



Хабаровский
Научно-Исследовательский
Институт Эпидемиологии
и Микробиологии

№ 43, 2022

Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии

The Far Eastern Journal of
Infectious Pathology



Полная электронная версия
журнала доступна на сайте
www.elibrary.ru



q 772073280270

Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии

№ 43, 2022

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

Редакционный совет:

Г.Г. Онищенко (академик РАН, д.м.н., профессор, Москва)
М.И. Михайлов (член-корр. РАН, д.м.н., профессор, Москва)
В.Ф. Учайкин (академик РАН, 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)
Н.Н. Беседнова (д.м.н., профессор, Владивосток)
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. Мжельская, *к.м.н., ст. н.с.*
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.rospotrebnadzor.ru>

При цитировании ссылка на журнал обязательна

Мнение редакции журнала может не совпадать с мнением авторов

© Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии

СОДЕРЖАНИЕ

ВОСПОМИНАНИЯ О НАШИХ КОЛЛЕГАХ

НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ МАКАРЕВИЧ – ОСНОВАТЕЛЬ БИОХИМИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ ХАБАРОВСКОГО НИИЭМ

Т.В. Корита, О.Е. Троценко, Ю.Г. Ковальский.....5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОРВИ И ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ВЗАИМОУСЛОВЛЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРВИ И НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко, Т.В. Корита, М.Е.Игнатъева, Л.В.Будацыренова..... 14

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИБОВ Р. CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (май 2020 – июнь 2022 г.)

О.Н. Огиенко, А.П. Бондаренко, О.Е. Троценко, А.О. Голубева27

МОНИТОРИНГ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ В СТАЦИОНАРАХ ГОРОДА ХАБАРОВСКА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 (МАЙ 2020 - ИЮНЬ 2022 гг.)

А.О. Голубева, А.П. Бондаренко, О.Е.Троценко, О.Н. Огиенко.....40

ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

АНАЛИЗ РАБОТЫ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЮ МОНИТОРИНГА ЗА ЦИРКУЛЯЦИЕЙ ПОЛИО- И НЕПОЛИОЭНТЕРОВИРУСОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В СУБЪЕКТАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО И ЧАСТИ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ ЗА ПЕРИОД С 2019 ПО 2021 ГОДЫ

Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко, Т.А. Зайцева, О.П. Курганова, М.Е. Игнатъева, О.А. Фунтусова, П.В. Копылов, А.В. Семенихин, Т.Н.Детковская, Я.Н. Господарик, С.А. Корсунская, С.Э. Лапа, Д.Ф. Савиных, С.С. Ханхареєв, Т.Г. Романова, Д.В. Горьєв, Е.Н. Кичинекова, Л.К. Салчак.....52

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В СУБЪЕКТАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В

CONTENTS

MEMORIES OF OUR COLLEAGUES

NIKOLAI IVANOVICH MAKAREVICH – FOUNDER OF BIOCHEMISTRY SCHOOL OF THE Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology

T.V. Korita, O.E. Trotsenko, Y.G. Kovalsky.....5

ORIGINAL RESEARCHES

SARS AND COMMUNITY-ACCOMBINED PNEUMONIA DURING THE NEW CORONAVIRUS INFECTION PANDEMIC

INTERDEPENDENCE OF ARVI AND NEW CORONAVIRUS INFECTION INCIDENCE IN THE REPUBLIC SAKHA (YAKUTIA) AT PRESENT PERIOD

E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko, T.V. Korita, M.E.Ignatyeva, L.V. Budatsirenova.....14

CHARACTERISTICS OF CANDIDA SPP. FUNGI ISOLATED FROM PATIENTS WITH PNEUMONIA IN THE Khabarovsk Krai during the period of new coronavirus disease pandemic (May 2020 – June 2022)

O.N. Ogienko, A.P. Bondarenko, O.E. Trotsenko, A.O. Golubeva.....27

MONITORING OF NON-FERMENTING GRAM-NEGATIVE BACTERIA ISOLATED FROM PATIENTS SUFFERING FROM PNEUMONIA IN HOSPITALS OF Khabarovsk City during COVID-19 pandemic (May 2020 – June 2022)

A.O. Golubeva, A.P. Bondarenko, O.E. Trotsenko, O.N. Ogienko.....40

ENTEROVIRAL INFECTIONS

ANALYSIS OF MEASURES ON SURVEILLANCE OVER POLIO- AND NON-POLIO ENTEROVIRUSES CIRCULATION IN ENVIRONMENTAL OBJECTS IN CONSTITUENT ENTITIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT AND PART OF SIBERIA FEDERAL DISTRICT DURING YEARS 2019 -2021

E.Yu. Sapega, L.V. Butakova, O.E. Trotsenko, T.A. Zaitseva, O.P. Kurganova, M.E. Ignatyeva, O.A. Funtusova, P.V. Kopilov, A.V. Semениkhin, T.N. Detkovskaya, Ya.N. Gospodarik, S.A.Korsunskaya, S.E. Lapa, D.F. Savinikh, S.S.Khankhareev, T.G. Romanova, D.V. Goryaev, E.N. Kichinekova, L.K. Salchak.....52

ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

ACUTE GASTROINTESTINAL INFECTIONS INCIDENCE IN CONSTITUENT ENTITIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT IN THE

2021 ГОДУ Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко, Т.А. Зайцева, О.П. Курганова, М.Е. Игнатьева, О.А. Фунтусова, П.В. Копылов, А.В. Семени- хин, Т.Н. Детковская, Я.Н. Господарик, С.А. Корсунская, С.Э. Лапа, С.С. Ханхареєв.....62	YEAR 2021 E.Yu. Sapega, L.V. Butakova, O.E. Trotsenko, T.A. Zaitseva, O.P. Kurganova, M.E. Ignatyeva, O.A. Funtusova, P.V. Kopylov, A.V. Semenikhin, T.N. Detkovskaya, Ya.N. Gospodarik, S.A. Kor- sunskaaya, S.E. Lapa, S.S. Khankhareev.....62
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА С СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АМУР- СКОЙ ОБЛАСТИ В.О. Котова, Л.А. Балахонцева, Е.А.Базыкина, О.Е. Троценко, О.П.Курганова, О.М.Юргина, Е.Н.Бурдинская, Ю.А.Натыкан, И.М.Чурсина71	VIRAL HEPATITIS GENETIC DIVERSITY OF HEPATITIS C VIRUS AMONG THE POPULATION OF THE AMUR REGION V.O.Kotova, L.A. Balakhontseva, E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko, O.P. Kurganova, O.M.Yurgina, E.N. Burdinskaya, Yu.A.Natykan, I.M. Chursina71
ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕ- РИСТИКА ВАРИАНТОВ ВИЧ-1, ВЫДЕЛЕН- НЫХ НА ТЕРРИТОРИЯХ ДАЛЬНЕВОСТОЧ- НОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (анализ за 2021-2022 гг.) В.О. Котова, О.Е. Троценко, Л.А.Балахонцева, Е.А.Базыкина84	HIV INFECTION MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF HIV-1 VARIANTS ISOLATED IN THE SUB- JECTS OF THE RUSSIAN FAR EAST (analysis for 2021-2022) V.O. Kotova, O.E. Trotsenko, L.A. Balakhontseva, E.A. Bazykina84
ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ВИЧ-ИНФЕКЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ УЧРЕЖДЕ- НИЙ ОРГАНОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЕВ- РЕЙСКОЙ АВТОНОМНОЙ ОБЛАСТИ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ СТИГМАТИЗАЦИИ ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ И.О.Таенкова, М.Н. Павлова, Л.А.Балахонцева, А.М.Троянова, А.И.Иванова, Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко.....93	AWARENESS ON HIV-INFECTION OF MEDI- CAL WORKERS IN JEWISH AUTONOMOUS OBLAST AS PREVENTION OF STIGMATIZA- TION OF PEOPLE LIVING WITH HIV I.O.Taenkova, M.N. Pavlova, L.A.Balakhonskeva, A.M.Trojanova, A.I. Ivanova, E.A. Bazykina, O.E.Trotsenko.....93
ОБЗОРЫ ВОЗБУДИТЕЛИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ: ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ (ОБЗОР ЛИ- ТЕРАТУРЫ) Н.В. Белкина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е.Троценко.....99	REVIEWS IXODIC TICK-BORN BORRELIOSIS CAUSA- TIVE AGENTS: SPECIES DIVERSITY AND IDENTIFICATION METHODS (LITERATURE REVIEW) N.V. Belkina, A.G. Dragomeretskaya, O.E.Trotsenko.....99
ДИФИЛЛОБОТРИОЗ НА ДАЛЬНОМ ВОСТОКЕ РОССИИ И В СОПРЕДЕЛЬНЫХ СТРАНАХ АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКОГО РЕГИОНА: ВОЗБУДИТЕЛИ И ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛО- ГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Ю. И. Москвина, А. Г. Драгомерецкая, С.И.Гаер, О. Е. Троценко.....113	DIPHYLLOBOTHRISIS IN THE RUSSIAN FAR EAST AND IN NEIGHBORING COUNTRIES OF THE ASIA PACIFIC REGION: CAUSATIVE AGENTS AND ISSUES OF EPIDEMIOLOGY Yu.I. Moskvina, A.G. Dragomeretskaya, S.I. Gaer, O.E. Trotsenko.....113
ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ.....123	INSTRUCTION FOR AUTHORS123
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ...127	ALPHABETICAL INDEX OF AUTHORS.....127

ВОСПОМИНАНИЯ О НАШИХ КОЛЛЕГАХ

УДК: 61:57(092)(571.620-25)

НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ МАКАРЕВИЧ – ОСНОВАТЕЛЬ БИОХИМИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ ХАБАРОВСКОГО НИИЭМ

Т.В. Корита¹, О.Е. Троценко¹, Ю.Г. Ковальский²

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

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Хабаровск, Россия

В статье описан жизненный путь Николая Ивановича Макаревича. Показано, как целеустремленность и увлеченность наукой помогли ему не только вырасти в высококвалифицированного специалиста, но и стать опытным руководителем, заботливым воспитателем научных кадров. Продемонстрирован искренний интерес Н.И. Макаревича к изучению химической природы веществ, входящих в состав живых организмов. Подчеркнуто, что научные исследования Н.И. Макаревича и руководимые им научные работы отличались актуальностью тематики, современностью методик и очевидной значимостью полученных результатов.

Ключевые слова: Николай Иванович Макаревич, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии, биохимические исследования

NIKOLAI IVANOVICH MAKAREVICH – FOUNDER OF BIOCHEMISTRY SCHOOL OF THE Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology

T.V. Korita¹, O.E. Trotsenko¹, Y.G. Kovalsky²

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

²FSBEI HE Far Eastern medical university of Ministry of health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

Current article describes life's journey of Nikolai Ivanovich Makarevich. It is shown that purposefulness and passion for science helped him not only to grow not only into a highly qualified specialist, but also an experienced leader and caring educator of scientific personnel. Sincere interest of N.I. Makarevich towards chemical nature of organic substances found in living organisms is demonstrated. It is emphasized that scientific research and scientific works of N.I. Makarevich supervised by him featured relevance of the subject, up to date methods and the obvious significance of obtained results.

Key words: Nikolai Ivanovich Makarevich, Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, biochemistry research

Николай Иванович Макаревич родился 16 октября 1914 года в г. Хабаровске, его родители: отец Иван Адамович и мать Апилина Ивановна были учителями. Николай Иванович вырос в многодетной семье, у него было четыре брата и две сестры. В 1942 году в боях при защите Сталинграда погибли братья Владимир и Михаил. Сестры Анна и Валентина стали учителями, а брат Виктор долгое время работал врачом в первой городской больнице г. Хабаровска.

Н. И. Макаревич после окончания учебы в семилетней школе в течение года работал слесарем в паровозном депо станции Хабаровск I.

В 1932 году поступил и в 1937 году окончил механическое отделение Хабаровской школы военных техников железнодорожного транспорта. Затем на протяжении года работал инженером технического бюро в паровозном депо станции Хабаровск 2.

В 1938 году Н.И. Макаревич поступил на лечебно-профилактический факультет Хабаровского медицинского института (позднее Дальневосточный государственный медицинский университет). Учебу в медицинском институте Н.И. Макаревич постоянно совмещал с работой: вначале - в службе коммунального хозяйства, позднее – в медицинских учреждениях г. Хабаровска.

В 1942 году, после окончания учебы в Хабаровском медицинском институте Николай Иванович был призван в ряды Советской Армии. С августа 1942 по август 1943 года Н.И. Макаревич служил начальником санитарной службы батальона Советской Армии, а с августа 1943 по октябрь 1945

года работал инспектором сектора медицинской спасательной службы противовоздушной обороны Хабаровского краевого отдела здравоохранения.

В 1943-1945 годы Николай Иванович по совместительству работал ассистентом кафедры биохимии Хабаровского медицинского института.

С 1945 года Н.И. Макаревич работает на полную ставку ассистентом на кафедре биохимии Хабаровского медицинского института и обращает внимание на совершенно неизученные в то время вопросы белкового питания с точки зрения замены белков азотистыми веществами (мочевина, аммиачные соли и др.). Результаты проведенных им исследований дали теоретическое обоснование возможности использования мочевины в питании сельскохозяйственных животных, позволив апробировать их в сельскохозяйственной практике. Позднее выводы работы нашли подтверждение как в Советском Союзе, так и за рубежом. Материалы данных разработок были оформлены в кандидатскую диссертацию «Значение мочевины в сбережении белков», успешно защищенную Николаем Ивановичем в 1953 году [5].

С декабря 1956 по январь 1960 года Н.И.Макаревич совмещает работу в Хабаровском государственном медицинском институте с работой в должности старшего научного сотрудника лаборатории биохимии Хабаровского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии. Именно в этот период Николай Иванович увлекается изучением биохимических аспектов клещевого энцефалита.

После избрания в июне 1960 года по конкурсу на должность руководителя вышеназванной лаборатории (фото 1), Н.И. Макаревич продолжает биохимические исследования при клещевом энцефалите. Изучая иммунологические сдвиги при данной инфекции, динамику накопления антител против вируса и изменение содержания связанных с антителами белковых фракций крови (иммуноглобулинов), Николай Иванович делает вывод, что полученные им данные подтверждают целесообразность применения в лечебных целях гаммаглобулиновых и других иммуноглобулиновых препаратов, полученных как из крови иммунизированных животных, так и из крови людей, проживающих в очагах клещевого энцефалита.



Фото1. Николай Иванович Макаревич (1967 г.)

Проведенные исследования имели существенное значение и в теоретическом (для расшифровки патогенеза инфекции), и в практическом отношении (для усовершенствования методов диагностики, прогноза, лечения и оценки полноты реконвалесценции). Полученные результаты были внедрены в практику работы лечебных учреждений, а многолетний труд обобщен в докторской диссертации «Вопросы патохимии клещевого энцефалита», успешно защищенной Н.И.Макаревичем 18 января 1972 года на заседании медико-биологического ученого совета Свердловского государственного медицинского института [6]. Научными консультантами докторской диссертации Николая Ивановича были академик АМН СССР Василий Николаевич Орехович и профессор Валентина Михайловна Кантер.

В декабре 1974 года Н.И.Макаревичу присвоено ученое звание профессора по специальности «Биохимия».

Научные исследования Николая Ивановича посвящены главным образом природно-очаговым болезням, вопросам производства бакпрепаратов, некоторым антропонозным болезням, позднее – патохимии гельминтозов.

