovirus 5)	<i>Incertae sedis</i>					
<i>Отсутствует</i>	Вирус Диттон (DitV – Ditton virus)	<i>Incertae sedis</i>	Phasmaviridae	Bunyavirales	Elloviricetes		
<i>Отсутствует</i>	Ортомиксовирус варроа 1-го типа (VOMV-1 – Varroa Orthomyxoviridae 1)	<i>Incertae sedis</i>	Orthomyxoviridae	Articulavirales	Insthoviricetes		
<i>Отсутствует</i>	Филаментозный вирус медоносных пчёл (AmFV – <i>Apis mellifera</i> filamentous virus)	<i>Incertae sedis</i>	<i>Incertae sedis</i>	<i>Incertae sedis</i>	<i>Incertae sedis</i>	<i>Incertae sedis</i>	
<i>Chloriridovirus apisense</i>	Радужный вирус медоносных пчёл (AIV – <i>Apis iridescent</i> virus)	<i>Chloriridovirus</i>	Iridoviridae	Pimascovirales	Megaviricetes Nucleocytovirico-		Bamfordvirae

В то время, как подавляющее большинство новых бинарных наименований для представителей домена *Virae* включают вполне узнаваемые видовые эпитеты, и в них легко угадываются бывшие собственные названия, что касается вирусов медоносных пчёл, то в их номенклатурах довольно сложно угадать привычные собственные названия (по крайней мере, без хорошего знания латинского языка). Поэтому табл. 1 можно использовать ещё и как справочную, для быстрого поиска соответствий между бинарными и собственными названиями.

Литература

1. Опыление пчёлами энтомофильных сельскохозяйственных культур. М.: Колос, 1972. 168 с.
2. Радченко ВГ, Песенко ЮА. Биология пчёл (Hymenoptera, Apoidea). СПб.: Зоологический институт РАН. 1994. 350 с.
3. Пельменев ВК. Справочная книга пчеловода. Хабаровск, 1969. 288 с.
4. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.
5. Хотимченко ЮС, Щелканов МЮ. Вирусы океана: на берегах aqua incognita. I. Горизонты таксономического разнообразия. Биология моря. 2023;50(1).
6. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AM, et al. 50 years of the International Committee on Taxonomy of Viruses: progress and prospects. Arch. Virol. 2017;162(5):1441-1446.
7. Щелканов МЮ, Какарека НН, Волков ЮГ, Толкач ВФ. Становление фитовирусологии на Дальнем Востоке в контексте развития отечественной вирусологии. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 142 с.
8. Джеффри Ч. Биологическая номенклатура. М.: Мир, 1980. 120 с.
9. Gisder S, Genersch E. Special issue: Honey bee viruses. Viruses. 2015;7:5603-5608.
10. Runckel C, Flenniken ML, Engel JC, et al. Temporal analysis of the honey bee microbiome reveals four novel viruses and seasonal prevalence of known viruses, Nosema, and Crithidia. PLoS One. 2011;6(6):e20656.
11. Clark TB. A filamentous virus of the honey bee. J. Invertebr. Pathol. 1978;32:332-340.
12. Gauthier L, Cornman S, Hartmann U, et al. The Apis mellifera filamentous virus genome. Viruses. 2015;7(7):3798-815.
13. Kwon M, Jung C, Kil EJ. Metagenomic analysis of viromes in honey bee colonies (Apis mellifera; Hymenoptera: Apidae) after mass disappearance in Korea. Front Cell Infect. Microbiol. 2023;13:1124596.
14. Wille H. Septikämien und Mischinfektionen. Schweiz. Bienenztg. 1962;85:222-226.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Р.В. Омельченко^{1,2}, М.Ю. Щелканов^{1,3}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

³Дальневосточный федеральный университет, Институт медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

EPIDEMIOLOGY OF HEPACIVIRUS HOMINIS IN THE PRIMORSKY KRAI

R.V. Omelchenko^{1,2}, M.Yu. Shchelkanov M.Y^{1,3}

¹ G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

²Center of hygiene and epidemiology in the Primorsky krai, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, School of medicine and life sciences, Vladivostok, Russia

Гепатит С (ГС), этиологически связанный с вирусом гепатита С (ВГС) (Amarillovirales: Flaviviridae, *Hepacivirus*), продолжает оставаться весьма распространенной и актуальной проблемой не только для здравоохранения и медицинской науки, но и для всей человеческой цивилизации на современном этапе её развития [1-3]. Несмотря на свое название, ВГС может приводить не только к поражению печени (таким, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома), но и к внепеченочным коморбидным проявлениям [1, 2, 4-6]. Высокую социально-экономическую значимость данной патологии обуславливают широкая распространенность инфекции (в том числе – среди лиц репродуктивного возраста) и особенность клинического течения инфекционного процесса: в подавляющем числе случаев он длительное время протекает латентно, пока не выявляется случайно, либо не приводит к развитию тяжелых осложнений.

Распоряжением Правительства Российской Федерации в 2022 г. разработан план мероприятий по борьбе с хроническим ГС на территории страны в период до 2030 г. [7]. Для оценки эффективности государственных программ элиминации и достижения соответствующих целевых показателей необходимо обладать актуальными данными эпидемиологии ГС.

Цель настоящего исследования – изучить эпидемиологическую ситуацию по ГС в Приморском крае в период 2018-2022 гг..

Нами проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости острой и хроническими формами ГС на территории Приморского края в период 2018-2022 гг.. Для этого использовались государственная статистическая форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и аналитические таблицы по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Приморском крае за 2018-2022 гг.. Для сравнения с общероссийскими показателями использовались сведения из государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» [8].

На территории Приморского края, как и Российской Федерации в целом, с 2012 г. по 2022 г. чаще регистрировались хронические формы ГС (в 17,4 – 63,2 раза чаще чем острые формы в разные годы). В этот период наблюдалась выраженная тенденция к снижению уровней заболеваемости острой формой ГС, темп снижения составил 15,2 %. Показатель заболеваемости острым ГС в 2014 г., 2016 г., 2018 г., 2021 г. и 2022 г. в Приморье был ниже, в 2012 г., 2013 г., 2015 г., 2017 г. и 2019 г. – выше среднероссийского уровня.

В 2018-2021 гг. в эпидемический процесс чаще вовлекались лица активного трудоспособного возраста, 30-39 (33,0-47,4 %) и 40-49 (15,8-60,0 %) лет. Случаи острого ГС среди детского населения не регистрировались. Инфицирование острым ГС происходило при инъекционном введении психотропных препаратов в 25,0-68,4 % случаев, при получении косметических и инъекционных процедур немедицинского характера 20,0-50,0 %, при бытовых контактах с больным ГС 5,3-20,0 %, при половых контактах 8,3-33,3 %, при медицинских манипуляциях в условиях стационара 5,3 %.

По состоянию на 31.12.2022 в Приморском крае зарегистрировано 15222 человека с диагнозом хронической ГС. В 2012-2022 гг. наблюдалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости хронической формой ГС, темп снижения составил 8,02 %. Показатель заболеваемости хронической ГС на 100 тыс. населения в этот период не превышал среднероссийский уровень. Наибольшая заболеваемость в 2018-2022 гг. приходится на возрастные группы 40-49 (25,6-31,8 %) и 50-59 лет (22,1-25,2 %) впервые выявленных случаев хронического ГС.

Как уже было отмечено ранее, ГС, как правило, протекает длительное время бессимптомно и выявляется у пациента случайно во время рутинного обследования, в соответствии с Приложениями 17 и 18 к СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». В 2022 г. 22,8 % впервые выявленных случаев хронического ГС были установлены при обследовании пациентов противотуберкулезных, наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, в 21,8 % случаев – среди пациентов, обследованных перед поступлением на плановые хирургические вмешательства и перед проведением химиотерапии.

Таким образом, в последние годы на территории Приморского края отмечается выраженная тенденция к снижению заболеваемости ГС как острой, так и его хронической формами. В дальнейшем для решения вопросов эпидемиологического надзора за ГС необходимо внедрение современного молекулярно-генетического мониторинга за циркуляцией ВГС на территории Приморского края.

Литература

1. Медицинская вирусология. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2008. 655 с.
2. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.
3. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. Geneva: World Health Organization; 2022 Licence: CC BY-NC-SA 3 IGO.
4. Патлусов ЕП, Валамина ИЕ, Кузнецов ПЛ и др. Особенности нарушения липидного и углеводного обмена у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа. Медицинский вестник Башкортостана. 2019;14(5):23-30.
5. Galli A, Bukh J. Mechanisms and consequences of genetic variation in hepatitis C virus (HCV). *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2023;439:237-264.
6. Мамедов МК, Михайлов МИ. Основные направления и этапы изучения вируса гепатита С и вызываемой им инфекции и важнейшие достижения в борьбе с вирусным гепатитом С. *Биомедицина (Баку)*. 2019;17(3):4-17.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 02.11.2022 № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ до 2030 года».
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 68 с.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ LAMP В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.Д. Показеев, Ю.А. Белов, М.Ю. Щелканов

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF LAMP IN LABORATORY DIAGNOSIS OF INFECTIOUS DISEASES

V.D. Pokazeev, Yu.A. Belov, M.Yu. Shchelkanov

G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

В 1983 г. американским биохимиком Кэри Мюллисом был предложен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанный на избирательной амплификации определенного участка ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы в условиях *in vitro*. Метод произвел революцию в молекулярной биологии и медицине, и в 1993 г. К. Мюллис получил за свою разработку Нобелевскую премию в области химии.

В настоящее время предложены различные модификации ПЦР, показана возможность создания тест-систем для обнаружения микроорганизмов, выявления точечных мутаций, описаны десятки различных применений метода. В 2000 г. биохимик Цугонори Нотоми с соавторами предложил способ амплификации, получивший название петлевая изотермическая амплификация (LAMP – Loop mediated isothermal amplification). Метод LAMP основан на автоматическом цикле синтеза цепи ДНК с использованием ДНК-полимераз с высокой активностью смещения и четырех праймеров, узнающих различные участки искомой ДНК: *Bst*-полимераза, которая является субъединицей ДНК-полимеразы непатогенной бактерии *Bacillus stearothermophilus* и отличается выраженной способностью вытеснять комплементарную цепь ДНК в условиях постоянной температуры около 65 °С [3]. Внешние F3 (forward outer primer) и B3 (backward outer primer) комплементарны участкам матрицы за пределами праймеров FIP и BIP. Внутренние – FIP (forward inner primer) и BIP (backward inner primer) – состоят из двух фрагментов: первый, F2 (B2); второй, F1c (B1c), прикрепленный к 5' концу F2 (B2) и комплементарный участку F1 (B1) матрицы. Перед началом амплификации праймеры образуют шпилечную структуру, на основе которой впоследствии формируются конкатемерные молекулы (длинная непрерывная молекула ДНК, которая содержит множество копий одной и той же последовательности ДНК, соединенных последовательно), содержащие первоначальный ампликон. Концентрация внешних праймеров в реакционной смеси несколько раз выше, используются они только для эффективного образования шпилечной структуры. При температуре от 60-65 °С фрагмент F2 отжигается на матрице, активируется полимеразы и начинается элонгация. Праймер F3 гибридизуется с областью F3с, в ходе чего происходит синтез ДНК, способствующий вытеснению цепи. В результате освобождается одноцепочечная ДНК. В дальнейшем происходит формирование так называемой петли на 3'-конце фрагмента, под действием BIP и B3, и на 5'-конце с помощью фрагмента F1c на участке F1. Полученная матрица создаёт более 10⁹ копий необходимого фрагмента ДНК [3-6].