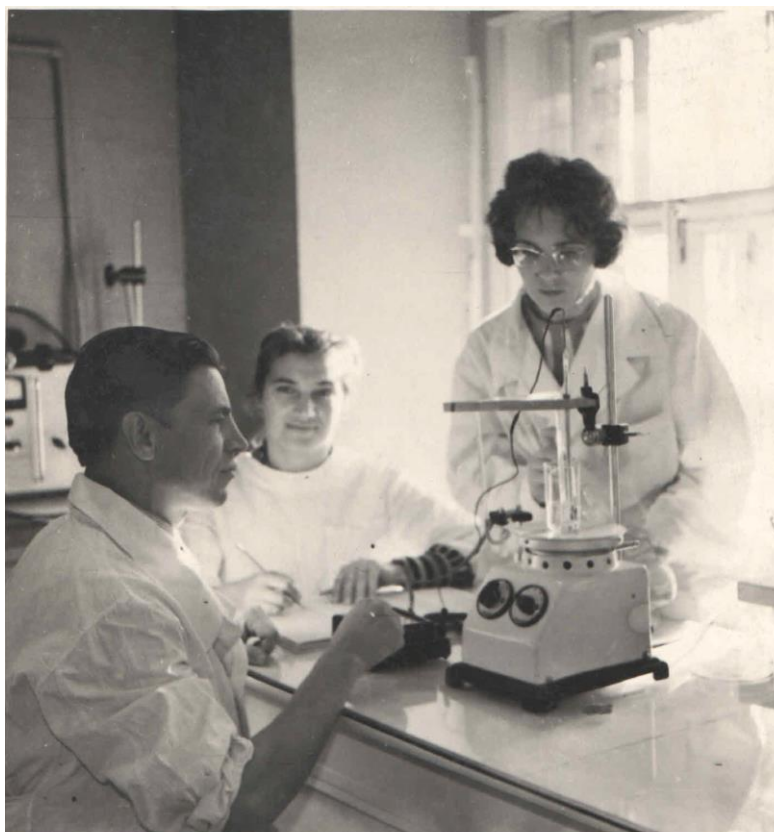
За годы работы в должности заведующего лабораторией биохимии Н.И.Макаревич значительно вырос творчески и стал опытным руководителем, заботливым воспитателем научных кадров.



Фото 2. Коллектив лаборатории биохимии (1978 г.)

В 1972 году кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к изучению обмена протеинов, глюкотеидов и липотеидов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», выполненную под руководством Н.И. Макаревича, защищает научный сотрудник лаборатории биохимии И.С. Старостина [8].

Результаты многолетних исследований «Стандартизация медицинских биологических препаратов для профилактики и диагностики инфекционных болезней» легли в основу также выполненной под руководством Н.И. Макаревича кандидатской диссертации научного сотрудника лаборатории биохимии З.В. Шмакопиной «Изучение физико-химических и иммунологических свойств белковых препаратов крови (гамма-глобулина и противостолбнячной очищенной сыворотки) в процессе хранения и опыт их стабилизации», успешно защищенной в 1974 году [9] (фото 3).



**Фото 3. Н.И. Макаревич с научными сотрудниками
З.В. Шмакотиной (слева) и И.С. Старостиной (1980 г.)**

Позднее под руководством профессора Н.И. Макаревича и к.м.н доцента П.С. Посохова была выполнена и защищена в июне 1981 года кандидатская диссертация научного сотрудника лаборатории биохимии Г.Н. Дубининой (фото 4) «Биохимические показатели сыворотки крови при альвеококкозе (в клинике и эксперименте)» [2].



Фото 4. Г.Н. Дубинина (1977 г.)

В ходе выполнения данной работы впервые были установлены количественные и качественные изменения белкового состава сыворотки крови методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле и изменения ферментативной активности сыворотки крови и мочи при альвеококкозе, кото-

рые совпадали с данными иммунологических исследований (РНГА). Выявлены новые биохимические показатели крови и мочи, которые было предложено использовать в качестве дополнительных тестов при установлении полноты выздоровления и реабилитации больных альвеококкозом.

По материалам диссертационной работы Г.Н. Дубининой Министерством здравоохранения РСФСР утверждены методические рекомендации «Определение ферментативного спектра мочи при альвеококкозе печени» и получено авторское свидетельство на изобретение №818603 «Способ диагностики альвеококкоза».

В 1988 году под руководством член-корр. АМН СССР, д.м.н., профессора А.К. Пиотровича и профессора Н.И. Макаревича выполнена и успешно защищена кандидатская диссертация Ю.Г. Ковальского (фото 5) «Основные показатели обмена липидов и их перекисного окисления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом» [5].



Фото 5. Ю.Г. Ковальский (2004 г.)

На основании результатов исследования были даны практические рекомендации о необходимости дополнительного определения содержания общих липидов и ацилгидроперекисей в крови при клинко-лабораторном обследовании больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и лиц с подозрением на данное заболевание. Доказано, что именно на основе результатов вышеназванных исследований возможно раннее прогнозирование тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом и развития одного из самых частых осложнений – острой почечной недостаточности.

В 1999 году, работая в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), Ю.Г. Ковальский защитил докторскую диссертацию на тему «Патология щитовидной железы при антропогенном загрязнении метилмеркаптаном». С 2001 по 2009 годы Юрий Григорьевич - ведущий научный сотрудник ЦНИЛ. С 2009 г. доктор медицинских наук, профессор Ю.Г. Ковальский возглавляет кафедру биологической химии Дальневосточного государственного медицинского университета, руководит отделом биохимических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ).

Следует отметить большие заслуги Н.И. Макаревича в подготовке кандидатов наук и в руководстве текущими исследованиями на предприятии бактериальных препаратов Хабаровского НИИЭМ.

Под руководством Николая Ивановича выполнены кандидатская диссертация И.П. Ивановой (фото 6) «Характеристика сыворотки крови плацентарной и абортной крови, полученных из неё препаратов гамма-глобулина и некоторые аспекты совершенствования технологического процесса», защищенная в 1973 году [3], и кандидатская диссертация К.М. Быковой (фото 6) «Материалы к получению белковых гидролизатов для парентерального питания из плацентарной и абортной крови и белков животного происхождения», защищенная в декабре 1977 года [1]. По материалам диссертационной работы К.М. Быковой получено авторское свидетельство №542522 на «Способ получения белкового гидролизата».



Фото 6. **Иванова И.П.** (слева) и **К.М. Быкова**
(1967 г.)

Н.И. Макаревич руководил научной темой «Совершенствование и разработка препаратов иммуноглобулина направленного действия и кровепрепаратов» (1980-1983 гг.), выполнявшейся совместно с сотрудниками гамма-глобулинового цеха производственного предприятия института, в ходе выполнения которой впервые установлено, что как в сырье, так и в полученных из него препаратах гаммаглобулина, содержится восемь различных ферментов. Было показано, что количество некоторых из них в препаратах увеличивается по сравнению с содержанием в исходном сырье, а в других остается на том же уровне или даже несколько снижается. Начались экспериментальные исследования по изысканию методов очистки препаратов от примесей некоторых ферментов. Впервые выявлено содержание антител к возбудителю дальневосточной scarlatinoподобной лихорадки в сыворотке плацентарной, абортной и донорской крови, что вызвало научный и практический интерес. Новые разработанные методики по определению качества препаратов крови вошли в «Методические рекомендации по применению физико-химических, химических и иммунно-химических методов контроля препаратов иммуноглобулина», утвержденных Министерством здравоохранения СССР в 1982 году. По результатам работ по усовершенствованию выпускаемого в ХНИИЭМ препарата аминокровина (использование дополнительных источников белкового сырья-осадков и бета-глобулинов) в том же году Минздравом СССР утверждена «Ведомость дополнения к типовому регламенту производства аминокровина».

В 1983 году на Международной торгово-промышленной ярмарке в столице Японии Токио экспонировались результаты лицензионной темы «Способ получения белкового гидролизата», руководителем которой был Н.И. Макаревич. В результате выполнения исследований удалось разработать способ получения препарата для лечения трофических и ожоговых ран из отходов гамма-глобулинового производства. В процессе изучения лекарственного действия данного препарата на заживление ран предложен новый «Способ количественного определения фракционного состава растворимых белков кожи», приоритет подтвержден авторским свидетельством на изобретение №960625 от 21 мая 1982 года.

В 1984-1988 года под руководством Н.И. Макаревича выполняется научная тема «Повышение качества и стабильности иммуноглобулинов и других препаратов крови». Отрабатываются новые методики очистки сырья, предназначенного для получения препаратов крови, от биологически активных примесей. В 1986 году по результатам данных исследований утверждены дополнение к регламенту производства иммуноглобулина человека нормального (№131-79), дополнение к регламенту гамма-глобулина и дополнение к типовому регламенту производства инфузамина.

Николай Иванович совместно с доктором медицинских наук Н.Н. Беседновой руководил кандидатской диссертацией микробиолога отделения заготовки сырья гамма-глобулинового цеха предприятия бактериальных препаратов Хабаровского НИИЭМ С.В. Пичугина (фото 7) «Иммуноструктура населения и иммунологическо-химические показатели при псевдотуберкулезе», успешно защищенной в 1988 году. В ходе выполнения диссертационной темы получено авторское свидетельство на изобретение «Способ прогнозирования тяжести течения псевдотуберкулеза» [7].



Фото 7. Пичугин С.В. (1995 г.)

За годы работы в должности руководителя лаборатории биохимии (позднее лаборатории биохимических и биофизических методов исследования) Хабаровского НИИЭМ Н.И. Макаревичем подготовлено 7 кандидатов наук, получено 4 патента на изобретения, опубликовано более 170 научных работ. Став высококлассным специалистом, Николай Иванович многократно выступал как рецензент и оппонент при защите докторских и кандидатских диссертаций (фото 8).



**Фото 8. Профессор, доктор медицинских наук Н.И. Макаревич
(1992 г.)**

Научные исследования Н.И. Макаревича и руководимые им научные работы отличались актуальностью тематики, использованием современных биохимических методов и очевидной значимостью полученных результатов.

Николаем Ивановичем и сотрудниками лаборатории биохимии даны сотни консультаций по вопросам биохимической диагностики. Специалисты лаборатории постоянно оказывали теоретическую и практическую помощь в вопросах лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. Совместно с органами практического здравоохранения осуществлялись экспедиционные выезды в различные регионы Дальневосточного федерального округа для обследования населения, проведения как профилактических мероприятий (беседы, лекции среди населения и для медицинских работников), так и иммуно-биохимических исследований. На рабочих местах лаборатории биохимии подготовлены десятки работников практического здравоохранения и других специалистов.

Многие научные темы, руководимые Н.И. Макаревичем, выполнялись в комплексе не только с различными лабораториями и предприятием Хабаровского НИИЭМ, но и с кафедрами Хабаровского государственного медицинского института. Именно комплексный характер исследований позволял успешно апробировать и внедрять в практику здравоохранения результаты выполненных работ.

Отличительной особенностью Н.И. Макаревича была скромность, сохранившаяся у него до самого последнего дня его жизни (25 августа 1996 года).

Отмечая эту черту характера Николая Ивановича, невольно вспоминается известный афоризм Эдгара Хау «Скромным человеком, как правило, восхищаются – если кто-либо что-либо о нем слышал».

Надеемся, что данная статья даст возможность восхититься удивительным жизненным путём Н.И. Макаревича и тем, кто знал Николая Ивановича ранее, и тем, кто познакомился с ним впервые.

Литература:

1. Быкова К.М. Материалы к получению белковых гидролизатов для парентерального питания из плацентарной и абортной крови и белков животного происхождения: Автореферат... дисс. канд. наук. - Москва, 1977. – 25 с
2. Дубинина Г.Н. Биохимические показатели сыворотки крови и мочи при альвеококкозе (в клинике и эксперименте): Автореферат... дисс. канд. наук. - Москва, 1981. – 28 с.
3. Иванова И.П. Характеристика сыворотки крови плацентарной и абортной крови, полученных из неё препаратов гамма-глобулина и некоторые аспекты совершенствования технологического процесса): Автореферат... дисс. канд. наук. - Хабаровск, 1972. – 22 с.
4. Ковальский Ю.Г. Основные показатели обмена липидов и их перекисного окисления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом): Автореферат... дисс. канд. наук. - Ленинград, 1988. – 29 с.
5. Макаревич Н.И. Значение мочевины в сбережении белков): Автореферат... дисс. канд. наук. - Хабаровск, 1953. – 11 с.
6. Макаревич Н.И. Вопросы патохимии клещевого энцефалита): Автореферат... дисс. докт. наук. - Свердловск, 1971. – 38 с.
7. Пичугин С.В. Иммунологическая структура населения и иммунологобиохимические показатели при псевдотуберкулезе): Автореферат... дисс. канд. наук. - Владивосток, 1988. – 22 с.
8. Старостина И.С. Материалы к изучению обмена протеинов, глюкотеидов и липотеидов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом): Автореферат... дисс. канд. наук. - Хабаровск, 1972. – 30 с.
9. Шмакотина З.В. Изучение физико-химических и иммунологических свойств белковых препаратов крови (гамма-глобулина и противостолбнячной очищенной сыворотки) в процессе хранения и опыт их стабилизации): Автореферат... дисс. канд. наук. - Хабаровск, 1973. – 24 с.

Сведения об ответственном авторе:

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОРВИ И ВНЕБОЛЬНИЧ- НЫЕ ПНЕВМОНИИ В ПЕ- РИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

УДК: 616.2-022.6:616.98:578.834.1Coronavirus(571.56)

ВЗАИМОУСЛОВЛЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРВИ И НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Е.А. Базыкина¹, О.Е. Троценко¹, Т.В. Корита¹, М.Е. Игнатьева²,
Л.В. Будацыренова²

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

²Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), г. Якутск, Россия

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Учитывая тот факт, что SARS-CoV-2 имеет сходный путь передачи с другими возбудителями ОРВИ, оценка влияния данного патогена на общую заболеваемость ОРВИ является важным вопросом современного здравоохранения.

Целью исследования стало изучение связи между заболеваемостью ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией в Республике Саха (Якутия) на современном этапе.

Результаты исследования. В ходе эпидемиологического анализа заболеваемости ОРВИ на территории Республики Саха (Якутия), проведенного за период времени с 03.01.2022 г. по 09.10.2022 г., выявлены периоды устойчивого превышения эпидемического порога в сочетании с нарастанием темпов прироста недельной заболеваемости ОРВИ по сравнению с предыдущими неделями. Приведена характеристика заболеваемости ОРВИ в разных возрастных группах. Показано влияние детского населения на эпидемический процесс ОРВИ в Республике Саха (Якутия). Выполнено сравнение заболеваемости ОРВИ с аналогичным периодом 2021 года с целью выявления отличий в динамике эпидемического процесса. На основе данных лабораторных исследований показаны различия в этиологической структуре возбудителей ОРВИ в Якутии в анализируемый период 2022 г. в сравнении с 2019 и 2021 гг. Продемонстрировано влияние пандемии COVID-19 и различных геновариантов SARS-CoV-2 (альфа, дельта и омикрон) на динамику эпидемического процесса ОРВИ в разные периоды наблюдения (2021 и 2022 гг.). Показано, что появление новых вариантов SARS-CoV-2 сопровождается всплеском заболеваемости ОРВИ. Отмечено увеличение роли группы возбудителей ОРВИ, суммарно включающей сезонные коронавирусы, метапневмовирусы и бокавирусы, в 2021 и 2022 гг. по сравнению с 2019 г., а также превалирование парагриппа 1,3 типов в структуре респираторных возбудителей ОРВИ в годы наблюдения. Корреляционный анализ не позволил установить связи частоты выявления вирусов, изученных в ходе анализа, с заболеваемостью ОРВИ, за исключением вируса гриппа H3N2, который в течение первых четырех месяцев 2022 г. внёс вклад в эпидемический процесс ОРВИ.

Выводы: Появление вируса SARS-CoV-2, в особенности его новых генетических вариантов, оказало значительное влияние не только на заболеваемость ОРВИ среди населения Республики Саха Якутия, но и на этиологическую структуру других респираторных вирусов, циркулировавших в 2021 и 2022 гг.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, ОРВИ, заболеваемость, Республика Саха (Якутия)

INTERDEPENDENCE OF ARVI AND NEW CORONAVIRUS INFECTION INCIDENCE IN THE REPUBLIC SAKHA (YAKUTIA) AT PRESENT PERIOD

Е.А. Bazykina¹, О.Е. Trotsenko¹, Т.В. Korita¹, М.Е. Ignatyeva², L.V. Budatsirenova²

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

²Republic Sakha (Yakutia) Rospotrebnadzor regional office, Yakutsk, Russia.

Acute respiratory viral infections (ARVI) are among the most common infectious diseases. Given the fact that SARS-CoV-2 has a similar transmission route with other ARVI pathogens, assessing the impact of this pathogen on the overall incidence of ARVI is an important issue in modern

healthcare. The aim of the research was to study relationship between incidence of acute respiratory viral infections and a COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia) at present period.

Results. Epidemiological analysis of the ARVI incidence in the Republic of Sakha (Yakutia) showed periods of continuous excess of epidemic threshold as well as increase in the growth rate of the weekly incidence of acute respiratory viral infections compared with previous weeks for the period from 01 March to 10 September of year 2022. The characteristic of ARVI morbidity in different age groups was given. The impact of the child population on the epidemic process of SARS in the Republic of Sakha (Yakutia) was shown. Comparative analysis of ARVI incidence during year 2022 with the same period of the year 2021 was performed in order to reveal differences of the epidemic process dynamics. Comparison of ARVI pathogens etiological structure in Yakutia that was based on laboratory data were analyzed during years 2022 2019 and 2021. Influence of COVID-19 pandemic and various SARS-CoV-2 genovariants (alpha, delta and omicron) on the dynamics of the epidemic process of SARS in different periods of observation was demonstrated for years 2021 and 2022. Analysis showed that emergence of new SARS-CoV-2 variants is accompanied by an increase of ARVI incidence. An increase of different ARVI pathogens abundance, including human coronavirus (HCoV), human metapneumovirus and bocavirus, was noted during years 2021 and 2022 compared to 2019. Should be noted that parainfluenza virus types 1,3 were most prevalent during the three years of observation. Correlation analysis did not show a relationship between frequency detection of the ARVI viruses and ARVI incidence, with the exception of the H3N2 influenza virus, which during the first four months of year 2022 contributed to ARVI epidemic process.

Conclusions: Emergence of the SARS-CoV-2 virus, especially its new genetic variants, had a significant impact not only on the ARVI incidence among the population of the Republic Sakha (Yakutia), but also on the etiological structure of other respiratory viruses that were circulating during years 2021 and 2022.

Key words: pandemic, COVID-19, ARVI, incidence, Republic Sakha (Yakutia)

Введение

Накануне пандемии COVID-19 на территории России регистрировалась относительно невысокая заболеваемость ОРВИ, которая была обусловлена циркуляцией вирусов шести основных семейств: коронавирусов, парамиксовирусов (метапневмовирусов, вирусов парагриппа 1-4 типов, респираторно-синцитиальных или РС-вирусов), пикорнавирусов (среди которых наиболее распространены риновирусы), аденовирусов, парвовирусов (бокавируса, как наиболее частого возбудителя из данного семейства), ортомикосирусов (встречающихся реже всего и представителями которых являются вирусы гриппа). Все заболевания, вызванные указанными патогенами, объединяет воздушно-капельный путь передачи, а также преимущественное поражение верхних дыхательных путей [2, 4, 9].

Общей тенденцией во внутригодовой динамике заболеваемости ОРВИ считается сезонность. Наиболее низкие уровни регистрируются в летние месяцы года, рост числа случаев инфекций начинается с сентября и продолжается в зимне-весенние месяцы [2,4]. Для разных возбудителей ОРВИ присуща своеобразная сезонность заболеваемости. Доказано, что для гриппа А (H1N1)2009 характерна выраженная зимняя сезонность, а для гриппа (H3N2) и гриппа В – зимне-весенняя [0, 0]. Для возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии, включающих сезонные коронавирусы, РС- и метапневмовирусы, характерна зимне-весенняя сезонность, для парагриппа и бокавирусов – осенне-зимняя, для аденовирусных инфекций – осенне-зимняя и даже весенне-летне-осенняя. Риновирусная инфекция наиболее часто регистрируется в осенний период, однако некоторыми авторами показана весенне-летне-осенняя сезонность, то есть такая же, как и для аденовируса [4,11].

Значительный вклад в развитие эпидемического процесса ОРВИ внес новый вариант коронавируса – SARS-CoV-2, который за короткий промежуток времени, начиная с середины декабря 2019 г., привел к масштабному распространению COVID-19 с присвоением 11 марта 2020 г. статуса пандемии [12].

К настоящему времени достаточно четко показано, что выраженное генетическое разнообразие SARS-CoV-2 обуславливает волнообразное течение эпидемического процесса пандемии по всему миру. Появление новых вариантов вируса в течение короткого периода времени приводит к росту заболеваемости COVID-19. Всего за весь период пандемии ВОЗ выделил пять значимых вариантов, вызывающих опасения (variant of concern – VOC) SARS-CoV-2, которые и обуславливали формирование волн заболевания. Ими стали известные геноварианты Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (3.1), Дельта (B.1.617.2) и Омикрон (B.1.1.529) [1].

Переломным моментом в развитии пандемии оказалось появление варианта Омикрон, который впервые выявлен в Южной Африке в ноябре 2021 года. Всего за пару месяцев, к середине декабря 2021 г. он уже распространился порядка в 90 странах, при этом летальность и тяжесть течения заболевания снижались. В этот временной период в Европейском регионе объявили о начале пятой волны пандемии COVID-19. Увеличение количества заболевших в Российской Федерации в январе 2022 г. было вызвано Омикроном, так же, как и в других странах мира [1].

Установлено, что причиной столь существенного изменения тенденций эпидемического процесса COVID-19 стали мутации, присущие варианту Омикрон, которые привели к большей заразности вируса. Изменение генетической структуры вируса способствовало более успешному ускользанию вируса от существующего иммунитета и возникновению заболеваний среди переболевших и вакцинированных лиц, или так называемых «прорывных» случаев инфекции (breakthrough infection) [1, 3,13].

Следует отметить, что пандемия COVID-19 внесла значимые коррективы в уровни заболеваемости другими респираторными инфекциями, включая заболеваемость гриппом. Данный феномен может быть связан с интерференцией между вирусами: клетки, пораженные одним патогеном, не инфицируются другим. Значительное влияние может оказывать и межвидовая конкуренция между различными вирусами, особенно при отсутствии иммунитета к SARS-CoV-2 у населения [6,10].

Так, заболеваемость гриппом в 2020 г. в среднем по РФ снизилась на 6% по сравнению с предыдущим годом и на 33,3% – относительно среднемноголетнего уровня, рассчитанного за 2010-2019 гг. [9]. В Иркутской области в начале 2020 г. заболеваемость ОРВИ в целом снизилась на 22,8% по сравнению с предыдущим годом, ещё большее снижение произошло в г. Москве – на 45,1% [7,9].

Республика Саха (Якутия) является регионом с суровыми климатическими условиями, большая часть территории которой находится в зоне вечной мерзлоты [5]. Многолетняя динамика эпидемического процесса (ЭП) ОРВИ в Республике характеризуется более высокой заболеваемостью по сравнению со средними значениями в России, в связи с чем изучение особенностей ЭП ОРВИ в данном субъекте на фоне пандемии COVID-19 представляет научный и практический интерес. Для совершенствования эпидемиологического надзора и оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий важное значение имеет и определение взаимного влияния различных респираторных вирусов, включая и вирус SARS-CoV-2, на заболеваемость ОРВИ.

Цель исследования: изучить связь между заболеваемостью ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией в Республике Саха (Якутия) на современном этапе.

Материалы и методы.

По данным, предоставленным Управлением Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), проведен эпидемиологический анализ недельной заболеваемости ОРВИ (общей и по возрастной) населения Республики за первые 40 недель 2021 и 2022 гг. в сравнении с недельными эпидемическими пороговыми значениями (ЭП). Дана характеристика доминирующих вариантов SARS-CoV-2 за 21-40 недели 2022 г. Проведен анализ динамики изменения удельного веса возбудителей ОРВИ, исключая SARS-CoV-2, за 2019, 2021 и 2022 гг. Для выявления связи между заболеваемостью ОРВИ и COVID-19 в Республике Саха (Якутия) проанализирована динамика понедельных случаев регистрации новой коронавирусной инфекции и внебольничных пневмоний в период с 1 по 40 неделю 2021 и 2022 гг. Наличие зависимости между изучаемыми показателями оценено методом корреляционно-регрессионного анализа. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Эпидемиологический анализ заболеваемости ОРВИ.

Используя методику оперативного эпидемиологического анализа, основанную на сопоставлении текущей заболеваемости с недельными эпидемическими пороговыми значениями, на основе еженедельных данных выполнен сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по ОРВИ в Республике Саха (Якутия) в 1-40 недели 2022 (с 03.01. по 09.10.) и 2021 годов (с 04.01. по 04.10.).

Итак, в эпидемическом сезоне 2021 гг. в Республике Саха (Якутия) превышение эпидпорогов регистрировалось в 10-11 недели (08.03–21.03). Затем до окончания 22 недели (31.05-06.06) происходило снижение заболеваемости. С 23 по 33 неделю (07.06-22.08) отмечен значительный рост заболеваемости, позволивший к концу указанного периода достичь превышения эпидпорога на 164,5%.

В 2022 году эпидемический подъем заболеваемости ОРВИ в Республике Саха (Якутия), в отличие от динамики заболеваемости предыдущего года, зарегистрирован уже с 1-й недели (03.01-09.01.) года (рис. 1, 2).

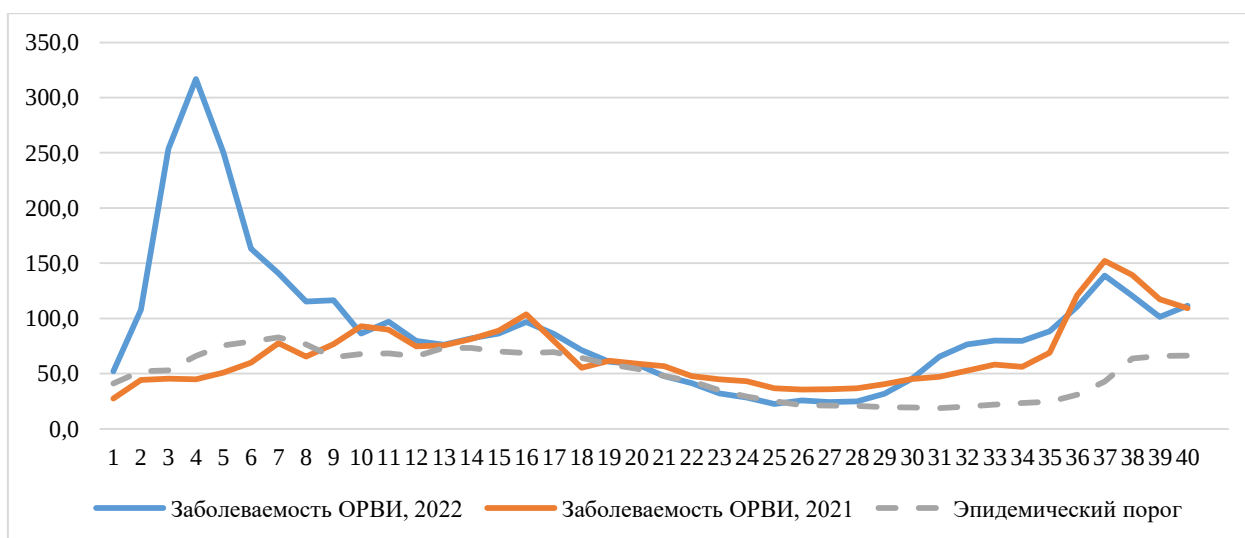


Рис. 1. **Недельные показатели заболеваемости ОРВИ (на 10 тысяч населения) среди общего населения Республики Саха (Якутия) с 1 по 40 неделю (с 04.01.по 04.10.) 2021 года и 2022 г. (с 03.01. по 09.10.)**

В целом, в динамике эпидемического процесса ОРВИ 2022 года выделено два периода выраженного неблагополучия. Первый продолжительностью 12 недель зарегистрирован с 1 по 12 неделю (с 03 января по 27 марта) 2022 года. В данный период текущая заболеваемость превышала эпидпорог на 21,0-380,1%, даже несмотря на снижение её показателей по сравнению с уровнем предыдущей недели. При сопоставлении недельных показателей заболеваемости ОРВИ общего населения Республики Саха (Якутия), зарегистрированных в первый период неблагополучия 2022 года, обращает внимание значительный подъем заболеваемости на 2-9 неделе 2022 года – с 10.01-06.03 (рис.1, 2). Максимум заболеваемости пришелся на 4 календарную неделю (с 24.01-30.01), составив 316,9 случаев на 10 тысяч населения. Затем включительно по 12 неделю (21.03-27.03) происходило снижение заболеваемости ОРВИ.

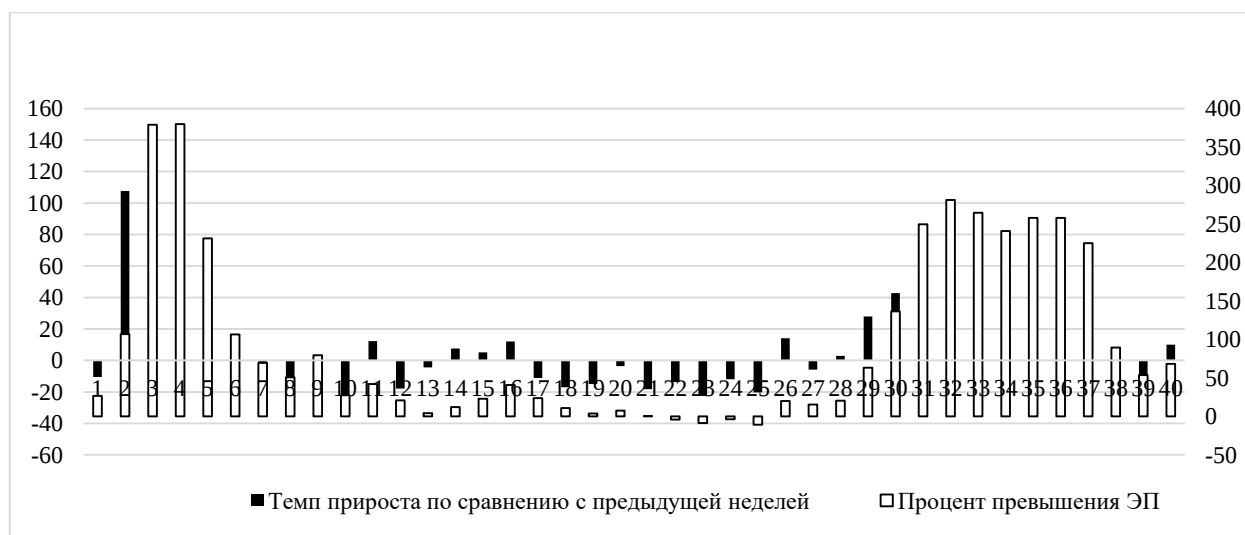


Рис.2. **Понедельная динамика процента превышения эпидпорога и темпа прироста/снижения недельной заболеваемости ОРВИ по сравнению с предыдущей неделей среди совокупного населения Республики Саха (Якутия) в 2022 году с 1 по 40 неделю (с 03.01. по 09.10. 2022 г.)**

С 28 марта по 26 июня 2022 г. (с 13 по 25 неделю) отмечен временной промежуток относительного благополучия в отношении ОРВИ продолжительностью 13 недель. Лишь на 16 неделе 2022 года (18.04-24.04) зафиксирован небольшой подъем недельного показателя до 96,6 случаев на 10 тысяч населения, с последующим плавным снижением уровня вплоть до 25 недели включительно (20.06-26.06). В указанную неделю заболеваемость снизилась до 22,5 случаев на 10 тысяч населения.