LAMP может содержать ещё два других праймера: LFP (loop forward primer) и LBP (loop backward primer), которые подбираются к участкам ампликона, расположенным между сегментами, комплементарными праймерам FIP и BIP. При использовании 6 праймеров результат можно оценить уже через 10-15 минут после начала амплификации [5-6].

К преимуществам LAMP относится сокращение времени реакции до 15-40 мин, возможность проводить детекцию при помощи электрофореза в агарозном геле с окрашиванием бромистым этидием или нитратом серебра, флуоресценции в растворе интеркалирующими агентами. Для постановки LAMP допускается использование любого термоблока, водяной бани, химического термопакета и других.

Bst-полимераза использовавшаяся в LAMP вытесняет вторую цепь ДНК без участия ферментов и использования высоких температур, что является преимуществом перед Taq-полимеразой и исключает необходимость в периодическом подъёме температуры для денатурации двойной спирали ДНК. LAMP более специфична к последовательности амплифицируемого фрагмента, и имеет более высокую чувствительность. Реакцию обратной транскрипции (которая требуется для амплификации последовательностей РНК) можно проводить вместе с праймерами LAMP.

Несмотря на то, что технология LAMP имеет множество преимуществ перед классической ПЦР, к недостаткам можно отнести трудоёмкость подбора праймеров, нестабильность *Bst*-

полимеразы при 95 °С, более высокой потенциальной контаминационной опасности. Кроме того, LAMP ограничена в идентификации нескольких мишеней в одной пробирке.

Литература

13. Медицинская вирусология. Под ред.: ДК Львова. М.: МИА, 2008. 655 с.
14. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред.: ДК Львова. М.: МИА, 2013. 1200 с.
15. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Research*. 2000;28(12):7.
16. Yan J, Zhou J, Zheng Y, et al. Isothermal amplified detection of DNA and RNA. *Molecular Bio-Systems*. 2014;10:970-1003.
17. Parida M, Sannarangaiah S, Dash PK, et al. Loop mediated isothermal amplification (LAMP): a new generation of innovative gene amplification technique; perspectives in clinical diagnosis of infectious diseases. *Reviews in Medical Virology*. 2008;18(6):407-421.
18. Миронова ЛВ, Адельшин РВ, Бикетов СФ и др. Петлевая изометрическая амплификация ДНК: принцип метода и перспективы применения в молекулярной диагностике холеры (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(2):120-124.
19. Щит ИЮ, Игнатов КБ, Кудрявцева ТЮ и др. Использование петлевой изотермической амплификации ДНК для выявления и идентификации сибиреязвенного микроба. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2017;2:69-76.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ В 2009-2019 гг.

Ю.Н. Показеева, А.А. Яковлев, М.Ю. Щелканов

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток Россия

EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF SALMONELLOSIS IN THE PRIMORSKY KRAI DURING THE PERIOD FROM 2009 TO 2019

Yu.N. Pokazeeva, A.A. Yakovlev, M.Yu. Shchelkanov

G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Vladivostok, Russia

В настоящее время, сальмонеллёз является одной из наиболее распространенных бактериальных кишечных инфекций во всех странах мира. Сальмонеллёз сохраняет свою актуальность при формировании вспышечной заболеваемости и занимает третье место (после острых кишечных инфекций вирусной этиологии) в структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. По данным официальной статистики эпидемиологическая ситуация по сальмонеллёзу в России в последние годы довольно стабильна: средний показатель заболеваемости колеблется в пределах 12-15 просантимиль. В Приморском крае за последнее десятилетие на фоне существенного изменения этиологической структуры инфекций кишечной группы в сторону увеличения доли ротавирусной и норовирусной инфекций и снижения удельного веса таких заболеваний как вирусный гепатит А и шигеллезы, удельный вес сальмонеллёза практически не меняется и колеблется в пределах 10 % [1]. Ведущие позиции в этиологии сальмонеллеза, на сегодняшний день, занимают серовары *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*, эпидемиологическое значение которых может варьировать в зависимости от года и территории распространения. Однако в большинстве случаев первым по значимости сероваром в этиологии заболеваний у человека во многих странах мира, в том числе – в России является *S. Enteritidis*.

Цель работы – изучение динамики заболеваемости сальмонеллёзом в Приморском крае с 2009-2022 гг. и оценка эпидемиологической значимости отдельных плазмидоваров *Salmonella enterica*.

Проведен анализ штаммов *Salmonella enterica*, выделенных в Приморском крае от больных, объектов окружающей среды и пищевых продуктов с 2009-2022 гг. (8944 штамма). Данные по России взяты из Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2009-2022 гг..

Как показали результаты анализа, заболеваемость сальмонеллёзом, вызванная *Salmonella enterica* в Приморском крае и Российской Федерации в целом имеет тенденцию к снижению. Начиная с 2009 г. и по 2022 г. заболеваемость в Приморье неуклонно снижается, практически синхронно с заболеваемостью в целом по стране. Пик заболеваемости в Приморском крае пришелся на 2012 г. и составил 71,8 на 100 тыс. населения; в 2013-2022 гг. заболеваемость снижалась до минимальных показателей 13,3 на 100 тыс. населения. По Российской Федерации заболеваемость сальмонеллёзом в 2009-2019 гг. также стабильно снижалась и варьировала в пределах 35,2-24,2 ‰. В период 2020-2022 гг. заболеваемость упала до 14,7-17,0 ‰.

Начиная с 1995 гг. и по настоящее время, несмотря на многообразие плазмидоваров, доминирующее значение имеют 3 плазмидных типа *S. Enteritidis*: 38 МДа, 38:1,4 МДа, 38:2,3 МДа [2]. Как правило, источником выделения доминирующих плазмидоваров микроба являются больные, реже – объекты внешней среды и пищевые продукты. Важно подчеркнуть, что до 2000 г. плазмидовар 38:4,4 МДа ни разу не регистрировался, а в текущий момент времени его регистрировали в 368 случаев. Не потеряли свою значимость в формировании патологии и ранее выделяемые плазмидотипы 38 МДа, 38:1,4 МДа, 38:2,3 МДа, 38:4,4 МДа, 50:38 МДа, 50:38:1,4 МДа, 38:30:2,3 МДа, 38:26:1,4 МДа, которые формируют эпидемическую ситуацию по заболеваемости сальмонеллёзом и по сей день.

Плазмидотип 38:1,4 МДа, играющий ведущую роль в формировании заболеваемости в крае в прежние годы, в последние годы уступил 38 МДа.

Как было установлено ранее, для сальмонеллёза, вызванного каждым из доминирующих плазмидоваров *S. Enteritidis*, характерна своя внутригодовая динамика с подъемами заболеваемости, обусловленной микробом плазмидовара 38:1,4 МДа в августе-сентябре; 38 МДа – июле-сентябре;

38:2,3 МДа – апреле и июне. Спад заболеваемости сальмонеллезом в зимние месяцы характерен для всех плазмидоваров *S. Enteritidis* [3].

Начиная с 2009 г. по 2019 г. плазмидный тип 38 МДа, активно регистрировался с мая, и снижалось его выделение к зимним месяцам, в промежутке 2020-2022 гг. его регистрация пришлось на июль-ноябрь.

Плазмидовар 38:1,4 МДа в 2009-2019 гг. регистрировался, главным образом, в февралектябре; в 2013-2022 гг. наблюдалась тенденция к снижению. На протяжении 2020-2022 гг. плазмидотип 38:1,4 МДа выделяли в единичных случаях. Замыкал тройку плазмидный тип 38:2,3 МДа, который с 2009-2013 гг. сохранялся в пределах весенне-летнего периода. В 2017-2020 гг. этот плазмидотип регистрировался и в осенний период, в 2021-2022 гг. – только в весенний период.

Таким образом, результаты исследования за возбудителем сальмонеллёза при помощи плазмидного анализа и эпидемиологической оценки полученных данных позволяют сделать вывод о том, что различные плазмидотипы имеют свою характерную годовую и помесечную динамику в заболеваемости населения. Как показывают и более ранние исследования, популяция *S. Enteritidis* со временем по своей генетической характеристике становится всё более гетерогенной. При этом одни плазмидотипы длительное время выделялись как от больных, так и из пищевых продуктов, другие – не большой временной промежуток, а впоследствии и вообще переставали выделяться. Надо полагать, что изменения молекулярно-генетической гетерогенности представляют собой непрерывный процесс, позволяющий микроорганизмам адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды, что, в свою очередь является отражением их экологической пластичности. Вместе с тем, это явление может быть обусловлено меж- и внутривидовым взаимодействием сальмонелл, как результата процесса саморегуляции паразитарных систем [4].

Литература

1. Яковлев АА, Чукунина СН, Колпаков СЛ. Эпидемиологическая оценка факторов, детерминирующих эпидемический процесс гепатита А и шигеллезом (на модели Приморского края). – Владивосток: Медицина ДВ., 2020. 120 с.
2. Шубин ФН, Ковальчук НИ, Кузнецова НА и др. Микробиологический мониторинг за *Salmonella Enteritidis* в Приморском крае. Фенотипическая и плазмидная характеристика возбудителя. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002;1:36-40.
3. Шубин ФН, Кузнецова НА, Ковальчук НИ и др. Микробиологический мониторинг за *Salmonella Enteritidis* в Приморском крае. Характеристика заболеваемости, вызванной различными плазмидоварами микроба, во Владивостоке. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002;1:40-43.
4. Раков АВ, Кузнецова НА, Соловьева АС, Яковлев АА. Кластерный анализ популяций *Salmonella Enteritidis*, выделенных в различных регионах Сибири и Дальнего Востока. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018;4:23-26.

ПЧЕЛЫ КАК ИСТОЧНИК САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю.Н. Показеева¹, М.П. Бынина¹, Д.В. Панкратов¹, М.Ю. Щелканов^{1,2}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

BEES AS A SOURCE OF SALMONELLOSIS

Yu.N. Pokazeeva¹, M.P. Bynina¹, D.V. Pankratov¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,2}

¹G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

²Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

Мёд, производимый медоносными пчёлами (Hymenoptera: Apidae, *Apis*), является ценным пищевым продуктом, содержащим большое количество биологически активных веществ [1]. С древнейших времён человек использовал мёд, отнимая его сначала у диких пчёл, перейдя затем к бортничеству [2], а позже – к более удобной организации пасек колодного [3] и современного ульевого [4] типов. В общественном сознании медоносная пчела прочно ассоциируется исключительно с пользой для здоровья человека [1, 5]. Однако, насекомые из рода *Apis* могут заражаться сальмонеллами (Enterobacterales: Enterobacterales, *Salmonella*), болеть сами и, выделяя возбудителя с фекалиями, контаминировать продукцию пчеловодства и инфицировать человека.