Начиная с 26 недели (27.06-03.07) 2022 года плавное снижение уровня заболеваемости ОРВИ сменилось активным его ростом. К концу 32 недели (08.08-14.08) превышение эпидемического порога составило 281,2%, которое оказалось максимальным за время второго подъема заболеваемости ОРВИ. При этом пик заболеваемости во второй период был зарегистрирован на 37 неделе (12.09-18.09) – 138,8 случаев на 10 тысяч человек, что оказалось аналогичным тенденции 2021 г. (рис.1). Превышение эпидпорога продолжалось вплоть до конца анализируемого периода или до 40 недели 2022 г. включительно (рис. 2). Следовательно, с 27 июня (с 26 недели 2022 г.) зафиксирован второй период неблагополучия по заболеваемости ОРВИ, который продолжался на протяжении не менее 15 недель (с 26 по 40 неделю или с 27.06. по 09.10.2022 г.), с превышением недельных ЭП на 15,6-281,2%. Если первый подъем заболеваемости в 2022 г. был стремительным, то второй период подъема протекал на фоне постепенного роста текущей заболеваемости ОРВИ, при этом темпы прироста по сравнению с показателем предыдущей недели в период второго подъема составляли от 2,9 до 44,3% (рис. 2).

При анализе недельной заболеваемости ОРВИ 2022 года среди различных возрастных групп населения отмечена сходная динамика показателей (рис. 3), при этом заболеваемость лиц 15 лет и старше практически не превышала уровень среди совокупного населения. Однако показатели среди детского населения трех возрастных групп (0-2, 3-6 и 7-14 лет) были значительно выше средних по Якутии. Кроме того, на фоне относительного благополучия, то есть в 16 календарную неделю (18.04-24.04) зарегистрирован подъем заболеваемости детей всех возрастных групп – до 425,3; 441,9 и 207,6 случаев на 10 тысяч населения, соответственно среди детей 0-2; 3-6 и 7-14 лет. При этом, среди лиц 15 лет и старше в 16 неделю подъема не зафиксировано. Следовательно, в период относительного благополучия незначительный и кратковременный рост заболеваемости ОРВИ совокупного населения региона в 16 неделю произошел только за счет детей в возрасте до 14 лет включительно.

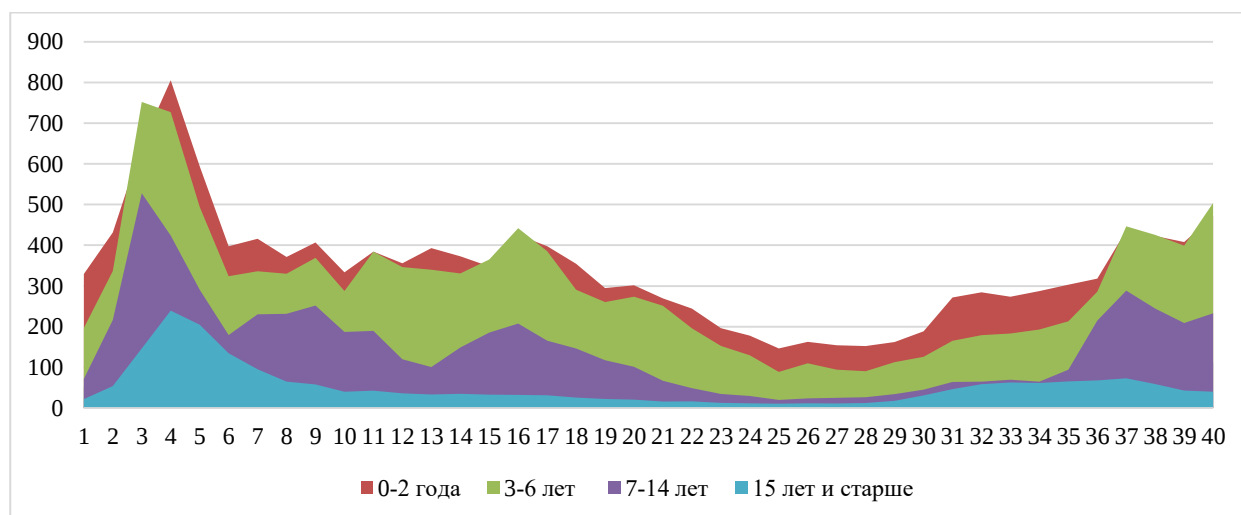


Рис.3. Динамика недельной заболеваемости ОРВИ (на 10 тыс. населения) в Республике Саха (Якутия) в период с 1 по 40 неделю 2022 года (с 03.01. по 09.10.) с разбивкой по возрастным группам

Следует также отметить, что за весь период наблюдения в 2022 г. наиболее тождественной динамике среди совокупного населения оказалась смена недельных показателей заболеваемости ОРВИ среди детей в возрасте 0-2 года (рис.4).

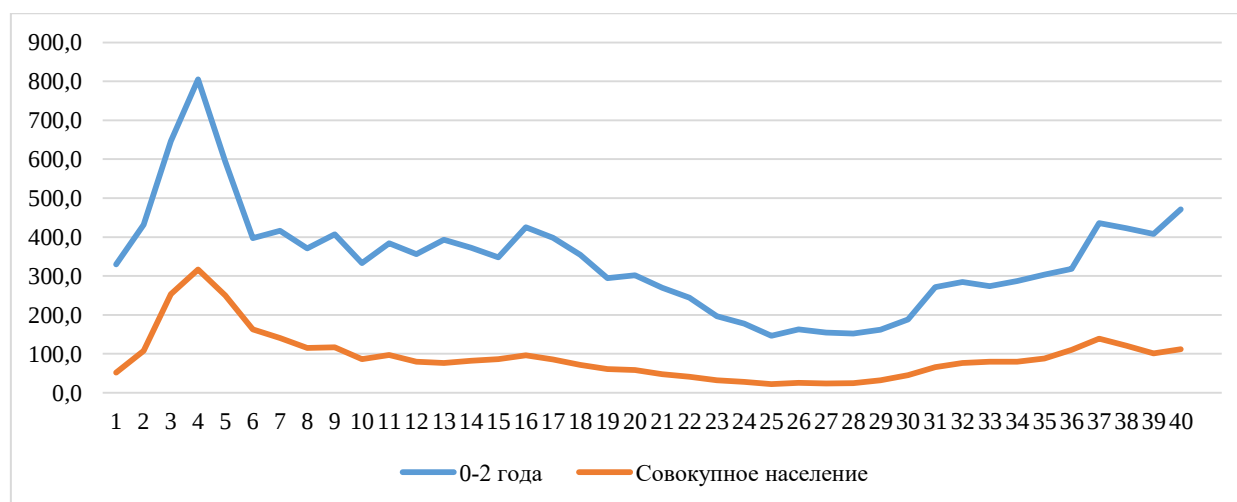


Рис. 4. Недельные показатели заболеваемости ОРВИ (на 10 тысяч населения) среди детей 0-2 лет в Республике Саха (Якутия) с 1 по 40 неделю года и 2022 г. (с 03.01. по 09.10.) в сравнении с общей заболеваемостью ОРВИ в регионе

Выявление взаимосвязи между заболеваемостью COVID-19 и ОРВИ в Республике Саха (Якутия).

Выше было упомянуто, что в годовой динамике заболеваемости ОРВИ показатели изменяются во времени: низкие уровни характерны для летних месяцев года, сезонное повышение начинается с сентября и продолжается в зимне-весенние месяцы [2, 4]. Однако появление нового коронавируса, вполне вероятно, могло внести коррективы в привычную сезонность заболеваний, вызванных другими респираторными вирусами. С целью выявления влияния пандемии COVID-19 и различных геновариантов SARS-CoV-2 (альфа, дельта и омикрон) на циркуляцию других респираторных вирусов и на динамику эпидемического процесса ОРВИ проведен корреляционно-регрессионный анализ между изучаемыми признаками.

Как было показано выше, первый подъём заболеваемости ОРВИ в 2022 г. в Республике Саха (Якутия), наблюдавшийся на протяжении первых 12 недель, сопровождался многократным превышением существующих эпидемических порогов. Так, на пике эпидемического подъема, отмеченного в 4 календарную неделю (с 24 по 30 января), заболеваемость ОРВИ составила 316,9 случаев на 10 тыс. населения, что в 4,8 раза превысило пороговое значение, равняющееся 66. Наиболее высокие уровни заболеваемости ОРВИ регистрировались на протяжении первых восьми недель 2022 г. В этот же промежуток времени в Республике наблюдался и стремительный подъём заболеваемости COVID-19, связанный с появлением нового варианта SARS-CoV-2 Омикрон (BA.1).

С 13 по 25 недели (28.03-26.06.) 2022 г. заболеваемость ОРВИ и COVID-19 оставалась невысокой. При этом в данный промежуток времени в Республике Саха (Якутия) произошла смена доминирующего геноварианта Омикрон SARS-CoV-2 с BA.1 на BA.2, не приведшая к росту уровней заболеваемости и COVID-19, и ОРВИ. Второй подъём заболеваемости ОРВИ, начавшийся с 26 недели (27.06.2022) и продолжающийся по 40 неделю, вновь совпал с подъёмом заболеваемости COVID-19. Наряду с этим в регионе с 29 недели 2022 г. (с 18 июля) ещё раз произошла смена преобладающего варианта Омикрон SARS-CoV-2 с BA.2 на BA.4/5 (рис. 5).

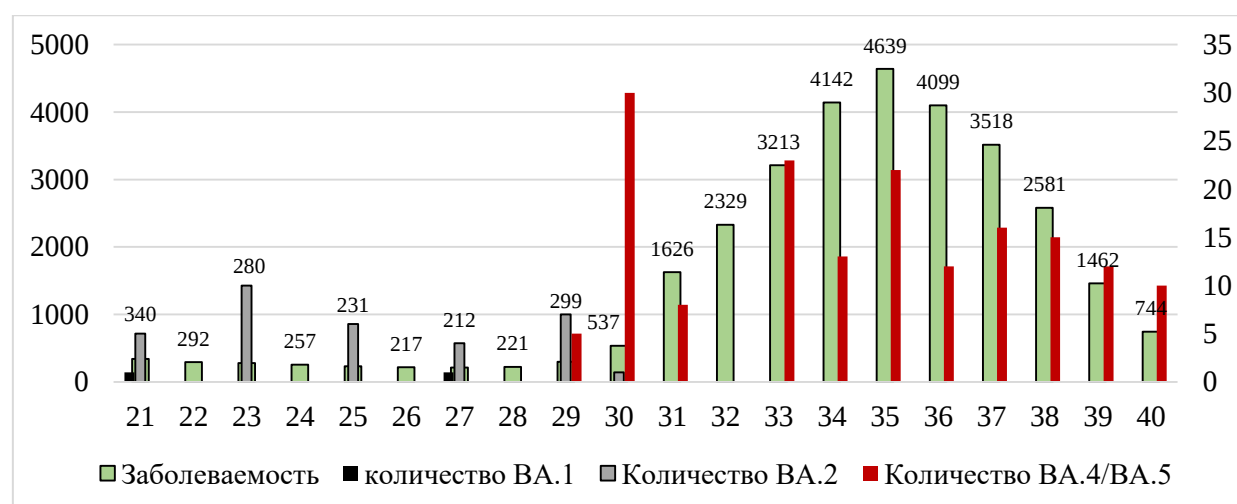


Рис. 5. Сопоставление недельной заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) новой коронавирусной инфекцией (абс.) и частоты выявления геновариантов SARS-CoV-2 в период с 21 по 40 неделю 2022 г. (с 23.05. по 07.10.)

Проведенный корреляционный анализ выявил тесную прямую связь между заболеваемостью ОРВИ и COVID-19 в Республике Саха (Якутия) в 2022 г. ($r = 0.876$, $p < 0,05$). На рис. 6 кривые заболеваемости ОРВИ и COVID-19 практически дублируют друг друга с разницей в пару недель. Данный факт может свидетельствовать о сниженной настороженности врачей в отношении COVID-19, которая проявляется в недостаточном уровне обследования заболевших ОРВИ граждан с целью выявления возбудителя COVID-19 и препятствует более полной этиологической расшифровке ОРВИ.

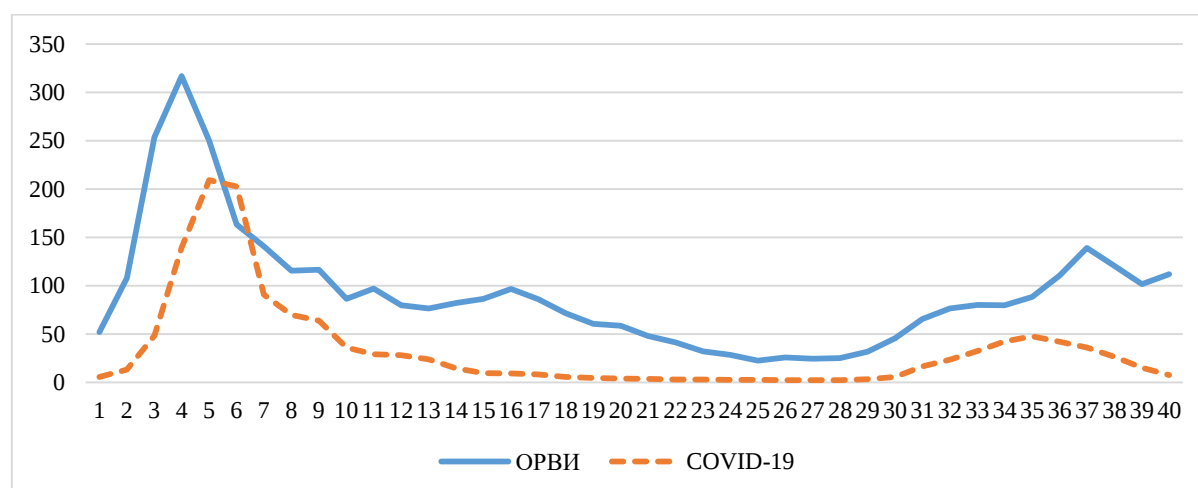


Рис. 6. Недельные показатели заболеваемости ОРВИ и COVID-19 в Республике Саха (Якутия) с 1 по 40 неделю (с 03.01. по 09.10.) 2022 года (на 10 тысяч населения)

Следует отметить, что сравнительный анализ заболеваемости ОРВИ И COVID-19 за аналогичный период времени 2021 г. (с 1 по 40 неделю 2021 г.) продемонстрировал значительные отличия по сравнению с 2022 г. Так, на протяжении первых 18 недель 2021 г. была выявлена обратная корреляционная зависимость между переменными ($r = -0,74$; $p < 0,05$). В этот период заболеваемость новой коронавирусной инфекцией была обусловлена геновариантом Alfa, который практически вытеснил из циркуляции другие респираторные вирусы (рис. 7). Впоследствии, начиная с 19 и по 40 неделю 2021 г. (10.05-09.10.), когда произошла смена варианта Alfa на Delta, характер зависимости изменился на прямую ($r = 0,877$; $p < 0,05$). Следовательно, практически с середины 2021 г. вновь возникающие вследствие мутаций геноварианты вируса SARS-CoV-2 уже не способствовали вытеснению из циркуляции других респираторных вирусов, а практически одновременно с ними вызывали подъем заболеваемости респираторными инфекциями.