Источником заражения медоносных пчёл являются инфицированные животные и человек, чьи фекалии попадают в воду, которую используют для питья пчёлы [6-8]. Это заболевание возникает преимущественно в конце зимы и весной при неправильной организации зимовки для пчёл. Считается, что в более холодные зимы пчёлы теснее жмутся друг к другу, что увеличивает вероятность контактной передачи возбудителя инфекции. Инкубационный период при сальмонеллёзе у пчёл составляет 3-14 сут. (что заметно больше, чем у человека: от нескольких часов до 3 сут.). Клиническая картина пчелиного сальмонеллёза включает увеличение брюшка, нарушение пищеварения, диарею (испражнения приобретают тёмно-бурый цвет, становятся клейкими и издают зловонный, гнилостный запах). Установлено, что, чем меньше пчелиная семья, тем выше летальность при её заражении сальмонеллёзом. У больших пчёл наблюдается слабая подвижность и раздражительность. Бактерии проникают сначала в гемолимфу, затем – в жировое тело и мышцы. У больных насекомых постепенно разрушается перитрофическая мембрана. Лечение пчёл при сальмонеллёзе рекомендуется проводить синтомицином, левомицетином, тетрациклином или тетрациклином, добавляя препараты в сахарный сироп [9-11].

Антибактериальные свойства мёда были впервые продемонстрированы в 1892 г. голландским учёным В.А. van Ketel [12]. Антибактериальные свойства различаются в зависимости от сорта мёда. Широко цитируется работа W.G. Sacket (1919), который показал, что сальмонеллы, помещённые в мёд, погибают через 24 ч [13]. Антибактериальные свойства мёда, в настоящее время, изучены достаточно подробно [14-19]. Однако в научной литературе отсутствуют данные о том, может ли пчелиный мёд выступать в качестве стрессорирующего фактора, переводящего бактерии из вегетативного состояния в дормантное, что имеет важное значение для распространения *Salmonella* sp..

Литература

1. Крылов ВН, Агафонов АВ, Кривцов НИ и др. Теория и средства апитерапии. М.: Комильфо, 2007. 295 с.
2. Гурков В.С., Терехин С.Ф. Возникновение и развитие бортничества. Пчеловодство. 1995;(5):55-57.
3. Мальм ВА. Промыслы древнерусской деревни. В сб.: Очерки по истории русской деревни X-XIII вв. Ред.: БА Рыбаков. М.: Государственное издательство культурно-просветительной литературы, 1956. 106-138.
4. Пельменев ВК. Справочная книга пчеловода. Хабаровск, 1969. 288 с.
5. Кривцов НИ, Крылов ВН, Лебедев ВИ, Сокольский СС. Продукты пчеловодства для здоровья. Краснодар: Агрпромпполиграфист, 2002. 272 с.
6. Салимов РМ. Биологические особенности паратифозных бактерий, выделенных от пчёл. Ветеринария. 1972;(2):54-55.

7. Ильина ЕК, Алладина ОН. Эпизоотология заболеваний пчелы медоносной на территории Оренбургской области. Биологические науки. 2014;4(48):183-185.
8. Гюлалыева ФР. Биологические, биохимические и серологические особенности сальмонеллёза в пчелиных хозяйствах Масаллинского района (Азербайджан). – Бюллетень науки и практики. 2022;8(5):177-181.
9. Броварский ВД, Турдалиев АТ, Мирзахмедова ГИ. Воздействие температуры окружающей среды на пчел и растения. Биологические науки. 2020;3:43-48.
10. Гюлалыева ФР. Эпизоотическая ситуация по сальмонеллезу в пчеловодческих хозяйствах Северо-Восточных районов Азербайджана. Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2023;1:43-47.
11. Авраменко АС, Миронова АА, Гунько МВ. Анализ возникновения инфекционных заболеваний пчел на территории Ростовской области. В сб.: Актуальные вопросы развития отраслей сельского хозяйства: Теория и практика. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных АПК (п. Рассвет; 18-19 мая 2023 г.). Ростов-на-Дону: Азовпринт, 2023. 194-204.
12. Nolan VC, Harrison J, Cox JA. Dissecting the antimicrobial composition of honey. Antibiotics. 2019;8(4):251.
13. Sackett WG. Honey as a carrier of intestinal diseases. Bull. Colorado State Univ. Agric. Exp. Stn. 1919;252:1-18.
14. Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2011;1(2):154-160.
15. Kwakman PH, Zaat SA. Antibacterial components of honey. IUBMB Life. 2012;64(1):48-55.
16. Maddocks SE, Jenkins RE. Honey: a sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance? Future Microbiol. 2013;8(11):1419-1429.
17. Привольнев ВВ, Плешков ВГ, Эдельштейн МВ и др. Сравнительное исследование антибактериальной активности зарубежных препаратов мёда для лечения раневой инфекции и отечественного нативного мёда. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015;8(2):222-228.
18. Hbib A, Sikkou K, Khedid K, et al. Antimicrobial activity of honey in periodontal disease: a systematic review. J. Antimicrob. Chemother. 2020;75(4):807-826.
19. Клыченков СВ, Кручинина АД, Бичурина ЛА. Антибактериальная активность пчелиного мёда и его пептидных фракций. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2021;7(3):101-111.

ОСОБЕННОСТИ ИЗОЛЯЦИИ РИККЕТСИЙ НА МОДЕЛИ РАЗВИВАЮЩИХСЯ КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ

Е.С. Пугачева^{1,2}, А.Л. Шутикова¹, Л.М. Сомова¹, М.Ю. Щелканов^{1,2}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

PECULIARITIES OF RICKETTSIA ISOLATION ON A MODEL OF DEVELOPING CHICKEN EMBRYOS

E.S. Pugacheva^{1,2}, A.L. Shutikova¹, L.M. Somova¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,2}

¹ G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

²Far Eastern Federal University, School of medicine and life sciences, Vladivostok, Russia

Клещевой риккетсиоз (КР) – группа острых трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, этиологически связанные облигатно-внутриклеточными грамотрицательными бактериями *Rickettsia* sp. и *Orientia* sp. (Rickettsiales: Rickettsiaceae), для которых векторами являются иксодовые клещи (Parasitiformes: Ixodidae) и личинки краснотелковых клещей (Trombidiformes: Trombiculidae), соответственно [1, 2]. На территории российского Дальнего Востока, в настоящее время, описаны четыре КР: клещевой сыпной тиф Северной Азии, ассоциированный с *R. sibirica* (включающий геноварианты *R. sibirica sensu stricto* и *R. sibirica* BJ-90); дальневосточная пятнистая лихорадка – с *R. heilongjiangensis*; сахалинская пятнистая лихорадка – с *R. helvetica*; лихорадка Цуцугамуши, или японская речная лихорадка – с *O. tsutsugamushi* [3-6]. Клиническая картина КР проявляется лихорадкой, болью и ломотой в мышцах, суставах и пояснице, катаральными изменениями в верхних дыхательных путях (возможно поражение лёгких), увеличением регионарных лимфатических узлов, розеолозно-папулезной сыпью [5-7].

Заболееваемость КР внесла свой вклад в усложнение клинико-эпидемической картины, связанной с клещевыми инфекциями, на юге российского Дальнего Востока в период работы Комплексная дальневосточная экспедиция особого назначения Наркомздрава СССР по изучению заболеваний неясной этиологии, в ходе которой были описаны возбудители клещевого и японского энцефалитов (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*) [8, 9] – хотя возбудители КР тогда открыты не были: на Дальнем Востоке они были впервые подробно изучены позже, в 1940-1960 гг. [10]. Наиболее значимым комплексным исследованием дальневосточных риккетсиозов того периода стала докторская диссертация Г.П. Сомова (1966). С первой половины 1980-х гг. [11] экологические исследования риккетсиозов на Дальнем Востоке «застопорились», хотя молекулярно-генетические данные регулярно появляются в научных публикациях [4, 7, 12-15].

Наиболее универсальной и чувствительной моделью для изоляции риккетсий являются развивающиеся куриные эмбрионы при их инокуляции в полость желточного мешка. Эта модель была предложена в конце 1930-х гг. американским бактериологом Генри Ри Коксом (H.R. Cox) [16]: 6-7-мидневные эмбрионы заражают в желточную оболочку биологическим материалом, содержащим риккетсии, в дозе 0,4-0,5 мл на эмбрион. Для заражения отбирают нормально развивающиеся куриные эмбрионы с характерным сосудистым рисунком. Вся работа по заражению куриных эмбрионов и их вскрытию производится в боксах биологической защиты с соблюдением стерильности. После дезинфекции 50 % спиртом скорлупы тупого конца яйца в нём пробивают (или просверливают) отверстие над вершиной воздушной камеры. Заражение яиц производится с помощью стерильного шприца с иглой среднего размера или пастеровской пипеткой. Отверстие в скорлупе закрывается расплавленным стерильным парафином. Максимальное накопление риккетсии происходит от 6 до 8-10 сут.. Инокулированные эмбрионы культивируют при температуре +35 °С. Погибшие эмбрионы выявляют путём овоскопирования. Для вскрытия отбирают погибшие эмбрионы с отсутствием подвижности и утратой сосудистого узора. После вскрытия извлекают желточные оболочки и делают мазки с окраской по Романовскому-Гимзе, Хименесу или Здродовскому для контроля накопления риккетсий. При необходимости желточные оболочки с риккетсиями криоконсервируют для длительного хранения. Классическая бактериологическая схема изучения штаммов риккетсий включает анализ их морфологии, динамики размножения в желточных мешках куриных эмбрионов, экспериментальной инфекции на лабораторных животных и антигенной структуры [1, 3]. При этом молекулярно-генетические дан-

ные являются одной из важнейших, но далеко не исчерпывающей характеристикой биологических характеристик штамма.