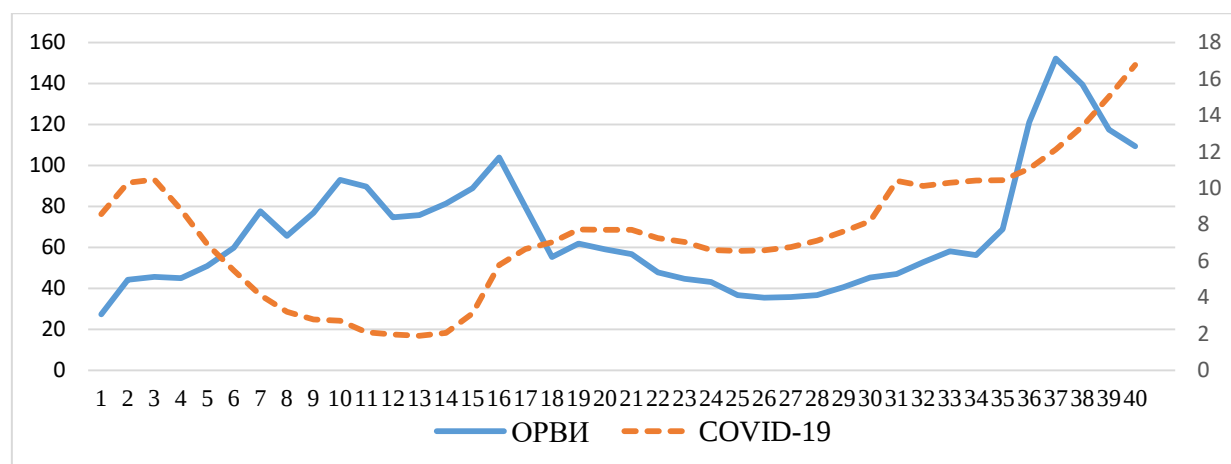


Рис. 7. Недельные показатели заболеваемости ОРВИ и COVID-19 в Республике Саха (Якутия) с 1 по 40 неделю (с 04.01. по 04.10.) 2021 года (на 10 тысяч населения)

Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии заболеваемости COVID-19 на заболеваемость ОРВИ. При этом, снижение охвата тестированием заболевших ОРВИ граждан с целью выявления SARS-CoV-2 препятствует более полной этиологической расшифровке ОРВИ. Особенно выраженное влияние на характер и динамику заболеваемости ОРВИ оказывает смена циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2.

Поиск зависимости между заболеваемостью ОРВИ и внебольничными пневмониями различной этиологии в Республике Саха (Якутия) в 2022 г.

Эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП), проведенный с 1 по 40 календарную неделю 2022 г., выявил тенденцию к снижению данного показателя (рис. 8). Первые пять недель (03.01. – 20.02.) 2022 г. характеризовались подъемом заболеваемости ВП коронавирусной этиологии, при этом доля находок SARS-CoV-2 при обследовании на пневмонию достигала 100% во 2-5 неделю (10.01-06.02), после чего регистрировался спад заболеваемости с подъемом с 10 по 12 неделю (07.03. – 20.03). Впоследствии зафиксировано относительное благополучие и, начиная с 29 недели (с 18.07.2022 г.), вновь зарегистрирован её рост. Следует отметить наблюдаемую разнонаправленность динамики заболеваемости ВП коронавирусной и некоронавирусной этиологии. Так, в периоды подъема ВП, вызванной SARS-CoV-2, установлено снижение заболеваемости ВП некоронавирусной этиологии, и, напротив, в недели спада уровня ВП, ассоциированной с SARS-CoV-2, отмечен рост заболеваемости ВП некоронавирусной природы. Несмотря на это, корреляционный анализ не выявил значимой связи между изучаемыми показателями ($r = -0,26$; $p > 0,05$).

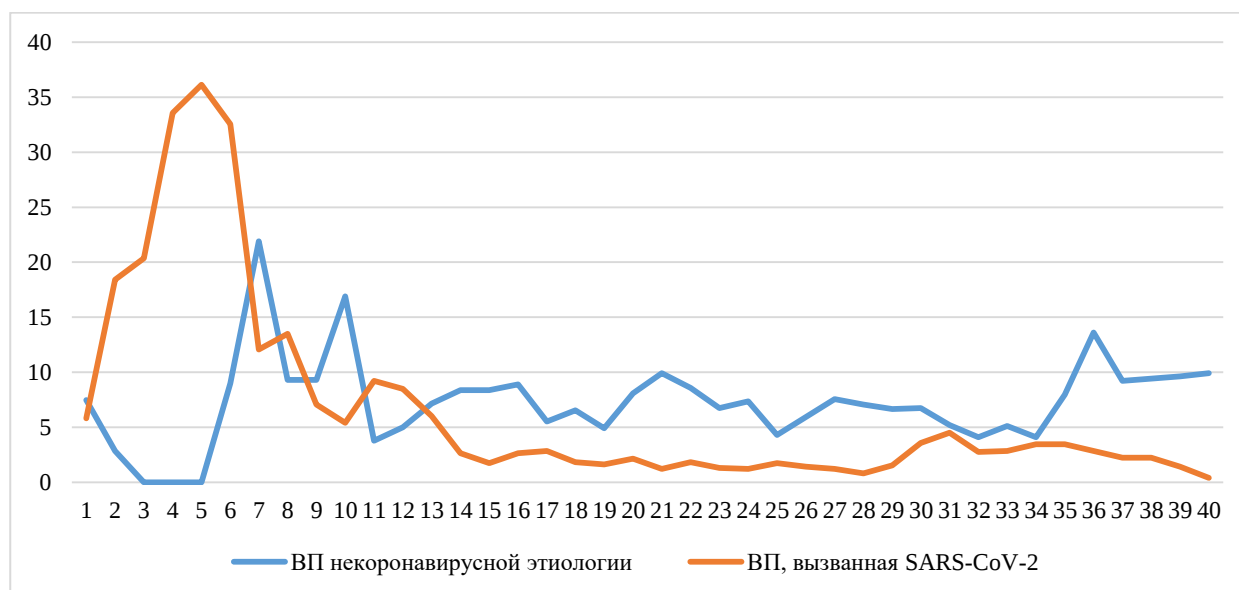


Рис. 8. Уровни заболеваемости ВП коронавирусной и некоронавирусной этиологии с 1 по 40 неделю (с 03.01. - 09.10.) 2022 г.

Более того, проведенный корреляционный анализ не установил связи между заболеваемостью внебольничными пневмониями (ВП) некоронавирусной этиологии и заболеваемостью ОРВИ за первые 40 недель 2022 г ($r=-0,15$, $p>0,05$). При этом выявлена умеренная прямая связь между заболеваемостью ОРВИ и ВП, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией ($r=0,64$; $p<0,05$). Следует отметить, что теснота связи между заболеваемостью ОРВИ и ВП коронавирусной этиологии наиболее была выражена с 1 по 24 недели 2022 г. (с 03.01 по 19.06; $r = 0,87$; $p<0,05$), а затем за период времени с 25 по 40 неделю (20.06. – 09.10.) 2022 г. – отсутствовала ($r = 0,17$; $p>0,05$).

Выявленная подобным образом неоднозначная зависимость между заболеваемостью ОРВИ и ВП коронавирусной этиологии также может быть следствием недиагностированного COVID-19 при регистрации признаков ОРВИ. На рис. 9 продемонстрировано сходство графиков заболеваемости ОРВИ и ВП коронавирусной этиологии: подъемы заболеваемости ВП коронавирусной этиологии совпадали по времени с ростом заболеваемости ОРВИ в регионе.

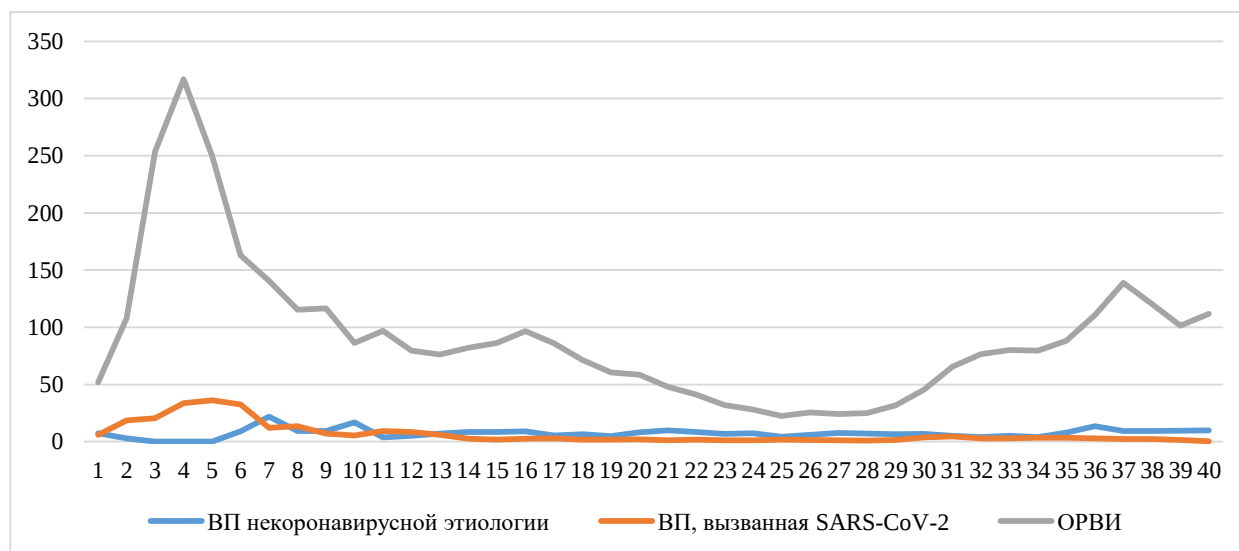


Рис. 9. Уровни заболеваемости ОРВИ, ВП коронавирусной и некоронавирусной этиологии с 1 по 40 неделю (с 03.01. - 07.10.) 2022 г.

Выявление зависимости между заболеваемостью ОРВИ и циркулирующими в популяции возбудителями ОРВИ.

Поскольку характер внутригодовой динамики заболеваемости ОРВИ обусловлен лидированием в циркуляции тех или иных респираторных вирусов, нами проведен корреляционный анализ между недельными значениями заболеваемости ОРВИ и удельным весом возбудителей ОРВИ (по результатам этиологической расшифровки отдельных случаев ОРВИ), за исключением SARS-CoV-2.

Отличительной особенностью 2022 г., по сравнению с 2021 г., оказалось появление среди населения Республики вирусов гриппа, так как в 2021 г. лабораториям не удалось выявить ни одного пациента, инфицированного вирусами гриппа на протяжении первых 40 недель года. В 2022 году выделение вируса гриппа H3N2 из биологического материала регистрировалось, в основном, в первые месяцы 2022 г. (с первой по 16 неделю или с января по апрель). В данный период корреляционный анализ подтвердил влияние H3N2 на заболеваемость ОРВИ – выявлена заметная прямая корреляционная связь между показателями ($r=0,51$, $p<0,05$).

Поскольку в этиологической структуре ОРВИ, как правило, преобладают вирусы парагриппа 1,3 типа, аденовирусы и РС-вирусы, нами проанализировано изменение долей указанных возбудителей за 2019, 2021 и 2022 гг. При этом установлены некоторые отличия в удельном весе вирусов парагриппа 1, 3 типов за 2019, 2021 и 2022 гг. Высокая частота регистрации возбудителя была выявлена на протяжении первых 12 недель 2019 г., превышающая аналогичные значения 2021 и 2022 гг. Доля вирусов парагриппа 1,3 типа в структуре ОРВИ превышала 35% на 4 и 12 неделях 2019 г. и не снижалась ниже 22,3% (5 неделя 2019 г.). В 2021 г. наиболее значительные подъемы удельного веса указанных вирусов были зарегистрированы на 22, 34, 36, 37 и 38 неделях года, составив соответственно – 25,5%, 27,0%, 32,8%, 31,5% и 34,3% соответственно. Доли вирусов парагриппа 1,3 типа в 2022 г. практически не отличались от таковых 2021 г., за исключением того, что наибольшая частота их регистрации в 2022 г. пришлось на 29 (34,4%) и 30 недели (25,6%). Дальнейшая внутригодовая динамика удельного веса вирусов парагриппа 1,3 типов в 2022 году отличалась от таковой, наблюдаемой в 2021 году. Так, если с 31 недели 2022 г. отмечено снижение данного показателя, то в 2021 году, напротив, его рост (рис. 10).

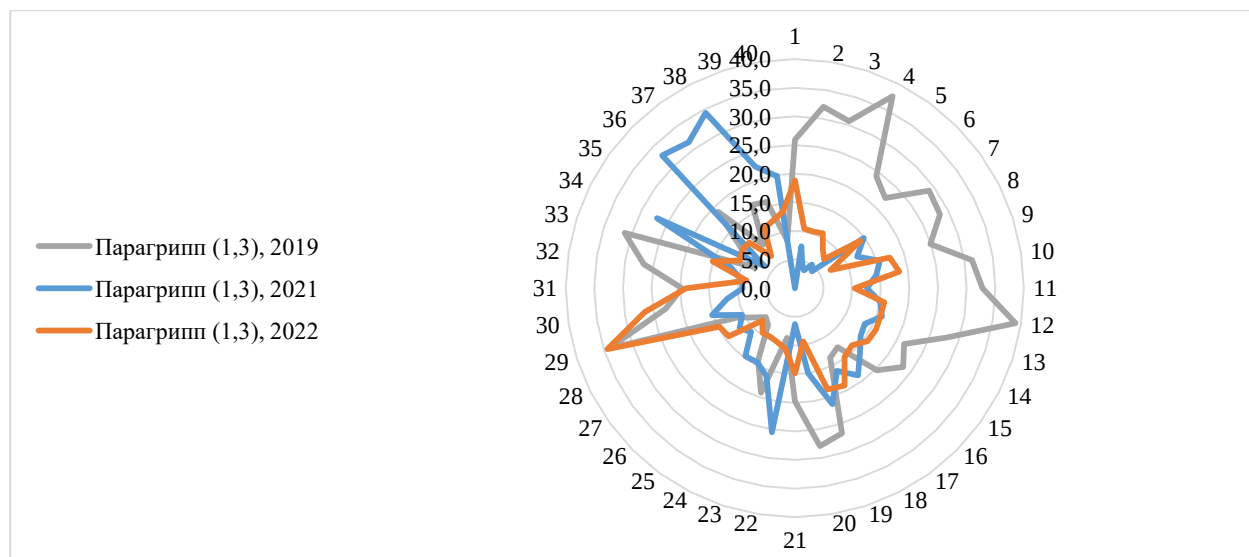


Рис. 10. Сравнительная характеристика удельного веса парагриппа 1, 3 типа (%) в структуре населения, обследованного на возбудителей ОРВИ с 1 по 40 неделю в 2019, 2021 и 2022 гг.

Динамика изменения доли аденовируса в период пандемии новой коронавирусной инфекции также претерпела некоторые изменения. Если до пандемии (2019 г.) прослеживалась четкая волнообразность в частоте его регистрации – пики долей приходились на 2 (январь), 7 (февраль), 14-17 недели (апрель) и 28 неделю (июль), то в 2021 и 2022 гг. аналогичных 2019 году изменений проследить не удалось. В 2021 г. на протяжении первых 18 недель (04.01 – 09.05) отмечался довольно высокий удельный вес аденовируса с максимумом, зафиксированным на 2 неделе года (11.01-17.01) – 12,2%. После этого в 2021 году доля аденовируса не превышала 9-10%, а в 37 и 38 неделю (6.09-19.09.) вновь зафиксировано увеличение частоты выявления вируса до 10,9% и 12,2% соответственно. В первые 10 недель 2022 года динамика выявления аденовируса была схожей с 2021 г, при этом пиковое значение доли вируса выявлено на 10 неделе (07.03-13.03.), после чего произошел резкий спад частоты его регистрации, с показателями ниже уровней 2021 г. (рис. 11).