Литература

1. Здродовский ПФ, Голиневич ЕМ. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. М.: Медицина, 1972. 496 с.
2. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia, and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2001;51:2145-2165.
3. Сомов ГП. Клещевой риккетсиоз в Приморском крае (материалы по эпидемиологии и этиологии инфекции). Автореферат дис. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1966. 40 с.
4. Злобин ВИ, Рудаков НВ, Малов ИВ. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука, 2015. 224 с.
5. Решетникова ТА, Макарова ВА. Характеристика биологических свойств штаммов риккетсий, выделенных в Забайкалье и Приморье. Природно-очаговые инфекции человека: Республиканский сборник научных работ. Омск, 1989. 147-153.
6. Иголкина ЯП. Молекулярно-генетический анализ риккетсий, циркулирующих на территории Западной Сибири и Дальнего Востока. Дис. на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Новосибирск, 2019. 132 с.
7. Онухова МП, Литвинова ОС, Янковская ЯД и др. Случай клещевого риккетсиоза с поражением лёгких. *Archive of Internal Medicine.* 2016;(4):72-77.
8. Щелканов МЮ, Аристова ВА, Чумаков ВМ, Львов ДК. Историография термина «природный очаг». В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. 21-32.
9. Щелканов МЮ, Леонова ГН, Галкина ИВ, Андрюков БГ. У истоков концепции природной очаговости. *Здоровье населения и среда обитания.* 2021;(5):16-25.
10. Запорожец ТС, Беседнова НН, Калинин АВ и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России. *Здоровье населения и среда обитания.* 2021;(5):5-15.
11. Ястребов ВК, Фоякова ТА, Шайман МС и др. Современное состояние очагов клещевого риккетсиоза Азии в Сибири и на Дальнем Востоке. *Природно-очаговые болезни человека.* Омск. 1981;151-156.
12. Shpynov SN, Fournier PE, Rudakov NV, et al. Short report: Molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006;74(3):440-443.
13. Красиков АП, Рудаков НВ. Риккетсиозы, кокциеллёз и анаплазмозы человека и животных. Омск: Омский научный вестник, 2013. 278 с.
14. Shpynov S., Fournier P. E., Rudakov N., et al. Detection of members of the genera Rickettsia, Anaplasma, and Ehrlichia in ticks collected in the Asiatic part of Russia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;1078:378-383.
15. Igoalkina Y., Rar V., Vysochina N., et al. Genetic variability of Rickettsia spp. in Dermacentor and Haemaphysalis ticks from the Russian Far East. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(6):1594-1603.
16. Cox HR. Cultivation of Rickettsiae of the Rocky Mountains spotted fever, Typhus and Q-fever groups in the embryonic tissues of developing chicks. *Science.* 1941;94(2444):399-403.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ COVID-19 В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Л.М. Семейкина^{1,2}, Н.В. Крылова^{1,3}, А.А. Белик¹, М.Ю. Щелканов^{1,3}

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

²Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

³Дальневосточный федеральный университет, Институт медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF COVID-19 IN PRIMORSKY KRAI

L.M. Semeikina^{1,2}, N.V. Krylova^{1,3}, A.A. Belik¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,3}

¹G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

²Center of hygiene and epidemiology in the Primorsky krai, Vladivostok, Russia

³Far Eastern Federal University, School of medicine and life sciences, Vladivostok, Russia

По прошествии трёх лет пандемии COVID-19 (11.03.2020–05.05.2023), вызванной SARS-CoV-2 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подвид *Sarbecovirus*) [1-4], несомненный интерес представляет ретроспективный анализ прошедших эпидемических событий: от первых «шагов» возбудителя, приведших к проникновению из его природного резервуара – летучих мышей [5-8] – в человеческую популяцию с дальнейшим развитием эпидемии, быстро переросшей в полномасштабную пандемию [4, 9-11]. Анализ уровня заболеваемости COVID-19, оценка особенностей всех этапов развития эпидемического процесса, учёт физико-географических, биологических и социально-экономических факторов, выявление групп риска и территорий преимущественного распространения определяют дальнейшие направления эпидемиологического надзора, являющегося основой для планирования и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий [4, 9-12].

Эпидемический процесс COVID-19 в каждой стране имеет свои особенности. Это обусловлено многими факторами, связанными с уровнем развития экономики, организацией системы здравоохранения, этническими характеристиками. В России выделяют два этапа развития эпидемического процесса COVID-19 [12]. Первый этап (март 2020 г. – январь 2021 г.), с эпидемиологической точки зрения, характеризовался гетерогенностью взаимодействующих популяций возбудителя и человека. Второй этап (январь 2021 г. – настоящее время) начался с изменения биологических свойств вируса SARS-CoV-2 [9, 10], который стал более контагиозным и менее патогенным [11].

В Приморском крае в период 2020-2023 гг. было зафиксировано 7 подъёмов и спадов заболеваемости. Первый этап пандемии (2020 г.) характеризовался медленным нарастанием пика заболеваемости, в течение 13 недель в I период, с максимальным уровнем заболеваемости на 29 неделе – 41,8 на 100 тыс. населения и 11 неделе во II период, и максимальным значением – 91,6 на 100 тыс. населения, зарегистрированным на 50-й неделе. Еженедельные темпы прироста заболеваемости составляли: в I период от 7,8 % до 46,0 %, во II период – от 0,22 % до 38,7 %. Такое развитие эпидемического процесса было обусловлено введением противоэпидемических мероприятий, в том числе строгих ограничительных мер.

В 2021 г. интенсивность эпидемического процесса нарастала. В этот период были зарегистрированы III подъём (май-октябрь, 5 месяцев) и IV подъём (октябрь-январь, 3 месяца) заболеваемости с максимальным уровнем на 27-й (107,7 на 100 тыс. населения) и 48-й неделе (177,1 на 100 тыс. населения), соответственно. Эти периоды подъёма были менее длительными и характеризовались более быстрым развитием эпидемического процесса, темпы еженедельного прироста заболеваемости составляли: от 4,9 % до 77,7 % в III подъёме и от 3,18 % до 19,4 % в IV подъёме. При этом, средний уровень заболеваемости был значительно выше I и II подъёма: 91,6 на 100 тыс. населения во время II подъёма и 144,2 на 100 тыс. населения в III подъёме против 22,8 на 100 тыс. населения в I подъёме.

Подъём заболеваемости V волны (январь-июнь 2022 г., 6 месяцев) характеризовался резким скачком – пик заболеваемости наступил через 5 недель от начала подъёма, наибольшим еженедельным темпом прироста до 118,1 %.

Течение эпидемического процесса в VI подъёме (июнь-ноябрь, 5 месяцев) отличалось от предыдущего меньшей интенсивностью и скоростью наступления пиковых показателей. Еженедельный темп прироста достигал 110 %, максимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован на 35 неделе и составлял 232,2 на 100 тыс. населения.

Подъём заболеваемости VII волны (ноябрь 2022 г. – июнь 2023 г., 9 месяцев) был менее интенсивный и растянут по времени, еженедельный темп прироста достигал 35,4 %. При этом, пик за-

болеваемости наступил через 14 недель от начала, а максимальный уровень заболеваемости составил 44,4 на 100 тыс. населения.

При анализе заболеваемости по клиническим формам течения в подъеме заболеваемости COVID-19 отмечена высокая доля пневмоний – 20,9 % и бессимптомных форм – 30,3 %, количество тяжелых форм было на уровне 2,1 % от всех заболевших. По мере развития эпидемического процесса во II период подъема зарегистрировано самое большое за весь период наблюдение количество тяжелых форм заболевания – 5,8 %, доля внебольничных пневмоний составила 17,7 %. На протяжении последующих периодов, с III по VI доля внебольничных пневмоний постепенно уменьшалась с 16,2 % в III периоде подъема до 1,9 % в VI периоде подъема. Также снижался удельный вес тяжелых форм с 3,1 % до 0 %, соответственно. Наряду с уменьшением доли внебольничных пневмоний увеличивалось количество ОРВИ с 48,8 % в I период до 90,8 % в V период.

При анализе заболеваемости COVID-19 по степеням тяжести следует также отметить, что удельный вес форм средней степени тяжести регистрировалась в каждый период неравномерно, увеличиваясь от I периода к IV, с 31,5% до 36,5% соответственно и затем снижаясь к VI периоду до 12,1 %.

Молекулярно-генетический мониторинг на территории Приморского края выявил преобладание геновариантов Delta (B.1.617.2 + AY.*) в период с мая по декабрь 2021 г., что обусловило возникновение III и IV волны заболевания и увеличение количества тяжелых форм внебольничных пневмоний. Вариант Omicron начал стремительное распространение с января 2022 г. с преобладанием субвариантов BA.1, и BA.2. в период V подъема заболевания, который характеризовался интенсивным нарастанием количества заболевших, снижением доли внебольничных пневмоний в структуре заболеваемости и уменьшением количества регистрируемых тяжелых форм с последующей сменой геноварианта на BA.5 в VI подъем и ХВВ.х в VII подъем.

В первые две волны (2020 г.) подъема заболеваемости Приморский край вовлекался в эпидемию медленнее, чем в последующие, особенно в V, когда рост заболеваемости был стремительным. В I волну, а также VII в подъема заболеваемость была минимальной на пике, а в V подъем – максимальной.

Особенности каждого подъема заболеваемости COVID-19 зависели от свойств доминирующих геновариантов: их контагиозности и вирулентности. При появлении новых геновариантов вирус SARS-CoV-2 стал менее патогенным для человека, но более контагиозным, что подтверждается особенностями проявлений эпидемического процесса.

Литература

1. Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221-246.
2. Никифоров ВВ, Колобухина ЛВ, Сметанина СВ и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с.
3. Щелканов МЮ, Колобухина ЛВ, Бургасова ОА и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020;10(3):421-445.
4. Щелканов МЮ. Этиология COVID-19. В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 11-53.
5. Щелканов МЮ, Табакаева ТВ, Щелканов ЕМ и др. Насекомые-эктопаразиты рукокрылых. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 242 с.
6. Щелканов МЮ, Табакаева ТВ, Щелканов ЕМ и др. Паукообразные-эктопаразиты рукокрылых. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 126 с.
7. Щелканов ЕМ, Уколов СС, Дунаева МН и др. Эколокация рукокрылых (Chiroptera Blumenbach, 1779) как элемент их экологической пластичности. Юг России: экология, развитие. 2020;15(4):6-20.
8. Щелканов МЮ, Щелканов ЕМ, Уколов СС и др. Биоэколокация. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2021. 250 с.
9. Пшеничная НЮ, Ежлова ЕБ, Летюшев АН и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(3):269-286.
10. Акимкин ВГ, Попова АЮ, Хафизов КФ и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(4):381-396.
11. Карпова ЛС, Комиссаров АБ, Столяров КА и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):23-36.

12.Онищенко ГГ, Борисевич СВ. Анализ проводимых в Российской Федерации противоэпидемиических мероприятий в условиях пандемии COVID-19. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022;77(3):172-180.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ *IXODES PERSULCATUS* И *I. PAVLOVSKYI* В ЮЖНОЙ ЧАСТИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Т.В. Табакаева^{1,2}, В.А. Скобеева^{3,4}, Е.М. Щелканов⁵, Ю.А. Белов^{1,2}, Д.В. Панкратов², М.Ю. Щелканов^{3,4,5}

¹Дальневосточный федеральный университет, Институт медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

³Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁵Государственный университет просвещения, Мытищи, Россия

⁶ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

MOLECULAR IDENTIFICATION OF IXODIC TICKS *IXODES PERSULCATUS* AND *I. PAVLOVSKYI* IN THE SOUTHERN PART OF PRIMORSKY KRAI

T.V. Tabakaeva^{1,2}, V.A. Skobeeva^{3,4}, E.M. Shchelkanov⁵, Yu.A. Belov^{1,2}, D.V. Pankratov², M.Yu. Shchelkanov^{3,4,5}

¹Far Eastern Federal University, School of medicine and life sciences, Vladivostok, Russia

²G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

³Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyy Russia

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵State university of education, Mytishchi, Russia

⁶Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

Иксодовые клещи (Parasitiformes: Ixodidae) являются переносчиками ряда инфекционных агентов, представляющих опасность для животных, включая человека [1-3]. Юг российского Дальнего Востока характеризуется не только видовым богатством в целом, но и разнообразной фауной эктопаразитов. Среди массовых видов иксодовых клещей, обитающих на территории юга Дальнего Востока России и являющихся переносчиками природно-очаговых заболеваний, выделяют следующие виды: *Ixodes persulcatus*, *I. pavlovskyi*, *Haemophysalis concinna*, *H. japonica*, *Dermacentor silvarum* [4-6]. Из них, наибольший интерес в паразитологическом плане представляют виды *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*, которые ранее ошибочно относили к одному виду, а вид *I. pavlovskyi* считали подвидом *I. persulcatus*. Дальнейшие исследования показали, что оба вида имеют ряд морфологических различий (как у самок, так и у самцов), которые позволили исследователям идентифицировать их как два разных самостоятельных вида [7].