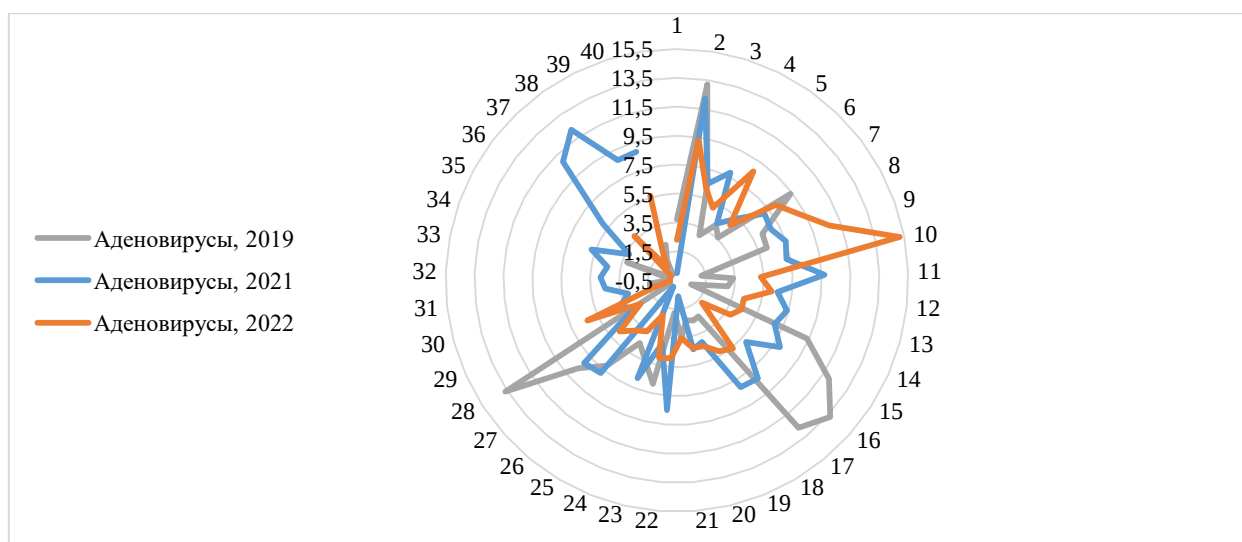


Рис. 11. Сравнительная характеристика доли аденовируса (%) в структуре населения, обследованного на возбудителей ОРВИ с 1 по 40 неделю 2019, 2021 и 2022 гг.

Еще одним возбудителем, который вносил определенный вклад в этиологическую структуру возбудителей ОРВИ, был РС-вирус. В 2019 и 2020 гг. частота его выявления оказалась незначительной – не более 7% в 2019 г. и немногим более 5% в 2021 г. В 2022 г. в период с 21 по 25 неделю (23.05 – 19.06) зафиксирован подъем доли РС-вируса, с пиком на 24 неделе (13.06. – 19.05.) равным 21,1%, после чего его удельный вес снизился, оставаясь практически стабильным с 31 по 39 неделю (на уровне 5-7%) и превосходящим аналогичные значения 2021 и 2019 гг. (рис. 12).

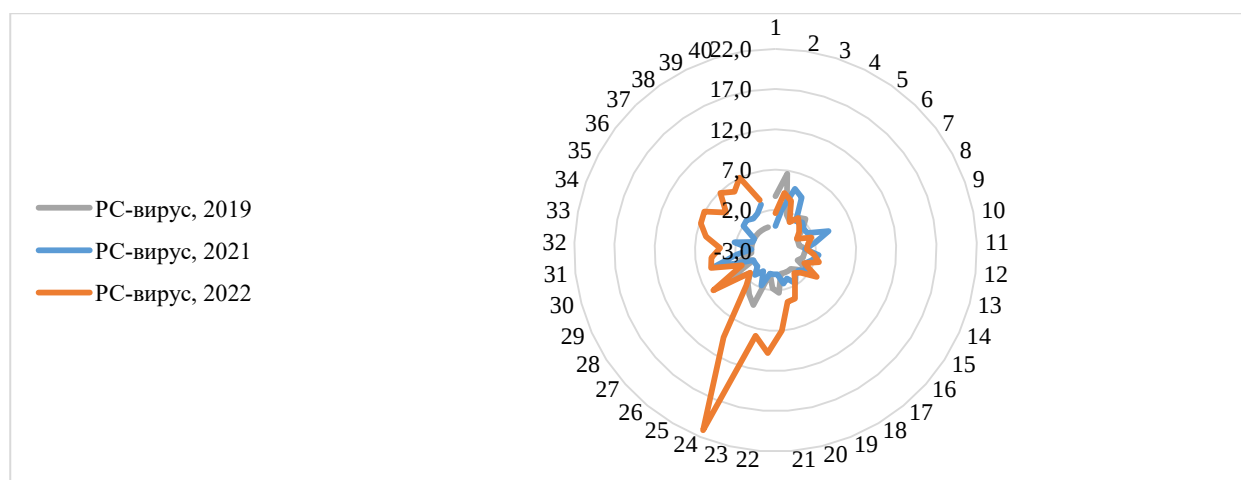


Рис. 12. Сравнительная характеристика доли РС-вируса (%) в структуре населения, обследованного на возбудителей ОРВИ с 1 по 40 неделю 2019, 2021 и 2022 гг.

Анализ вклада группы, включающей другие респираторные вирусы (сезонные коронавирусы, метапневмовирусы, риновирус и бокавирусы), показал увеличение их значимости в 2021 и 2022 гг. по сравнению с допандемийным периодом, в который их удельный вес в этиологической структуре ОРВИ изредка достигал 2,4%. В 2021 г. распространенность данной группы вирусов в первые 13 недель (04.01. – 04.04) года была значительной и на пике (в 7 неделю) превышала 20%. В 2022 г. рост удельного веса данной группы вирусов начался позднее, чем в 2021 г., то есть с 12 недели (с 21.03.), после чего их доля в 2022 году оставалась относительно высокой с максимальными значениями, зарегистрированными на 25 (20.06 – 26.06.) и 38 неделе (19.09-25.09), составившими 12% и 13,1% соответственно (рис. 13).

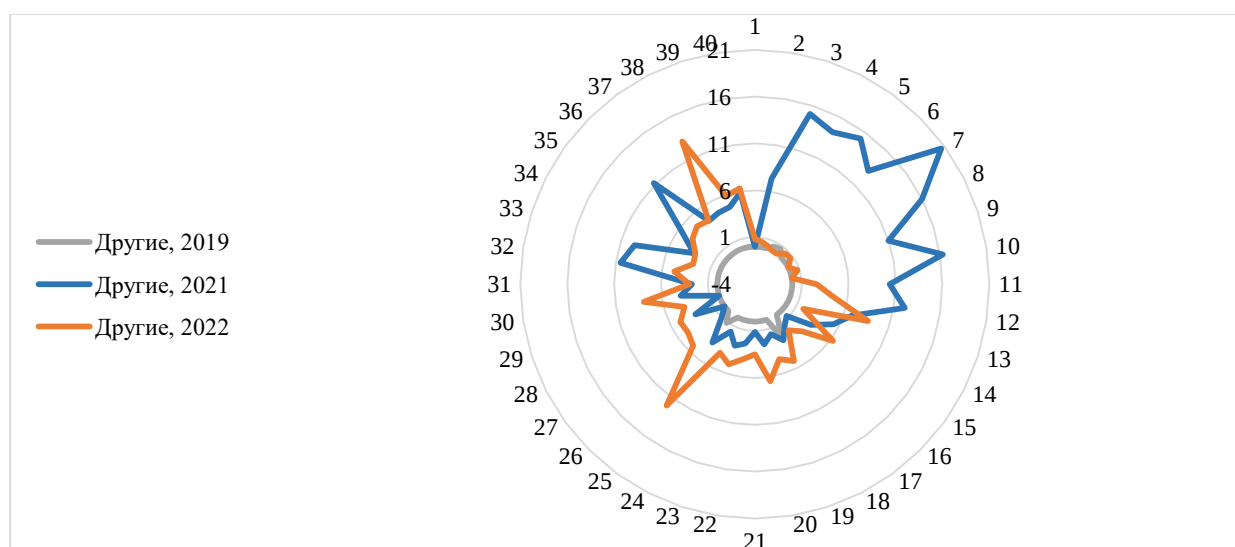


Рис. 13. Сравнительная характеристика доли других респираторных вирусов (%) в структуре населения, обследованного на возбудителей ОРВИ с 1 по 40 неделю 2019, 2021 и 2022 гг.

Таким образом, в 2021 и 2022 гг., по сравнению с 2019 г., в этиологии ОРВИ (за исключением вируса SARS-CoV-2) среди населения Республики Саха (Якутия) отмечено увеличение роли группы возбудителей ОРВИ, суммарно включающей сезонные коронавирусы, метапневмовирусы и бокавирусы. Кроме того, выявлено превалирование вирусов парагриппа 1,3 в структуре респираторных возбудителей ОРВИ, а также разнонаправленная динамика изменений показателей частоты их обнаружения в течение 2019, 2021 и 2022 гг. Несколько меньшим, чем вирусы парагриппа 1,3 типов, оказался вклад в этиологию ОРВИ адено- и РС-вирусов, причем тождественной внутригодовой динамики в долях выявления адено- и РС-вирусов за 2019, 2021, 2022 гг. не установлено. При этом обращает на себя внимание факт роста значимости РС-вирусов в этиологии ОРВИ в 2022 году, особенно с 21 по 25 неделю, то есть в период относительного благополучия в отношении респираторных инфекций. Следует отметить, что, за исключением вируса гриппа H3N2, корреляционный анализ не позволил

установить связи частоты выявления вирусов, изученных в ходе анализа, с заболеваемостью ОРВИ. При этом статистически достоверно показано, что именно вирус гриппа H3N2 смог внести определенный вклад в эпидемический процесс ОРВИ в Республике Саха (Якутия) на протяжении первых четырех месяцев 2022 г.

Заключение.

В динамике заболеваемости ОРВИ в Республике Саха (Якутия) в первые 40 недель 2022 года уставлено два периода выраженного неблагополучия: первый, более мощный подъем заболеваемости зарегистрирован в зимне-весенний период и продолжался 12 недель (с 03.01. по 27.03.2022 г.). Второй, менее интенсивный, но более продолжительный подъем заболеваемости захватил нехарактерный для ОРВИ летний сезон (с 27.06.), а также осенний период и длился вплоть до конца времени наблюдения – 40 недели 2022 г. (03.10-09.10.). Помимо превышения эпидемических порогов, дополнительным признаком неблагополучия в оба периода роста заболеваемости ОРВИ явились и достаточно существенные темпы её прироста по сравнению с уровнем предыдущей недели.

В разрезе возрастных групп населения Республики Саха (Якутия) отмечена наибольшая тождественность динамики заболеваемости ОРВИ среди совокупного населения и в группе лиц в возрасте 15 лет и старше, интенсивные показатели в которой не превышали среднее по региону значение. Обращает на себя внимание факт более высоких, по сравнению с совокупным населением, уровней заболеваемости среди детей 0-2 лет, 3-6 лет и 7-14 лет (указанных в порядке убывания показателей). Более того, и в период относительного благополучия заболеваемости ОРВИ в целом по региону на 16 неделе (с 18 по 24 апреля) зафиксирован подъем заболеваемости во всех перечисленных группах детей. Следовательно, эпидемическое неблагополучие по заболеваемости ОРВИ, регистрируемое в Республике Саха (Якутия), в значительной степени обусловлено вкладом детей всех возрастных групп.

При анализе возможного влияния на заболеваемость ОРВИ других факторов в Республике Саха (Якутия) выявлена статистически подтвержденная взаимосвязь между заболеваемостью ОРВИ и COVID-19, а также между ОРВИ и внебольничными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2. Рост заболеваемости ОРВИ в первый и второй периоды подъема отмечен на фоне смены циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2.

На основе анализа данных лабораторных исследований, на протяжении первых 16 недель 2022 г. (с 03 января по 24 апреля) удалось установить статистически значимый вклад в заболеваемость ОРВИ только для вируса гриппа H3N2, т.е. на фоне его циркуляции среди населения. С 17 по 40 неделю (с 25.04. по 09.10.), когда вирусы гриппа исчезли из циркуляции в популяции, установить достоверную связь между заболеваемостью ОРВИ и другими циркулирующими в популяции возбудителями респираторных инфекций не представилось возможным. Данный факт мог быть связан с недостаточным числом проб биологического материала, исследуемых еженедельно на наличие респираторных вирусов (за исключением вируса SARS-CoV-2). Так, в период текущего подъема заболеваемости ОРВИ (с 27 июня по 09.10.) в среднем в неделю на другие респираторные вирусы исследовались 124 пробы при числе заболевших в неделю, составивших в среднем 7005 человек. Следовательно, за последние 15 недель наблюдения 2022 г. охват заболевших ОРВИ лиц тестированием на другие респираторные вирусы составлял в регионе всего 1,8%.

Выводы

В ходе анализа установлен значительный вклад в общую заболеваемость ОРВИ детского контингента Республики Саха (Якутия), выявлена взаимосвязь подъемов её уровней с ростом заболеваемости новой коронавирусной инфекции и пневмониями, обусловленными вирусом SARS-CoV-2, при отсутствии выраженного вклада других респираторных вирусов (за исключением гриппа H3N2) на динамику показателей ОРВИ.

Немаловажным фактором, влияющим на высокие уровни заболеваемости ОРВИ, стал вероятный двойной учет по ОРВИ и COVID-19. То есть, один и тот же заболевший мог быть первоначально включен в мониторинг острых респираторно-вирусных инфекций, а после лабораторного подтверждения передан путём подачи экстренного извещения с другим инфекционным заболеванием, в частности COVID-19 или внебольничной пневмонией.

Учитывая вышеизложенное и объясняя нетипичный для ОРВИ рост уровня заболеваемости в наиболее теплое время года, можно допустить, что существенный вклад в высокий уровень заболеваемости ОРВИ в анализируемый период 2022 года внесла не в полной мере или не всегда диагностируемая заболеваемость COVID-19, обусловленная возбудителями геновариантов Омикрон, особенностями которых являются более легкое клиническое течение и широкое вовлечение в эпидемический процесс детского населения.

Однако с учетом стабильно высокого уровня тестирования на COVID-19, наблюдаемого в Республике Саха (Якутия) и подтверждаемого постоянным включением данного субъекта в список пятнадцати субъектов Российской Федерации по количеству проведенных исследований на новую коронавирусную инфекцию, можно предположить, что в настоящее время эпидемические пороги за-

болеваемости гриппом и ОРВИ занижены и их следует пересмотреть, охватив анализом показатели ОРВИ период не менее, чем последние пять лет наблюдения.

Литература

1. Антонец Д.В., Старчевская М.Е., Колосова Н.П., Суслопаров И.М., Даниленко А.В., Боднев С.А., Швалов А.Н., Трегубчик Т.В., Рыжиков А.Б., Пьянков О.В., Максютов Р.А. Предварительный анализ генетической изменчивости изолятов вируса SARS-CoV-2, относящихся к варианту Омикрон, циркулирующих на территории Российской Федерации // COVID-19-PREPRINTS.MICROBE.RU. – 2022. – doi.org/10.21055/preprints-3112049.
2. Белов А.Б., Куликов П.В. Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки» // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С.109-120. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>
3. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатъева А.В., и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 16-26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>
4. Карпова Л.С., Волик К.М., Смородинцева Е.А., Столярова Т.П., Поповцева Н.М., Столяров К.А. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014-2016 годах // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, №6 – С. 35-47. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-35-47>
5. Кириллина К. С. Современные тенденции изменения климата республики Саха (Якутия) // Ученые записки Российского государственного гидрометеорологического университета. – 2013. – №. 30. – С. 69-77.
6. Киселева И.В., Ксенафонтов. А.Д. Рино- и РС-вирусы в пандемию COVID-19 // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 4, № 12. – С. 624-638.
7. Кравченко Н.А., Казанова В.Б., Хакимова М.И., Гаврилова Т.А., Зайкова З.А., Ботвинкин А.Д. Динамика заболеваемости и этиологической структуры острых респираторных инфекций накануне и в первый год распространения COVID-19 в Иркутской области //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 50-62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-50-62>
8. Краснова Е.И., Карпович Г.С., Проворова В.В., Шестаков А.Е., Казакова Ю.В. Грипп в период пандемии COVID-19, эпидемиологическая характеристика, подходы к вакцинации // Лечащий Врач. – 2021. – № 4. – С. 50-56. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.98.48.009>
9. Семенов Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И., Ноздрачева А.В., и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. –Т. 21, № 4. – С. 4-15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
- 10.Хабарова А. В., Соцкая Я. А. Особенности гриппа в период пандемии COVID-19 // Экологические проблемы экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – С. 199-207.
11. Хунафина, Д. Х., Рахматуллина, Г. С., Асадуллина, О. А., Хасанова, Г. и др. Заболеваемость ОРВИ и гриппом за 2019 год по данным ГБУЗ РБ ИКБ № 4 //Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии. – 2020. – С. 155-163.
12. Ortiz-Prado E., Simbaña-Rivera K., Gomez-Barreno L., Rubio-Neira M., et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review // Diagnostic microbiology and infectious disease. – 2020. – Vol. 98, №. 1. – P. 115094.
13. Willet B.J., Grove J., MacLean O.A., Wilkie C., et al. The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism // medRxiv. –2022. DOI: 10.1101/2022.01/03.21268111.