I. pavlovskyi имеет разорванный ареал – в отличие от *I. persulcatus*, чей ареал простирается с южной точки Дальнего Востока России и доходит до северной границы Западной Европы, захватывая Московскую и Ленинградскую область, южную часть Карелии и Поволжье. Ареал *I. pavlovskyi* включает две территориально разобщенные части, Алтайскую и Дальневосточную [8]. С целью уточнения видовой принадлежности данных видов клещей, были также разработаны тест системы на основе анализа последовательностей гена цитохромоксидазы 1 (COX I) [9]. Анализ нуклеотидных последовательностей COX I позволяет детализировать видовую структуру иксодид и наметить подходы к организации научно-обоснованных мероприятий по профилактике природно-очаговых инфекций. COX I – достаточно консервативный генетический фрагмент, который присутствует в митохондрии всех эукариот, вследствие чего хорошо подходит для ДНК-баркодирования [9, 10].

Целью данной работы являлась молекулярная идентификация собранных клещей, на основе морфологических данных, идентифицированных как *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*. Всего в работе было использовано 16 особей иксодид, собранных в июле 2021 г. на территории южной части Приморского края в процессе плановых эколого-вирусологических исследований НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора при участии студентов ФБМФ МФТИ, проходивших летнюю

научно-исследовательскую практику на базе кафедры эпидемиологии, микробиологии и паразитологии ШБМ ДВФУ. Экстрагирование тотальной ДНК из гомогената иксодид проводилось методом СТАВ с использованием бромида цетилметиламмония в качестве детергента. Амплификация фрагмента COX I (700 п.н.) осуществлялась с помощью специфических праймеров (Евроген, РФ) и 36-циклового ПЦР: 95 °C × 3 мин; 94 °C × 15 сек; 50 °C × 15 сек; 72 °C × 45 сек; 72 °C × 5 мин; хранение при 12 °C. Полученные ампликоны изолировались при помощи электрофореза и выделялись из реакционной смеси адсорбционными спин-колонками «Евроген Cleanup Standart» (каждая из которых позволяет получить до 25 мкг ДНК). Секвенирование нуклеотидных последовательностей осуществлялось капиллярным методом на оборудовании фирмы «Евроген». Для сравнительного анализа и построения карты гаплотипов были привлечены нуклеотидные последовательности, полученные по проекту «Barcode of Life» [11, 12].

Из 16 особей *I. persulcatus*, идентифицированных морфологически, 12 были ДНК-баркодированы как действительно относящиеся к этому виду, и ещё четыре – как *I. pavlovskyi*. Секвенированные последовательности COX I для *I. persulcatus* кластеризовались со всеми географическими вариантами с территории Евразии, представленными в международной базе данных GenBank (из Сибири, Алтая, северных провинций Китая, российского Дальнего Востока, включая о. Сахалин). Несмотря на то, что *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi* морфологически различаются (боковыми бороздами на скутуме у самцов, дорсальными корнуа, формой аурикул, длиной медиального зуба у первой пары кокс и формой половой щели), эти виды способны скрещиваться между собой с формированием жизнеспособного потомства. Обнаруженный нами митохондриальный генетический маркер *I. pavlovskyi* у представителей, морфологически определённых как *I. persulcatus*, ещё раз свидетельствует о том, что морфологические критерии не должны являться единственными критериями, используемыми для видовой идентификации клещей. Также результаты говорят о возможности гибридизации этих таксонов, требует всестороннего анализа гипотезы подвидового статуса *I. pavlovskyi*, что должно стать предметом дальнейших исследований.

Литература

1. Львов ДК, Дерябин ПГ, Аристова ВА и др. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. 192 с.
2. Медицинская вирусология. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2008. 655 с.
3. Щелканов МЮ, Табакаева ТВ, Щелканов ЕМ и др. Паукообразные-эктопаразиты рукокрылых. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 126 с.
4. Померанцев БИ. Иксодовые клещи (Ixodidae). М.-Л.: АН СССР, 1950. 223 с.
5. Филиппова НА. Иксодовые клещи подсем. Ixodinae. Л.: Наука, 1977. 393 с.
6. Воронова АН, Табакаева ТВ, Вайнутис КС и др. Актуальность паразитологических исследований на юге российского Дальнего Востока. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):52-60.
7. Дубинина ЕВ, Никитин АЯ. История одного открытия (*Ixodes pavlovskyi* Pomerantzev, 1946) Сообщение 1. Описание *Ixodes pavlovskyi* Pomerantzev, 1946 и доказательство валидности вида. Пест-менеджмент. 2020;(2):5-13.
8. Никитин АЯ, Апленин АВ, Гордейко НС и др. Комплекс видов *Ixodes pavlovskyi* и *Ixodes persulcatus* на Юге Приморья и эпидемиологическое значение его изменения. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015;(27):23-29.
9. Livanova NN, Tikunova NV, Livanov SG, Fomenko NV. Identification of *Ixodes persulcatus* and *Ixodes pavlovskyi* occidentalis (Ixodidae) by the analysis of the gene fragment COX I (cytochrome oxidase subunit I). Parazitologija. 2012;46(5):340-349.
10. Livanova NN, Tikunov AY, Kurilshikov AM и др. Genetic diversity of *Ixodes pavlovskyi* and *I. persulcatus* (Acari: Ixodidae) from the sympatric zone in the south of Western Siberia and Kazakhstan. Experimental and Applied Acarology. 2015;67:441-456.
11. <https://evrogen.ru/products/isolation/cleanup>
12. <https://www.boldsystems.org/index.php>

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ИЗ КОЛЛЕКЦИИ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ Г.П. СОМОВА РОСПОТРЕБНАДЗОРА

А.Л. Шутикова, В.А. Лубова, М.Ю. Щелканов

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

GENETIC CHARACTERISTICS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS STRAINS OBTAINED FROM COLLECTION OF G.P. SOMOV SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY OF THE FEDERAL SERVICE FOR SURVEILLANCE ON CONSUMERS RIGHTS PROTECTION AND HUMAN WELLBEING (ROSPOTREBNADZOR)

A.L. Shutikova, V.A. Lubova, M.Yu. Shchelkanov

G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Vladivostok, Russia

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*) [1, 2] является этиологическим агентом клещевого энцефалита (КЭ), имеющим природно-очаговую природу [3-5].

Вирион ВКЭ оболочечный, имеет сферическую форму диаметром 45-60 нм, его геном представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, состоящей приблизительно из 11 тыс. нуклеотидов и имеющий кэп-структуру на 5'-конце, которая защищает вирусный геном от деградации и необходима для инициации трансляции [1, 2, 6]. В геноме закодирован протяжённый полипротеин-предшественник, который во время посттрансляционной модификации разрезается клеточными и вирусными протеазами на 10 белков. На N-конце полипротеина расположены структурные белки С, М (точнее рМ, из которого позже вырезается М) и Е, входящие в состав вириона; далее находятся неструктурные белки вируса: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A и NS5, обеспечивающие репликацию вируса в инфицированной клетке [1, 2, 7].

Наиболее значимым белком вириона является поверхностный белок Е, который играет основную роль в процессах сборки и созревания вириона, его проникновения в клетку-мишень, а также содержит нейтрализующие эпитопы [1, 2, 8]. Определение его нуклеотидной последовательности является незаменимой основой как для изучения известных в настоящее время видов вирусов, так и для идентификации и характеристики новых вирусов.

В Приморском крае КЭ занимает важное место в структуре заболеваемости населения по тяжести течения и показателям летальности. Заболеваемость клещевым энцефалитом характеризуется периодическими подъемами и спадами, неравномерно распределяясь по территории края, что связано с природно-экологическими особенностями Приморья, определяющими существование природных очагов ВКЭ и закономерности их формирования и функционирования [2, 9, 10].

Целью данного исследования было изучение генетической характеристики штаммов вируса клещевого энцефалита из коллекции НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора. Для этого из коллекции вирусов были получены 23 штамма: Primorye-4202, Primorye-4195, Primorye-4152, Primorye-124, Primorye-814, Primorye-L270-99, Primorye-653, Primorye-651, Primorye-635, Primorye-467, Primorye-458, Primorye-37m, Primorye-374-99, Primorye-371, Primorye-344, Primorye-336, Primorye-28, Primorye-2701, Primorye-2232, Primorye-135, Primorye-119, Primorye-20n, Primorye-2212. Все штаммы были в различные годы изолированы на территории Приморского края [11-13]. РНК ВКЭ выделяли из 10 % суспензии мозга интрацеребрально-инокулированных новорождённых беспородных мышей с использованием коммерческого набора реагентов РНК/ДНК «РИ-БО-преп» (ЦНИИ эпидемиологии, РФ), кДНК получали при помощи набора «Реверта-Л» (ЦНИИ эпидемиологии, РФ). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с «горячим стартом» проводили с использованием коммерческого набора БиоМастер HS-Taq ПЦР (Биолабмикс, РФ). Анализ полученных ПЦР-продуктов проводили методом электрофореза в 1,5 % агарозном геле. Секвенирование гена Е ВКЭ осуществляли методом Сэнгера на капиллярном автоматическом секвенаторе Holog 1616 (Nanjing Superears Gene Technology, КНР). Анализ хроматограмм, выравнивание полученных нуклеотидных последовательностей и поиск гомологий с референсными штаммами использовали программу Mega v.7.0 (PSU, США). Для построения филогенетического дерева использовали метод «ближайшего

соседа» (Neighbor-joining algorithm). Верификацию достоверности филограмм осуществляли с помощью бутстрэп-анализа с 1000-ными повторами.

В результате были получены ампликоны нуклеотидных последовательностей гена E ВКЭ длиной 1488 пар нуклеотидов. Для сравнительного анализа и построения более заполненного филогенетического древа из международной базы генетических данных GenBank были взяты нуклеотидные последовательности 38 штаммов, изолированных на юге российского Дальнего Востока и депонированных ранее, в том числе – прототипных штаммов дальневосточного генотипа ВКЭ (Sofjin-1953 [KU761576], Senzhang [JQ650523], Oshima 5–10 [AB062063]). В качестве аутгруппы выбран штамм Aina [JN003206] ВКЭ сибирского генотипа, выделенный в 1963 г. в Иркутской области. Построенное филогенетическое древо показало, что все исследованные образцы относятся к дальневосточному генотипу ВКЭ, распространенному на территории Приморского края. Дальнейший анализ дендрограмм выявил высокий уровень гомологии 7 штаммов с прототипным штаммом Oshima, 14 – с прототипным штаммом Sofjin-1953, 2 – с прототипным штаммом Senzhang.

Наиболее значительную, но неоднородную группу составили штаммы, вошедшие в группу Sofjin-подобных. В свою очередь штаммы Primorye-458, Primorye-135, Primorye-371, Primorye-653, Primorye-28, Primorye-814, Primorye-2701, Primorye-119, Primorye-467 сгруппировались на дереве на двух близлежащих ветвях. Эти штаммы в большинстве выделены из иксодовых клещей (Parasitiformes: Ixodidae) рода *Ixodes* в 1980-1990-х гг.. Кроме того, 6 штаммов оказались близкородственными штамму Dalnegorsk, выделенному в 1972 г. из мозга умершего человека с очаговой формой КЭ. Штамм Primorye-20n изолированный нами в 2023 г. из мозга умершего человека, и Primorye-651 сформировали отдельные ветви. Штамм Primorye-336, выделенный в 1991 г. из крови больного КЭ, филогенетически близок к штамму Primorye-92, изолированному в 1992 г. из мозговой ткани умершего человека.

Более однородной оказалась группа Oshima-подобных штаммов. На филогенетическом дереве можно выделить две самостоятельные ветви с высокой статистической достоверностью. Одна состоит из двух штаммов: Primorye-69 (изолирован в 2000 г. из крови пациента) и Primorye-635 (изолирован в 1978 г. из *I. persulcatus*). Вторую ветвь сформировали все остальные штаммы.

В группу Senzhang-подобных штаммов вошли штаммы Primorye-2232 и Primorye-2212, которые сформировали отдельную подгруппу. Оба штамма обнаружены в клещах *I. persulcatus* в Красноармейском районе и изолированы в 1985 г.. Нуклеотидная последовательность гена E этих штаммов оказалась идентичной.

Таким образом, генетическая изменчивость и разнообразие вируса клещевого энцефалита дальневосточного генотипа оставляет много вопросов, что диктует необходимость дальнейших эколого-вирусологических и молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: ДК Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.
2. Lvov DK, Shchelkanov MYu, Alkhovsky SV, Deryabin PG. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. Academic Press, 2015. 452 p.
3. Щелканов МЮ, Аристов А, Чумаков ВМ, Львов ДК. Историография термина «природный очаг». В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. 21-32.
4. Запорожец ТС, Беседнова НН, Калинин АВ и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):5-15.
5. Щелканов МЮ, Леонова ГН, Галкина ИВ, Андриков БГ. У истоков концепции природной очаговости. Здоровье населения и среда обитания. 2021;(5):16-25.
6. Плетнев АГ, Ямщиков ВФ, Блинов ВМ. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита. Биоорганическая химия. 1989;15(11):1504-1521.
7. Mandl CW., Heinz FX., Stockl E, et al. Genome sequence of tick-borne encephalitis virus (Western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses. Virology. 1989;173(1):291-301.
8. Злобин ВИ, Беликов СИ, Джиев ЮП и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. 271 с.
9. Рудакова СА, Коломеец АН, Пеньевская НА, Рудаков НВ. Пространственная и временная структура природных очагов основных инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010;(6):37-39.
10. Коренберг ЭИ, Помелова ВГ, Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Наука, 2013. 464 с.
11. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG, et al. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of TBEV strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. Virology. 2013;443:89-98.

12. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV et al. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. PLoS One. 2014;9(4):e94946.

13. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus. Arch Virol. 2017;162(8):2211-2218.

ЩЕЛЕЛИСТНИК ОБЫКНОВЕННЫЙ (*SCHIZOPHYLLUM COMMUNE*) КАК ЭТИОЛОГИ- ЧЕСКИЙ АГЕНТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Е.М. Щелканов¹, Н.В. Крылова^{2,3}, Д.В. Панкратов², Н.В. Бухарова⁴

¹Государственный университет просвещения, Мытищи, Россия

²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

³Дальневосточный федеральный университет, Институт медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

⁴ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

SCHIZOPHYLLUM COMMUNE AS AN ETIOLOGICAL AGENT OF HUMAN DISEASES

E.M. Shelkanov¹, N.V. Krylova^{2,3}, D.V. Pankratov², N.V. Bukharova⁴

¹State university of education, Mytishchi, Russia

²G.P. Somov Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Vladivostok, Russia

³Far Eastern Federal University, School of medicine and life sciences, Vladivostok, Russia

Щелелистник обыкновенный (*Schizophyllum commune*) – вид грибов из семейства щелелистниковые (Schizophyllaceae) порядка агариковые, или пластинчатые (Agaricales) [1]. *S. commune* относится к экологической группе ксилотрофов (т.е. сапротрофов, использующих в качестве субстрата древесину) и встречается как на лиственных, так и – хотя и реже – на хвойных породах, часто поселяется на заборах, дровах, обычен на вырубках, вдоль дорог и на открытых местообитаниях. Щелелистник обыкновенный является убиквитарным (повсеместно распространённым) видом и отсутствует только в тех частях суши, где нет древесной растительности (в высокогорьях, в экстремально аридных ландшафтах, на арктическом побережье и в Антарктиде) [2, 3].

Плодовые тела этого гриба являются однолетними, иногда зимующими и имеют шляпку 1–5 см в наибольшем измерении с характерной формой раковины или веера. Выпуклая сторона шляпки войлокообразная или слегка опушённая и имеет серовато-белесый оттенок. Вогнутая сторона шляпки состоит из упругих пластинок серовато-розоватого или светло-бурого цвета, веерообразно расходящихся из одной точки, которая внешне похожа на короткую «ножку». Между пластинок располагается гимений со спорами (поэтому вогнутая сторона шляпки является наружной, давая возможность спорам высыпаться). При этом, каждая пластинка расщеплена на две створки (отсюда и название вида), которые в сухую погоду распахиваются, закрывая гимений, находящиеся между соседними пластинками, а во влажную погоду схлопываются, открывая возможность спорам сыпаться. Такая система защиты гимения позволяет щелелистнику заселять даже полупустыни [2, 4].

S. commune не является ядовитым. Этот гриб входил ещё в рацион неандертальцев [5], однако, в настоящее время, по причине его значительной жёсткости, которая не пропадает полностью даже после длительного отваривания, этот вид не относится к широко используемым в пищу – исключение составляют только экваториально-тропические страны Центральной Америки, Южной и Юго-Восточной Азии, во влажном климате которых *S. commune* имеет более удобную для приготовления пищи консистенцию и используется в приготовлении местных блюд [6]. Щелелистник обыкновенный используется в восточной медицине (где он уважительно именуется «белый женьшень», или гриб Тяньхуа) [7]. Традиционная европейская медицина тоже рассматривает *S. commune* как источник биологически активных веществ [8–12]. Гидрофобины – небольшие гидрофобные белки, богатые цистеином, способные формировать в жидкой среде самоорганизующиеся структуры – которые были впервые выделены из щелелистника обыкновенного, используются для разнообразных технологических целей [13, 14].

Щелелистник обыкновенный является популярным лабораторным объектом вследствие относительно простоты его культивирования. В 2010 г. был секвенирован полноразмерный геном этого гриба [15]. Половая принадлежность *S. commune* определяется двумя локусами, первый из которых имеет 288 аллельных вариантов, а второй – 81 аллельный вариант; после слияния гаплоидных мицелиев, формируется сначала дикарион, а затем диплоидный базидий, для которого действует принцип гомозиготного исключения: пол-детерминирующие локусы не могут быть гомозиготны все одновре-

менно. Таким образом, гаплоидный мицелий имеет 23328 полов, и генетическое разнообразие *S. commune* достигает колоссальных величин [15, 16].

Медицинское значение *S. commune* в качестве этиологического агента заболеваний человека, на сегодняшний день, явно недооценено, хотя накапливается всё больше данных научной литературы, свидетельствующих в пользу того, что в отношении этого сапрофита инфекционистам следует поддерживать высокий уровень настороженности.

Первое свидетельство патогенности *S. commune* для человека было получено в 1950 г., когда А.М. Kligman описал онихомикоз (грибковое поражение ногтя) у 33-хлетнего мужчины: зудящая сыпь в области больших пальцев обеих стоп доставляла мужчине неудобства с самого детства; периодические удаления ногтей на больших пальцах стоп давало временное облегчение, но не приводило к излечению; на момент описания заболевания ногтевые пластины больших пальцев стоп были практически полностью редуцированы. В соскобах с остатков ногтевых пластин были обнаружены крупные гифы. На агаре Сабуро за 6 недель удалось вырастить плодовые тела, по которым была установлена видовая принадлежность этиологического агента онихомикоза [17].

В 1955 г. был впервые описан атипичный менингит у 24-хлетнего мужчины, и в спинномозговой жидкости были сначала визуально-микроскопически обнаружены гифы гриба, а затем путём посева идентифицирован *S. commune* [18].

Щелелистник обыкновенный был идентифицирован как причина хронического заболевания лёгких у мужчины, который страдал от этого недуга несколько лет. Культура *S. commune* была высеяна из мокроты [19]. Наличие развивающихся базидиев в мокроте, которую откашливает пациент, поднимает проблему возможности распространения гриба воздушно-капельным путём и развития полноценного эпидемического процесса.

В 1973 г. А. Restrepo с соавт. описали изъязвление кожи у четырёхмесячной девочки. После посева соскоба с края язвы и идентификации *S. commune* было назначено лечение Амфотерицином В, которое привело к излечению ребёнка [20].

В научной литературе имеются несколько описаний клинических случаев синусита (воспаления слизистой верхнечелюстной пазухи), этиологически связанного с *S. commune*. Излечение от синусита достигалось с помощью либо хирургического вмешательства (так называемой операции Колдуэлла-Люка, или радикальной антростомии, когда полностью удаляется необратимо поврежденная слизистая оболочка гайморовой пазухи) [21-23], либо Амфотерицина В и промывкой с Флюконазолом [24].

К. Kamei с соавт. (1994) установили этиологическую роль *S. commune* в развитии аллергического бронхолегочного микоза. Гифы были обнаружены в составе бронхоальвеолярного лаважа визуально-микроскопически и путём посева [25]. Аналогичный случай описан Zhou с соавт. в 2023 г.: 49-тилетняя женщина на протяжении долгого времени страдала мучительным кашлем; компьютерная томография выявила уплотнения в лёгких; противовоспалительная терапия в течение недели позволила улучшить состояние пациентки, однако через три месяца кашель возобновился; в бронхоальвеолярном лаваже было обнаружено повышенное содержание коллагена и большое количество грамотрицательных бактерий, которые, впрочем, не относились к категории патогенных; с помощью метагеномного анализа на основе NGS-секвенирования бронхоальвеолярного лаважа было обнаружено присутствие *S. commune*; лечение Вориконазолом в сочетании с Преднизолоном позволило достичь излечения [26].

При анализе случая тяжёлой пневмонии у 53-хлетней женщины, страдающей туберкулёзом, в лобэктомическом биологическом материале были обнаружены гифы и высеян *S. commune* [27]. J.D. Richs с соавт. (1996) также описали лёгочную инфекцию у 58-милетнего пациента, вызванную *S. commune*, которая распространилась ещё и в головной мозг. Пациент скончался от дыхательной недостаточности и абсцесса головного мозга. Инфекция была подтверждена проращиванием этого гриба из секционного материала лёгких и мозга умершего пациента на агаре Сабуро и агаре Чапека (в последнем случае – с образованием через 2 недели медузовидных плодовых тел, имеющих характерную веерообразную морфологию) [28].