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; email: adm@hniiem.ru

УДК: 582.288:616.24-002(571.620)"2020/2022"

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИБОВ Р. CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (май 2020 – июнь 2022 г.)

О.Н. Огиенко, А.П. Бондаренко, О.Е. Троценко, А.О. Голубева

Федеральное бюджетное учреждение науки "Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Хабаровск, Россия

В период пандемии новой коронавирусной инфекции внимание ученых всего мира приковано к проблеме широкого распространения патогенных и условно-патогенных грибов в патологии человека. Цель данной работы: установить видовой состав, уровни выделения и устойчивость к антимикотическим препаратам грибов рода *Candida*, выделенных от больных пневмонией в период пандемии новой коронавирусной инфекции. По материалам бактериологического исследования назофарингеальных мазков (561 проба) и мокроты (744 образца), собранных от 1305 лиц, больных пневмонией, госпитализированных в лечебные учреждения Хабаровского края (май 2020 – июнь 2022 гг.), изучены видовой состав, частота выделения грибов рода *Candida*, массивность обсеменения проб и чувствительность выделенных изолятов к антимикотическим препаратам. У 688 из 1305 пациентов (в 52,7% случаев) выделены 740 изолятов грибов 10 видов. Уровни выявления отдельных видов грибов составили для *C. albicans* – 41,4–31,0–24,0%, *C. glabrata* – 7,2–6,4–3,6%, *C. krusei* – 4,8–5,1–8,6%, *C. tropicalis* – 0,6–0,9–4,1%, *C. famata* – 2,0–1,5–0%, *C. dubliniensis* – 0,6–0,2–1,4%, соответственно в 2020-2021-2022 годах. Прочие виды грибов (*C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. spherica*) выявлены в 0,2–1,1–1,4% случаев, соответственно в 2020-2021-2022 годах. Определение чувствительности к амфотерицину В, вориконазолу, флуцитозину, флюконазолу, проведено у 146 изолятов грибов рода *Candida*. Штаммы *C. albicans*, *C. tropicalis* во все периоды наблюдений в основном были чувствительны к антимикотикам (90 - 100%). Изоляты *C. glabrata*, *C. krusei* характеризовались устойчивостью ко всем препаратам в 7,1 – 71,4% случаев. У грибов *C. famata* устойчивые к препаратам изоляты определялись в 7,7 - 15,4% случаев. Среди штаммов *C. lusitaniae*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* устойчивости к препаратам не выявлено.

Ключевые слова: пневмония, больные, назофарингеальные мазки, мокрота, дрожжеподобные грибы, видовой состав, уровни выделения, чувствительность к антимикотикам

CHARACTERISTICS OF CANDIDA SPP. FUNGI ISOLATED FROM PATIENTS WITH PNEUMONIA IN THE KHABAROVSK KRAI DURING THE PERIOD OF NEW CORONAVIRUS DISEASE PANDEMIC (MAY 2020 – JUNE 2022)

O.N. Ogienko, A.P. Bondarenko, O.E. Trotsenko, A.O. Golubeva

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

Scientists' attention during the new coronavirus disease pandemic is riveted to the role of pathogenic and opportunistic fungi prevalence in human pathology. Objective of the study was to establish species composition, levels of shedding and resistance to antimycotic drugs of *Candida* spp. isolated from patients with pneumonia during the pandemic of a new coronavirus infection. *Candida* spp. species composition, frequency of shedding, sample contamination severity and susceptibility to antimycotic drugs of isolated strains were evaluated based on bacteriological analysis of nasopharyngeal swabs (561 samples) and sputum (744 samples) collected from 1305 patients with pneumonia that were hospitalized in medical institutions of the Khabarovsk krai (May 2020 - June 2022). A total number of 740 isolates of 10 different fungi species were isolated in 688 out of 1305 patients (in 52.7% of cases). Detection levels of fungi species were as follows: 41.4 – 31.0 – 24.0% for *C. albi-*

cans, 7.2 – 6.4 – 3.6% for *C. glabrata*, and 4.8 – 5% for *C. krusei*. 1 – 8.6%, *C. tropicalis* – 0.6 – 0.9 – 4.1%, *C. famata* – 2.0 – 1.5 – 0%, *C. dubliniensis* – 0.6 – 0.2 – 1.4% in years 2020-2021-2022 respectively. Other types of fungi (*C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. spherica*) were detected in 0.2 – 1.1 – 1.4% of cases in years 2020-2021-2022 respectively. Evaluation of sensitivity to amphotericin B, voriconazole, flucytosine, fluconazole was carried out in 146 isolates of fungi of *Candida* spp. Strains of *C. albicans*, *C. tropicalis* during all periods of observation were mostly sensitive to antimycotics (90 – 100%). Isolates of *C. glabrata*, *C. krusei* were characterized by resistance to all drugs in 7.1 – 71.4% of cases. *C. famata* drug-resistant strains were revealed in 7.7 – 15.4% of cases. No drug resistant strains were detected among *C. lusitanae*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*.

Key words: pneumonia, patients, nasopharyngeal smears, sputum, yeast-like fungi, species composition, levels of shedding, drug susceptibility

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 зарегистрировано резкое увеличение количества внебольничных пневмоний, этиологически связанных с вирусами, бактериями, грибами и их ассоциациями. С начала пандемии была развернута сеть новых инфекционных стационаров, которые представляли собой особую экологическую нишу, где получали лечение пациенты с тяжелым течением инфекции COVID-19 и применялись инвазивные методы лечения. Недавние сообщения указывают на повышенный уровень грибковых коинфекций во время пандемии COVID-19. При резком снижении иммунного статуса организма на фоне вирусной патологии грибы колонизируют слизистые оболочки и различные органы человека [4, 13]. При повторном исследовании коронапозитивных пациентов, после их пребывания в стационаре, выявлена тенденция к увеличению количества и интенсивности проявления кандидозных поражений. Более того, зарегистрирована смена видов *Candida*, что влечёт за собой изменение их чувствительности к противогрибковым препаратам [3].

Возросший интерес ученых всего мира к инфицированию различных органов и тканей организма человека патогенными и условно-патогенными грибами стимулирует изучение микробиологических свойств грибов, реакций макроорганизма на грибковую инвазию, создание новых методов диагностики микозов, а также усовершенствования схем и форм применения имеющихся и поиск новых антимикотических лекарственных препаратов.

Микробиом дыхательной системы характеризуется присутствием бактерий, грибов и вирусов, которые представлены в большом разнообразии. Но в настоящее время он менее изучен по сравнению с микробными пейзажами других биотопов организма [7]. Наиболее частыми представителями микробиоты дыхательных путей при пневмониях являются грибы рода *Candida*.

На основании морфологических признаков грибы подразделяют на дрожжевые, дрожжеподобные и плесневые. Грибы рода *Candida* относятся к дрожжеподобным грибам и являются условно-патогенными широко распространенными микроорганизмами. Имеют в своем арсенале широкий спектр факторов патогенности и фенотипическую нестабильность, которая проявляется в изменении морфологии, сродстве к определенным тканям и экспрессии антигенов клетки, что способствует адаптации микроорганизма к условиям организма хозяина, а также к изменяющейся среде на фоне применения лекарственных препаратов [11]. С первых минут жизни колонизируют новорожденных и в дальнейшем при определенных условиях могут служить причиной инфекционных процессов в организме. В норме у человека грибы могут присутствовать на слизистой полости рта у взрослых лиц (30 – 45%) и новорожденных (до 90%). У 30 – 40% населения дрожжеподобные грибы выявлены на кожных покровах, а у 25 – 30% - в желудочно-кишечном тракте [2].

По классификации Крегера (1952 г.) род *Candida* относится к семейству *Cryptococcaceae*, которое включает множество родов, но патогенные виды встречаются только среди родов *Candida*, *Geotrichum*, *Cryptococcus*. В свою очередь, род *Candida* включает более 190 видов грибов. Причиной инвазивных инфекций становятся не более 20 из них. Инвазивные инфекции, этиологически связанные с грибами, достаточно часто встречаются в патологии. Они трудны в диагностике и являются причиной высокой заболеваемости и смертности. Подробно описано распространение кандидоза у пациентов различных стационаров, и чаще всего в отделениях реанимации и интенсивной терапии [12]. Основным этиологическим фактором в развитии заболевания выступают *Candida albicans*, но в последние десятилетия все чаще встречаются non-*albicans* виды: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и др. При этом *C. albicans* обнаруживаются в 15 – 60% всех случаев кандидоза, *C. parapsilosis* – в 5 – 40% случаев, *C. glabrata* – в 5 – 25%, *C. tropicalis* – в 5 – 15% случаев, *C. krusei* – в 3 – 7% случаев [1]. Кандидоз, вызванный non-*albicans* видами, считается осложненным.

Дрожжеподобные и плесневые грибы входят в число десяти наиболее часто выявляемых патогенов в клиниках, а в отделениях интенсивной терапии они занимают пятое место, составляя 17,1%. Примерно 7% лихорадок неясного генеза в стационарах обусловлены грибами, в онкогематологии частота микозов достигает 50%. Наиболее часто поражение грибами регистрируют у больных гемобластомами, у пациентов с обширными ожогами, переломами, при операциях на сердце, при

трансплантации органов. Заболевания характеризуются высокой летальностью (от 40% до 83%). Важную роль в патогенезе грибковой инфекции играет способность грибов образовывать биопленки – на катетерах, вводимых больным, на зубных акриловых протезах и имплантатах. Грибы рода *Candida* выявляются у таких больных наиболее часто. Выделяют следующие формы кандидозов: поверхностный (вызывающий поражение кожи и слизистых), инвазивный (включающий кандидемию), диссеминированный острый и хронический кандидоз органов [6].

Несмотря на высокую частоту заболеваний кандидозом и фундаментальные исследования, выполненные по этой проблеме, механизмы, обуславливающие кандидоносительство, до сих пор остаются нераскрытыми. Клиницисты испытывают трудности в отношении трактовки результатов лабораторного обнаружения грибов на слизистой ротовой полости у лиц без видимых специфических проявлений болезни, а также дальнейшей терапевтической тактики в таких случаях.

Факторы, способствующие активации условно-патогенных грибов рода *Candida*, можно разделить на 3 группы:

1. Факторы внешней среды (экзогенные), способствующие проникновению грибов в организм и действующие отрицательно на человека, снижая его реактивность.
2. Эндогенные факторы, вызывающие снижение сопротивляемости вследствие длительных болезней и нарушений функций самого организма.
3. Свойства грибов – возбудителей, обеспечивающие их патогенность.

По наличию факторов патогенности *C. albicans* превосходит все прочие виды *Candida* (изменчивость, рецепторы адгезии, наличие литических ферментов (протеиназы)).

В последнее время среди факторов патогенности выделяют устойчивость к противогрибковым средствам: способность к их ускоренному выведению, изменению или амплификации внутриклеточной мишени.

В литературе описано несколько механизмов резистентности грибов к антимикотикам. Сведения о состоянии резистентности у грибов носят разрозненный характер, что связано с недостаточной стандартизацией методов определения их чувствительности к противогрибковым препаратам. Разработка стандартизованных методик и критериев оценки чувствительности грибов к антимикотикам является стратегически важной процедурой для инфекционного контроля грибковых инфекций [1, 10, 11]. Важным аспектом является низкая эффективность использования противогрибковых препаратов в виде монотерапии [5]. Показана принципиальная возможность применения комбинированной терапии (препараты амфотерицин В и мирамистин (антисептик)) [8]. Необходим научный поиск новых комплексных методов антигрибковой терапии.

Таким образом, точная идентификация грибов является важной составляющей диагностики инфекционных заболеваний и определяет стратегию лечения больных [14]. Сегодня для установления точной видовой принадлежности грибов, помимо традиционных культуральных и биохимических методов, находят применение современные методы, такие как ПЦР-анализ, MALDI-TOF MS, полногеномное секвенирование. При сравнительном изучении информативности трёх методов идентификации грибов (секвенирование ДНК, MALDI-TOF MS и хромогенные среды) установлено, что секвенирование является наиболее эффективным методом идентификации, за которым следует метод масс-спектрометрии [15].

Вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы грибковой инфекции, в частности, сопровождающей пневмонии на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции.

Цель исследования: установить видовой состав грибов, уровни выделения от больных, оценить резистентность к антимикотическим препаратам дрожжеподобных грибов, выделенных из различных клинических образцов при пневмониях в период пандемии COVID-19 в Хабаровском крае (май 2020 – июнь 2022 г.).

Материалы и методы

Материалом для анализа стали респираторные образцы (744 пробы мокроты и 561 проба назофарингеальных мазков), выделенные от 1305 больных, госпитализированных в мае 2020 – июне 2022 г. в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) Хабаровского края с диагнозом «Пневмония».

Бактериологическое исследование на наличие дрожжеподобных грибов выполняли в соответствии с регламентирующими документами [9]. Для оценки видового и количественного состава всей бактериальной микрофлоры мокроты проводили количественное исследование и высевы из разведений 10^{-1} , 10^{-3} и 10^{-5} на комплект питательных сред (кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Эндо, среду Сабуро), позволяющих выявить основные патогены, включая грибы, с последующим подсчётом количества выросших колоний. Посев назофарингеальных мазков проводили тампоном на тот же комплект питательных сред.

Идентификацию чистых культур дрожжеподобных грибов проводили традиционными микробиологическими методами (окраска по Граму, учет морфологии колоний на среде Сабуро, посев на хромогенный агар для видовой дифференциации грибов *Candida* (HiCrome Candida Agar, HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия) и с использованием баканализатора Vitek 2 Compact 30.

Учет чувствительных и резистентных к антимикотическим препаратам (АМП) форм грибов выполняли с использованием баканализатора Vitek 2 Compact 30 согласно требованиям EUCAST 12.0.

Изоляты грибов разных видов, выделенные в мае 2020 – июне 2022 г., сохраняли на 0,6% полужидком агаре под слоем вазелинового масла.

Всего исследовано 740 изолятов грибов рода *Candida* от 1305 пациентов. Тестирование чувствительности к АМП было проведено у 146 штаммов.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью сайта <https://medstatistic.ru/>. Анализ результатов проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки (критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йейтса, и точный критерий Фишера). Для получения данных рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ данных за трехлетний период микробиологического мониторинга показал, что при обследовании 1305 больных пневмонией из разных клинических проб (мокрота, назофарингеальные мазки) у 688 лиц были выделены 740 изолятов 10 видов грибов рода *Candida*. У части пациентов одновременно были выделены 2 – 3 вида грибов.

Выделены также единичные штаммы болезнетворных грибов других родов *Geotrichum* (1 штамм) и *Cryptococcus* (8 штаммов), не вошедшие в основной анализ.

Видовую принадлежность грибов определяли на хромогенном агаре, что позволило дифференцировать 4 основных вида грибов по цветности колоний: светло-зеленые – *C. albicans*, розовые – *C. glabrata*, синие – *C. tropicalis*, пурпурные – *C. krusei*. Уточняющую идентификацию осуществляли с использованием баканализатора Vitek 2 Compact 30. При этом определено 12 видов грибов.