Таким образом, имеющиеся в научной литературе клинические данные позволяют сделать заключение о патогенности *S. commune* для человека [29, 30]. Щелелистник обыкновенный следует рассматривать как патогенный биологический агент, в отношении которого необходимо проводить диагностику в случае неясных этиологий пневмоний, синуситов, онихомикозов, дерматитов и менингитов. Нельзя исключать, что имплементация молекулярно-генетических методов идентификации патогенов (в первую очередь – на основе NGS-секвенирования) позволит существенно расширить наши представления о вкладе щелелистника обыкновенного в патологию человека. Следует уделить пристальное внимание выявлению патогенных для человека вариантов *S. commune*, особенно учитывая его колоссальную генетическую вариабельность.

Литература

1. He MQ, Zhao RL, Hyde KD, et al. Notes, outline and divergence times of Basidiomycota. *Fungal Diversity*. 2019;99:105-367.
2. Бондарцева МА, Пармасто ЭХ. Определитель грибов СССР. Порядок Aphyllophorales. Порядок Афиллофоровые. Вып. 1. Семейства Гименохетовые, Лахнокладиевые, Кониофоровые, Щелелистниковые. Л.: Наука, 1986. 191 с.
3. Гарибова ЛВ, Сидорова ИИ. Грибы. Энциклопедия природы России. М.: ABF, 1997. – 352 с.
4. Жизнь растений. Т. 2. Грибы. Ред.: МВ Горленко. М.: Просвещение, 1976. 480 с.
5. Weyrich LS, Duchene S, Soubrier J, et al. Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus. *Nature*. 2017;544(7650):357-361.
6. Ruan-Soto F, Garibay-Orijel R, Cifuentes J. Process and dynamics of traditional selling wild edible mushrooms in tropical Mexico. *J. Ethnobiol. Ethnomed*. 2006;2:3.
7. Юй Л, Тулигуел, Хайин Б и др. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях. Киров: О-Краткое, 2009. 320 с.
8. Du B, Zeng H, Yang Y, et al. Anti-inflammatory activity of polysaccharide from *Schizophyllum commune* as affected by ultrasonication. *Int. J. Biol. Macromol*. 2016;91:100-105.
9. Chen Z, Yin C, Fan X, et al. Characterization of physicochemical and biological properties of *Schizophyllum commune* polysaccharide extracted with different methods. *Int. J. Biol. Macromol*. 2020;156:1425-1434.
10. Thongsiri C, Nagai-Yoshioka Y, Yamasaki R, et al. *Schizophyllum commune* β -glucan: Effect on interleukin-10 expression induced by lipopolysaccharide from periodontopathic bacteria. *Carbohydr. Polym*. 2021;253:117285.
11. Lopez-Legarda X, Rostro-Alanis M, Parra-Saldivar R, et al. Submerged cultivation, characterization and in vitro antitumor activity of polysaccharides from *Schizophyllum radiatum*. *Int. J. Biol. Macromol*. 2021;186:919-932.
12. Sun TK, Huang WC, Sun YW, et al. *Schizophyllum commune* reduces expression of the SARS-CoV-2 receptors ACE2 and TMPRSS2. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(23):14766.
13. Hektor HJ, Scholtmeijer K. Hydrophobins: proteins with potential. *Cur. Opin. Biotech*. 2005;16(4):434-439.
14. Cox PW, Hooley P. Hydrophobins: new prospects for biotechnology. *Fung. Biol. Rev*. 2009;23(1-2):40-47.
15. Ohm RA, de Jong JF, Lugones LG, et al. Genome sequence of the model mushroom *Schizophyllum commune*. *Nat. Biotechnol*. 2010;28(9):957-963.
16. Широких АА. Генетические особенности и биологический потенциал щелелистника обыкновенного. В сб.: Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем. Материалы XX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Киров, РФ; 01 декабря 2022 г.). Киров, 2022. 225-227.
17. Kligman AM. A basidiomycete probably causing onychomycosis. *J. Invest. Dermatol*. 1950;14:67-70.
18. Batista AC, Maia JA, Singer R. Basidioneuromycosis on man. *An. Soc. Pernambuco*. 1955;13:52-60.
19. Ciferri R, Batista AC, Campos S. Isolation of *Schizophyllum commune* from a sputum. *Att. Inst. Bot. Lab. Crittogam. Univ. Pavia*. 1956;14:3-5.
20. Restrepo A, Greer DL, Robledo M, et al. Ulceration of the palate caused by a basidiomycete *Schizophyllum commune*. *Sabouraudia*. 1973;9:201-204.
21. Catalano P, Lawson W, Bottone E, Lebenger J. Basidiomycetous (mushroom) infection of the maxillary sinus. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1990;102:183-185.
22. Kern ME, Uecker FA. Maxillary sinus infection caused by the homobasidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *J. Clin. Microbiol*. 1986;23:1001-1005.
23. Rosenthal J, Katz R, DuBois DB, et al. Chronic maxillary sinusitis associated with the mushroom *Schizophyllum commune* in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis*. 1992;14:46-48.
24. Marlier S, de Jaureguiberry JP, Aguilon P. Chronic sinusitis caused by *Schizophyllum commune* in AIDS. *Presse Med*. 1993;22:1107.
25. Kamei K, Unno H, Nagao K, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *Clin. Infect. Dis*. 1994;18:305-309.
26. Zhou X, Zheng J, Zhang J. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by *Schizophyllum commune* diagnosed by metagenomic Next-Generation Sequencing. *Arch. Bronconeumol*. 2023;59(2):111-112.
27. Sigler L, de la Maza LM, Tan G, et al. Diagnostic difficulties caused by nonclamped *Schizophyllum commune* isolate in a case of fungus ball of the lung. *J. Clin. Microbiol*. 1995;33:1979-1983.
28. Rihs JD, Padhye AA, Good CB. Brain abscess caused by *Schizophyllum commune*: an emerging basidiomycete pathogen. *J. Clin. Microbiol*. 1996;34(7):1628-1632.

29. Kamei K, Unno H, Ito J, et al. Analysis of the cases in which *Schizophyllum commune* was isolated. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 1999;40(3):175-181.

30. Chowdhary A, Randhawa HS, Gaur SN, et al. *Schizophyllum commune* as an emerging fungal pathogen: a review and report of two cases. *Mycoses*. 2013;56:1-10.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При оформлении статей для публикации в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», редакционная коллегия просит соблюдать следующие правила

1. Редакционная коллегия принимает на рассмотрение статьи по вопросам медицинской микробиологии и биотехнологии, эпидемиологии, вакцинологии, экологии микроорганизмов, иммунологии, диагностики, клиники, лечения и профилактики инфекционных заболеваний человека.

2. Содержание всех статей, поданных в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии», должно быть четким и понятным. Поставленные цели статьи должны соответствовать выводам. Текст и остальной материал статьи следует тщательно выверить.

3. Статья, поданная для возможной публикации в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии», не должна быть ранее опубликована или стоять на рассмотрении для публикации в других журналах.

4. Все материалы, посланные для печати в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии», будут рассмотрены рецензентами, выбранными из редакционной коллегии журнала. Рецензенты оставляют за собой право исправить стиль и грамматику поданной рукописи. Имена рецензентов конфиденциальны.

5. Статьи в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии» подаются в электронном и бумажном виде. В электронном формате – по адресу adm@hniiem.ru или на электронном носителе (CD, DVD диск, флеш-накопитель). Бумажный вариант (2 экземпляра) высылается обычной почтой по адресу 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора.

6. Перед тем как подать статью, пожалуйста, убедитесь, что её стиль соответствует стилю статей, опубликованных в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», а также правилам, описанным ниже. Тщательно проверьте свою работу на наличие ошибок и неточностей, так как они потенциально могут присутствовать в опубликованной рукописи.

7. При подаче статьи необходимы следующие документы:

7.1. Официальное сопроводительное письмо учреждения, в котором выполнена данная работа, заверенное подписью руководителя и круглой печатью. В сопроводительном письме авторы должны указать, что данная работа не была ранее опубликована и не стоит на рассмотрении для публикации в других журналах.

7.2. Статья набирается шрифтом Times New Roman, размером 14 пт, междустрочный интервал – 1,5, отступ первой строки абзаца 1,25 см., все поля на листе – 2 см. Электронный вариант документа представляется в формате Microsoft Word версии 97 и выше. Текстовый файл должен быть сохранён с расширением doc. Файл именуется по фамилии первого автора (Иванов.doc).

7.3. Листок "Сведения об авторах" должен включать сведения о каждом авторе: фамилия, имя и отчество; учёная степень и звание; должность и место работы; E-mail, с собственноручными подписями каждого из авторов.

7.4. В случае повторной подачи исправленной статьи, должны быть приложены комментарии рецензентов (подаётся исправленный вариант рукописи, а не оригинал).

8. На титульном листе указываются следующие данные по порядку: название статьи (заглавными буквами, полужирным начертанием), колонтитул, имена авторов с указанием принадлежности авторов надстрочными цифрами, принадлежность авторов (полное название учреждения, город), от 3 до 5 ключевых слов, полный почтовый адрес, адрес электронной почты, телефон и факс ответственного автора. Название статьи должно быть коротким и информативным, отражающим сущность рукописи.

9. Объем оригинальных статей не должен превышать 4500 слов, не считая титульного листа, резюме, списка литературы и объяснения к рисункам. Статьи, превышающие данный объем, по решению редакционной коллегии возвращаются авторам на исправление.

10. Обзорная статья не должна превышать 6000 слов, не считая титульного листа, резюме, списка литературы и объяснения к рисункам.

11. «Случай из практики» должен представлять новую информацию или крайне редкий случай, получивший единичные описания в мировой литературе. «Случай из практики» не должен превышать 2500 слов, не считая титульного листа, резюме, списка литературы и объяснения к рисункам.

12. «Письмо редакционной коллегии» не должно превышать 500 слов со списком литературы не более 5 источников, возможно наличие иллюстрации и таблиц (не более двух), если они помогают

раскрытию темы письма. «Письмо редакционной коллегии» должно содержать важную информацию в определённой научной области.

13. Статья должна содержать резюме и список ключевых слов. Для оригинальной статьи объём резюме не должен превышать 250 слов, для «Случая из практики» - 150 слов.

14. Оригинальные исследования должны иметь следующие разделы: резюме и ключевые слова, введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, благодарность (при наличии), литература.

14.1. Резюме и ключевые слова. Резюме следует писать без дробления на разделы и без ссылок на литературные источники. По прочтению резюме у читателя должно сложиться понимание о проделанной исследовательской работе авторов.

14.2. Введение. Включает суть рассматриваемой проблемы, актуальность и цель исследования.

14.3. Материалы и методы. Необходимо детально описывать проводимые исследования для их возможного воспроизведения в другом институте. Однако допускается ссылка(и) на литературный источник(и) касательно методов, используемых в статье, если они были подробно описаны ранее. При применении медицинского оборудования, инструментария, играющего важную роль в получении результатов исследования, авторам следует указать имя производителя. При описании лекарственных средств следует написать их название (международное и коммерческое), а также имя производителя. Статистический анализ применяется во всех случаях, когда это возможно с приведением названия использованных статистических методов.

14.4. Результаты и обсуждение. Таблицы и рисунки в данном разделе не должны быть чрезмерно описаны в тексте статьи для того, чтобы избежать возможных повторов. В обсуждении показать значение полученных результатов и их связь с результатами предыдущих авторов. Не следует повторять данные, описанные выше в разделе «результаты».

14.5. Заключение. Заключение должно согласовываться с поставленной целью исследования. В данном разделе следует указать дальнейшие пути по реализации изучаемой проблемы, если это приемлемо.

14.6. Благодарность (при наличии). Также следует указать источник финансирования исследования, включая спонсорскую помощь.

14.7. Список литературы. Авторы ответственны за точность написания списка литературы. Подробная инструкция по стилю написания списка литературы представлена ниже.

14.8. Таблицы следует нумеровать в порядке их упоминания в тексте и размещать их в основном тексте статьи в месте упоминания. Нумерация и заголовки таблиц пишутся сверху неё. Содержание таблицы не должно дублировать содержание основного текста рукописи. Таблицы должны состоять как минимум из двух столбцов, имеющих заглавие. При наличии аббревиатур в таблице их следует объяснить в пояснении к ней. Авторам рекомендуется сверить соответствие данных в таблице с данными, представленными в рукописи, включая % и значение *P*.

14.9. Объяснения к рисункам должны чётко описывать представленные изображения.

15. Рисунки следует нумеровать в порядке их упоминания в тексте и размещать их в основном тексте статьи в месте упоминания. Нумерация и названия рисунков пишутся ниже рисунка. Не допускается наличие рисунка без его упоминания. Приемлемое разрешение для цветных рисунков составляет 300 dpi, для черно-белых рисунков - 1200 dpi, выполненных в формате TIF. Заимствованные рисунки и изображения должны сопровождаться письменным разрешением, которое подаётся в редакцию журнала вместе со статьёй (смотри ниже раздел «Заимствование»). Кроме того, следует указать изначальный литературный источник заимствованного материала в объяснении к рисункам, с библиографической ссылкой на источник. Для обозначения секторов и столбцов на диаграммах используется черно-белая штриховка. Применение трёхмерных гистограмм не рекомендуется, если одно из измерений гистограмм не несёт в себе информации. При гистологических окрасках следует указывать используемую технику окраски в описании. Все рисунки и графические изображения, а также обозначения в них должны быть чёткими с высоким контрастом.

16. Авторы могут использовать общепринятую аббревиатуру без разъяснений. При использовании нестандартной аббревиатуры авторам следует расшифровать её значение при первом появлении в тексте. Просим принять во внимание, что чрезмерное использование аббревиатур приводит к затруднению понимания статьи.

17. В публикациях, изданных в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», используются только единицы СИ.

18. Авторам рекомендуется избегать голословности, каждое значимое смысловое высказывание следует подтверждать литературным источником. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте рукописи они даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком литературы. Список составляют строго по алфавиту (сначала работы отечественных авторов, затем - иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в алфавитном порядке. Работы иностранных авторов, опубли-

кованные на русском языке и кириллице, помещаются среди работ отечественных авторов. Ссылки на несколько работ одного автора указывают в порядке возрастания даты публикации. В статье, написанной коллективом от 2 до 4 авторов, указывают фамилии всех и помещают в список по фамилии первого автора. Статья, написанная коллективом авторов более 4 человек, помещается в списке литературы по фамилии первого автора с добавлением фамилий еще двух авторов, далее указывают «и др.». При описании журнальных статей приводят общепринятое сокращенное название журнала, год, том, номер страницы; при описании книг – название, место и год издания. Собственные неопубликованные наблюдения должны быть указаны в тексте как «неопубликованные наблюдения», и не включаются в список литературы.

19. Заимствование. Заимствованные рисунки, таблицы, длинные цитаты являются интеллектуальной собственностью авторов и издательств, опубликовавших ту или иную работу, включающую заимствованный материал, поэтому для использования данного материала необходимо письменное согласие автора и издательства, присланное во время подачи статьи.

20. Статьи, оформленные не по правилам, непрофильные и отклоненные по рецензии, авторам не возвращаются (посылается сообщение о решении редакционной коллегии и рецензия).

21. Плата за публикацию статей не взимается.

22. Авторам, получившим право на публикацию в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», высылается бесплатно один номер журнала, содержащего их статью.

Правила оформления литературы

Предлагаем Вашему вниманию правила оформления списка литературы, используемой при написании статьи.

1. Общие положения

1.1. В тексте ссылки на список литературы должны быть указаны арабскими цифрами, помещенными в квадратные скобки. Например, [1, 2].

1.2. Работы, находящиеся в печати, в список литературы не включаются.

1.3. Номерные ссылки на литературу в тексте приводятся в соответствии со списком литературы.

1.4. Списки литературы составляются в алфавитном порядке, сначала приводятся работы отечественных авторов, затем — иностранных.

1.5. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в алфавитном порядке. Работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке и кириллице, помещаются среди работ отечественных авторов.

1.6. Ссылки на несколько работ одного автора приводятся в порядке возрастания даты публикаций.

1.7. На каждый источник списка литературы должна быть ссылка в тексте.

2. Описание статей, опубликованных в журналах, сборниках и других изданиях

2.1. Если статья написана одним, двумя, тремя или четырьмя авторами, указывают фамилии всех авторов.

2.2. Статья, написанная коллективом более четырех авторов, помещается в списке литературы по фамилии первого автора, затем приводятся еще два автора, а далее пишут "и др.". В случае цитирования иностранных источников вместо "и др." пишется "et al.". Например: McKinstry KK, Strutt TM, Buck A, et al. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge // J. Immunol. – 2009. – № 182, Vol. 12. – P. 7353-7363.

2.3. Сокращение названий иностранных журналов должно соответствовать общепринятому сокращению в соответствии с International List of Periodical Title World Abbreviations.

2.4. При описании статей из журналов и других изданий приводятся фамилии и инициалы авторов, название журнала (или другого источника), год, том, номер, страницы от и до. Все данные отделяются друг от друга точкой и тире, номер от тома отделяется запятой. После названия статьи перед названием журнала ставятся две косые черты.

2.5. В ссылках на отечественные источники том обозначается буквой Т, страница буквой С. (буквы заглавные). При ссылках на иностранные источники том обозначают Vol., страницы заглавной буквой Р.

2.6. При описании статей из сборников указываются в следующей последовательности: фамилия, инициалы автора, полное название сборника, место (город) издания, год издания, страницы от и до. Место издания отделяется от года издания запятой, остальные данные — точкой и тире.

3. Описание книг

3.1. Выходные данные монографий указываются в следующей последовательности: фамилия, инициалы автора, полное название книги, номер повторного издания (при необходимости), эти данные отделяются друг от друга точкой и тире. Далее указываются место и год издания, которые отделяются друг от друга запятой.

3.2. В монографиях, написанных двумя, тремя или четырьмя авторами, указываются все авторы. В библиографическом списке такая монография размещается по фамилии первого автора.

3.3. Монографии, написанные коллективом более четырех авторов, помещаются в списке литературы по первому слову заглавия книги. После заглавия книги ставится косая черта, указываются фамилии первых трех авторов, далее "и др.". В этих случаях инициалы указываются после фамилий авторов, далее указываются место и год издания.

3.4. В монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после фамилии автора и заглавия книги ставится двоеточие и указывается язык оригинала.

3.5. Титульных редакторов книг (отечественных и иностранных) указывают вслед за заглавием книги через косую черту после слов Под ред., Ed., Hrsg. Инициалы ставят перед фамилией редактора. В списке литературы такие ссылки размещаются по первому слову названия книги.

4. Описание авторефератов диссертаций

4.1. При описании автореферата диссертаций осуществляется следующая последовательность: фамилия, инициалы автора, полное название автореферата. После двоеточия с заглавной буквы сообщается, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой области науки, место и год издания.

5. Описание авторских свидетельств и патентов

5.1. Описание осуществляется в следующей последовательности: сокращенно слова Авторское свидетельство (А. с.) или Патент (Пат.), номер авторского свидетельства или патента, страна, название; через косую черту указываются фамилия, инициалы автора, источник публикации.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

Абрамова С.А. 109 Алиев М.Р. 112 Аушева Т.А. 65 Ахтарова Л.Р. 73	Какарека Н.Н. 112 Каравянская Т.Н. 18,24,73 Карлов И.С. 18 Копылов П.В. 7,73 Корита Т.В. 7 Корсунская С.А. 7 Котова В.О. 7,32,42,49 Крылова Н.В. 115,124,143,151 Кузнецова Т.А. 112 Курганова О.П. 7,73	Реброва О.И. 18
Базыкина Е.А. 7,32,42,49 Балахонцева Л.А. 32,42,49 Белик А.А. 115,143 Белов Ю.А. 115,117,135,146 Белкина Н.В. 65 Бурганова А.Н. 73 Бурдинская Е.Н. 73 Бутакова Л.В. 18, 24,86 Бутенко И.С. 73 Бухарова Н.В. 151 Бынина М.П. 139	Лебедева Л.А. 18,24 Ломакина Е.А. 32 Лубова В.А. 127,148	Сапега Е.Ю. 18,24,86 Семенихин А.В. 7 Семейкина Л.М. 143 Скобеева В.А. 146 Смолина Т.П. 112 Сокиркина Е.Н. 59 Сомова Л.М. 109,141 Старостина В.И. 79,99 Суровый А.Л. 120
Валишина Л.И. 79 Волков В.Г. 112	Мерлов Е.К. 129 Милованкин П.Г. 112 Москвина Ю.И. 73 Мухаметдинова Л.М. 73	Табакаев А.В. 117,146 Табакаева Т.В. 117 Таенкова И.О. 49 Толкач В.Ф. 112 Троценко О.Е. 7,18,24,32,42,49 65,73,86
Гаер С.И. 73 Галкина И.В. 117 Гапека А.В. 129 Гарбуз Ю.А. 18,24 Господарик Я.Н. 7	Носков А.К. 59	Федореев С.А. 124 Фунтусова О.А. 7,32
Детковская Т.Н. 7 Драгомерецкая А.Г. 65,73 Дробот Е.И. 109 Дунаева М.П. 120	Омельченко Р.В. 133	Шутикова А.Л. 127,141,148
Зайцева Т.А. 7,18,24,73 Запорожец Т.С. 124	Панкратов Д.В. 117,120,122, 139,146,151 Персиянова Е.В. 115 Пичурина Н.Л. 59 Показеев В.Д. 135 Показеева Ю.И. 137,139 Потт А.Б. 122,124 Пустовалов Е.В. 109 Пугачева Е.С. 141	Щелканов Е.М. 117,146,151 Щелканов М.Ю. 109,112, 115, 117,120,122. 124,127,129,133, 135,137,139,141,143,146,148, 151
Игнатьева М.Е. 7 Иунихина О.В. 115,120,122		Яковлев А.А. 137

Подписано в печать 20.12.2023

Сдано в набор 20.12.2023

Дата выхода 27.12.2023 г.

Бумага писчая. Печать офсетная. Формат 60x84

Тираж 500 экз. Бесплатно

Типография ООО «ОМЕГА-ПРЕСС»

Адрес типографии: 680000, г. Хабаровск, ул. Промышленная, 8-Б

№ 45, 2023

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ЖУРНАЛ
ИНФЕКЦИОННОЙ
ПАТОЛОГИИ

**THE FAR EASTERN JOURNAL
OF INFECTIOUS PATHOLOGY**



ХАБАРОВСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