Для сравнительной оценки методов определения видовой принадлежности грибов 154 изолята грибов рода были протестированы двумя методами: путем выращивания на хромогенном агаре (определение вида по цветности роста колоний) и с помощью баканализатора Vitek 2 Compact 30 (учет биохимической активности грибов на 46 субстратах) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ двух методов видовой идентификации грибов рода *Candida* (n=154)

Хромогенный агар		Баканализатор Vitek 2 Compact 30											
Виды грибов	Число штаммов	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. lusitanae</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. spherica</i>	<i>C. kefyr</i>	Прочие *	
<i>C. albicans</i>	100	79 79% [70,5-86,4]	-	-	-	12 12% [6,4-19,1]	4	1	-	-	-	4	
<i>C. glabrata</i>	25	1	16 64% [44,6-81,3]	3	1	-	-	-	1	1	-	2	
<i>C. krusei</i>	20	-	-	12 60% [38,3-79,8]	1	-	-	1	1	-	2	3	
<i>C. tropicalis</i>	9	-	-		8 88,9% [61,8-100,0]	1	-	-	-	-	-	-	
Всего:	154	80	16	15	10	13	4	2	2	1	2	9	

Примечание: n- количество исследованных штаммов;

* - прочие – род *Cryptococcus*, род *Geotrichum*;

В квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Первоначально 154 штамма были протестированы на хромогенном агаре. По результатам этого теста штаммы были разделены на 4 вида: 100 штаммов – *C. albicans*, 25 – *C. glabrata*, 20 – *C. krusei*, 9 – *C. tropicalis*.

По испытаниям тех же штаммов на баканализаторе Vitek 2 Compact 30 установлено, что для *C. albicans* совпадение с первоначальной меткой отмечено для 79 штаммов – 79% (95% ДИ: 70,5-86,4%) случаев. Оставшийся 21 штамм получил новое видовое обозначение: *C. famata*, *C. dubliniensis*, *C. lusitanae* и штаммы, не относящиеся к роду *Candida* (*Cryptococcus laurentii*, *Geotrichum klebahnii*).

Из 25 штаммов *C. glabrata* совпадение было получено в 16 случаях, что составило 64% (95% ДИ: 44,6-81,3%). Новые наименования получили 9 штаммов: *C. krusei*, *C. famata*, *C. parapsilosis*, *C. spherica* и *Cryptococcus laurentii*.

При испытании 20 штаммов *C. krusei* совпадения получены для 12 штаммов – 60% (95% ДИ: 38,3-79,8%) случаев, дополнительно выявлены *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*.

Из 9 штаммов *C. tropicalis* подтверждение получено для 8 – 89% (95% ДИ: 61,8-100,0%).

Таким образом, применение хромогенного агара не обеспечивает надежную видовую идентификацию, а современные методы исследования представляют новые возможности для диагностики и мониторинга грибковой флоры.

Выявляемость грибов рода *Candida*

Результаты бактериологического исследования на грибковую флору назофарингеальных мазков (561 проба) и мокроты (744 пробы), полученных от 1305 пациентов, приведены в таблице 2.

По суммарным данным грибы рода *Candida* выявлены у 688 человек из 1305 обследованных больных – 52,7% (95% ДИ: 49,0-56,5%), случаев. Установлена неравномерность этого показателя при анализе частоты выявления в каждый год: 56,2 – 42,8 – 68,8%, соответственно в 2020 – 2021 – 2022 гг., что может быть связано с различиями в контингенте обследуемых больных. Так, в 2022 г. основным контингентом больных были пациенты РАО одного из ЛПУ города. Нельзя также исключить, что увеличение выявления в 2022 г. грибов, возможно, связано с изменением в 2022 г. подхода к начальному этапу выделения грибов: просмотр чашек первичных посевов проводился нами не только на вторые сутки роста, но и на 3 – 4 дни. В более поздние сроки выявлялись колонии разных размеров и колонии, отличающиеся по другим морфологическим признакам (поверхности колоний, наличие пигмента). Такие колонии рассматривались на возможную принадлежность к разным видам. Эти изоляты отправлялись на уточняющую идентификацию с помощью баканализатора Vitek 2 Compact 30.

С другой стороны, показатель частоты высевания может быть зависим от клинического образца, взятого в исследование.

Таблица 2

Сравнительный анализ выявляемости грибов рода *Candida* с учетом выделения из различных клинических образцов от больных пневмонией (2020 - 2022 гг., n=1305)

Наименование вида	2020 г.						2021 г.						2022 г.						Всего:					
	мазок n=104		мокрота n=435		Всего: n=539		мазок n=313		мокрота n=232		Всего: n=545		мазок n=144		мокрота n=77		Всего: n=221		мазок n=561		мокрота n=744		Всего: N=1305	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	31	29,8	192	44,1	223	41,4	62	19,8	107	46,1	169	31,0	53	36,8	38	49,4	53	24,0	146	26,0	337	45,3	483	37,0
	[21,4-38,9]		[37,1-51,2]		[34,9-47,8]		[9,9-29,7]		[36,7-55,6]		[24,0-38,0]		[23,8-49,8]		[33,5-65,2]		[12,5-35,5]		[18,9-33,1]		[40,0-50,6]		[32,7-41,3]	
<i>C. glabrata</i>	9	8,7	30	6,9	39	7,2	13	4,2	22	9,5	35	6,4	8	5,6	13	16,9	8	3,6	30	5,3	65	8,7	95	7,3
	[4,1-14,8]		[4,7-9,5]		[5,2-9,5]		[2,3-6,7]		[6,1-13,6]		[4,5-8,6]		[2,5-9,9]		[9,4-26,0]		[1,6-6,5]		[3,6-7,3]		[1,9-15,5]		[2,1-12,5]	
<i>C. krusei</i>	6	5,8	20	4,6	26	4,8	9	2,9	19	8,2	28	5,1	19	13,2	32	41,6	19	8,6	34	6,1	71	9,5	105	8,0
	[2,1-11,1]		[2,8-6,8]		[3,2-6,8]		[1,3-5,0]		[5,0-12,1]		[3,4-7,1]		[8,2-19,2]		[30,9-52,7]		[5,3-12,6]		[4,3-8,2]		[2,7-16,4]		[2,8-13,2]	
<i>C. tropicalis</i>	0		3	0,7	3	0,6	2	0,6	3	1,3	5	0,9	9	6,3	4	5,2	9	4,1	11	2,0	10	1,3	21	1,6
			[0,1-1,7]		[0,1-1,4]		[0,0-1,8]		[0,2-3,2]		[0,3-1,9]		[2,9-10,8]		[1,4-11,2]		[1,9-7,1]		[1,0-3,3]		[0,6-2,2]		[1,0-2,4]	
<i>C. famata</i>	3	2,9	8	1,8	11	2,0	4	1,3	4	1,7	8	1,5	0		0		0		7	1,2	12	1,6	19	1,5
	[0,6-7,0]		[0,8-3,3]		[1,0-3,4]		[0,3-2,9]		[0,4-3,8]		[0,7-2,7]								[0,5-2,3]		[0,8-2,6]		[0,9-2,2]	
<i>C. dubliniensis</i>	1	1,0	2	0,5	3	0,6	0		1	0,4	1	0,2	3	2,1	0		3	1,4	4	0,7	3	0,4	7	0,5
	[0,0-3,8]		[0,1-1,4]		[0,1-3,4]				[0,0-1,6]		[0,0-0,8]		[0,4-5,1]				[0,3-3,4]		[0,2-1,6]		[0,1-1,0]		[0,2-1,0]	
<i>C. lusitaniae</i>	0		1	0,2	1	0,2	0		2	0,9	2	0,4	1	0,7	0		1	0,5	1	0,2	3	0,4	4	0,3
			[0,0-0,8]		[0,0-0,8]				[0,0-2,5]		[0,0-1,1]		[0,0-2,7]				[0,0-1,9]		[0,0-0,7]		[0,1-1,0]		[0,1-0,7]	
<i>C. parapsilosis</i>	0		0		0		1	0,3	0		1	0,2	1	0,7	0		1	0,5	2	0,4	0		2	0,2
							[0,0-1,2]				[0,0-0,8]		[0,0-2,7]				[0,0-1,9]		[0,0-1,1]				[0,0-0,5]	
<i>C. kefyr</i>	0		0		0		0		2	0,9	2	0,4	1	0,7	0		1	0,5	1	0,2	2	0,3	3	0,2
									[0,0-2,5]		[0,0-1,1]		[0,0-2,7]				[0,0-1,9]		[0,0-0,7]		[0,0-0,8]		[0,0-0,5]	
<i>C. spherica</i>	0		0		0		1	0,3	0		1	0,2	0		0		0		1	0,2	0		1	0,1
							[0,0-1,2]				[0,0-0,8]								[0,0-0,7]				[0,0-0,3]	
Всего изолятов:	50		256		306		92		160		252		95		87		18		23		503		74	
																	2		7				0	
Всего больных с возбудителем:	50	48,1	253	58,2	303	56,2	91	29,1	142	61,2	233	42,8	88	61,1	64	83,1	152	68,8	229	40,8	459	61,7	688	52,7
	[34,2-61,9]		[52,1-64,2]		[50,6-61,8]		[19,7-38,4]		[53,2-69,2]		[36,4-49,1]		[50,9-71,3]		[73,9-92,3]		[61,4-76,1]		[34,5-47,2]		[57,2-66,1]		[49,0-56,5]	
Без грибов	54		182		236		222		90		312		56		13		69		332		285		617	

Примечание: n- количество исследованных проб; в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Так, низкий показатель выявления грибов в 2021 г. – 42,8% (95% ДИ: 36,4-49,1%) случаев – связан со значительной долей назофарингальных мазков в числе клинических проб (313 из 545 респираторных проб – 57,4% (95% ДИ: 52,0-62,9%) случаев) и возможными методическими нарушениями при заборе проб. Как известно, правила забора мазка предполагают глубокое введение тампона с тщательным забором из носоглотки. При поверхностном заборе мазка следует ожидать снижение эффективности высева патогена.

Анализ частоты высеваемости в зависимости от вида клинического образца подтверждает это предположение. Так, показатели высеваемости из мазков (48,1-29,1-61,1%) в каждый из трех лет наблюдения были ниже, чем из мокроты (58,2-61,2-83,1%), соответственно в 2020-2021-2022 гг.

C. albicans высевалась как в монокультуре – 48,3% (95% ДИ: 41,9-54,8%) случаев, так и в ассоциациях – 51,7% (95% ДИ: 45,5-57,8%) случаев. Другие представители грибов также приблизительно одинаково обнаруживались в моно- и миксткультурах ($p \geq 0,05$).

Таблица 3 дает представление о выделении разных видов грибов с учетом титров выявления из 744 пробы мокроты в 2020 – 2022 гг.

Таблица 3

Уровень выявления различных видов грибов рода *Candida* в мокроте больных пневмонией с учетом титра возбудителя (май 2020 – июнь 2022 г., $n=744$)

№ п/п	Виды грибов рода Candida	Разведения мокроты				Уровни выявления (N=744)	
		10 ¹ - 10 ³		10 ⁴ - 10 ⁷			
		абс.	%	абс.	%	Число выделенных изолятов	%
1	<i>C. albicans</i>	149	20,0 [13,6-26,5]	188	25,3 [19,1-31,5]	337	45,3 [40,0-50,6]
2	<i>C. glabrata</i>	20	2,7 [1,7-4,0]	45	6,0 [4,4-7,8]	65	8,7 [1,9-15,6]
3	<i>C. krusei</i>	24	3,2 [2,1-4,6]	47	6,3 [4,7-8,2]	71	9,5 [2,7-16,4]
4	<i>C. tropicalis</i>	-	-	10	1,3 [0,6-2,2]	10	1,3 [0,6-2,2]
5	<i>C. famata</i>	1	0,1 [0,0-0,5]	11	1,5 [0,8-2,5]	12	1,6 [0,8-2,6]
6	<i>C. dubliniensis</i>	-	-	3	0,4 [0,1-1,0]	3	0,4 [0,1-1,0]
7	<i>C. lusitaniae</i>	1	0,1 [0,0-0,5]	2	0,3 [0,0-0,8]	3	0,4 [0,1-1,0]
8	<i>C. kefyr</i>	-	-	2	0,3 [0,0-0,8]	2	0,3 [0,0-0,8]
Всего изолятов:		195	26,2	308	41,4	503	67,6

Примечание: n- количество исследованных проб;
в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Так, *C. albicans* выделяли с частотой 45,3% (95% ДИ: 40,0-50,6%) случаев (337 изолятов из 744 проб мокроты). В том числе в 25,3% (95% ДИ: 19,1-31,5%) случаев выявляли в высоких титрах – $10^4 - 10^7$ и в 20,0% (95% ДИ: 13,6-26,5%) случаев выявляли в титрах – $10^1 - 10^3$.

Редкие виды грибов выделялись в основном в высоких титрах.

В целом, каждый из видов грибов выявлен в диапазоне $10^4 - 10^7$ чаще, чем в диапазоне $10^1 - 10^3$. Эта информация важна для объективной оценки участия грибковой инфекции в этиологии пневмонии.

Видовая структура грибов

В таблице 4 представлена видовая структура грибов (740 изолятов), выделенных при обследовании 1305 больных в 2020 – 2022 гг.

Таблица 4

Структура изолятов грибов, выделенных из различных клинических образцов от больных пневмонией в период пандемии COVID-19 в Хабаровском крае
(май 2020 – июнь 2022 г., n=740)

Клиниче- ский об- разец	Всего выделе- но изо- лятов		В том числе виды грибов р. <i>Candida</i>									
	абс.	%	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. spherica</i>
Мокрота	503	100	337 67,0% [62,0- 72,0]	65 12,9% [4,8- 21,1]	71 14,1% [6,0- 22,2]	10 2,0% [1,0- 3,4]	12 2,4% [1,2- 3,9]	3 0,6% [0,1- 1,5]	3 0,6% [0,1- 1,5]	2 0,4% [0,0- 1,1]	-	-
Мазок	239	100	146 61,1% [53,2- 69,0]	30 12,6% [0,7- 24,4]	34 14,2% [2,5- 26,0]	11 4,6% [2,3- 7,6]	7 2,9% [1,2- 5,4]	4 1,7% [0,5- 3,7]	1 0,4% [0,0- 1,6]	3 1,3% [0,3- 3,1]	2 0,8% [0,1- 2,3]	1 0,4% [0,0- 1,6]
Всего изолятов:	740	100	483 65,3% [61,2- 69,6]	95 12,8% [6,1- 19,6]	105 14,2% [7,5- 20,9]	21 2,8% [1,7- 4,1]	19 2,6% [1,6- 3,9]	7 0,9% [0,3- 1,7]	4 0,5% [0,1- 1,1]	5 0,7% [0,2- 1,4]	2 0,3% [0,0- 0,8]	1 0,1% [0,0- 0,5]

Примечание: n- количество изолятов;
в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Среди представителей грибов рода *Candida* преобладающим видом по количеству изолированных культур являлся *Candida albicans* 483 штамма - 65,3% (95% ДИ: 61,2-69,6%), ($p < 0,05$), далее по частоте выделения следуют *C. glabrata* (95 штаммов) – 12,8% (95% ДИ: 6,1-19,6%) и *C. krusei* (105 штаммов) – 14,2% (95% ДИ: 7,5-20,9%), более редкие виды – *C. tropicalis* (21 штамм) 2,8% (95% ДИ: 1,7-4,1%) и *C. famata* (19 штаммов) – 2,6% (95% ДИ: 1,6-3,9%). Остальные представители встречались достаточно редко, в частности: *C. dubliniensis* (7 штаммов) – 0,9% (95% ДИ: 0,3-1,7%), *C. lusitaniae* (4 штамма) - 0,5% (95% ДИ: 0,1-1,1%), *C. kefyr* (3 штамма) – 0,7% (95% ДИ: 0,2-1,4%), *C. parapsilosis* (2 штамма) – 0,3% (95% ДИ: 0,0-0,8%), *C. spherica* (1 штамм) – 0,1% (95% ДИ: 0,0-0,5%).

Более наглядно видовая структура грибов рода *Candida* представлена на рисунке 1.

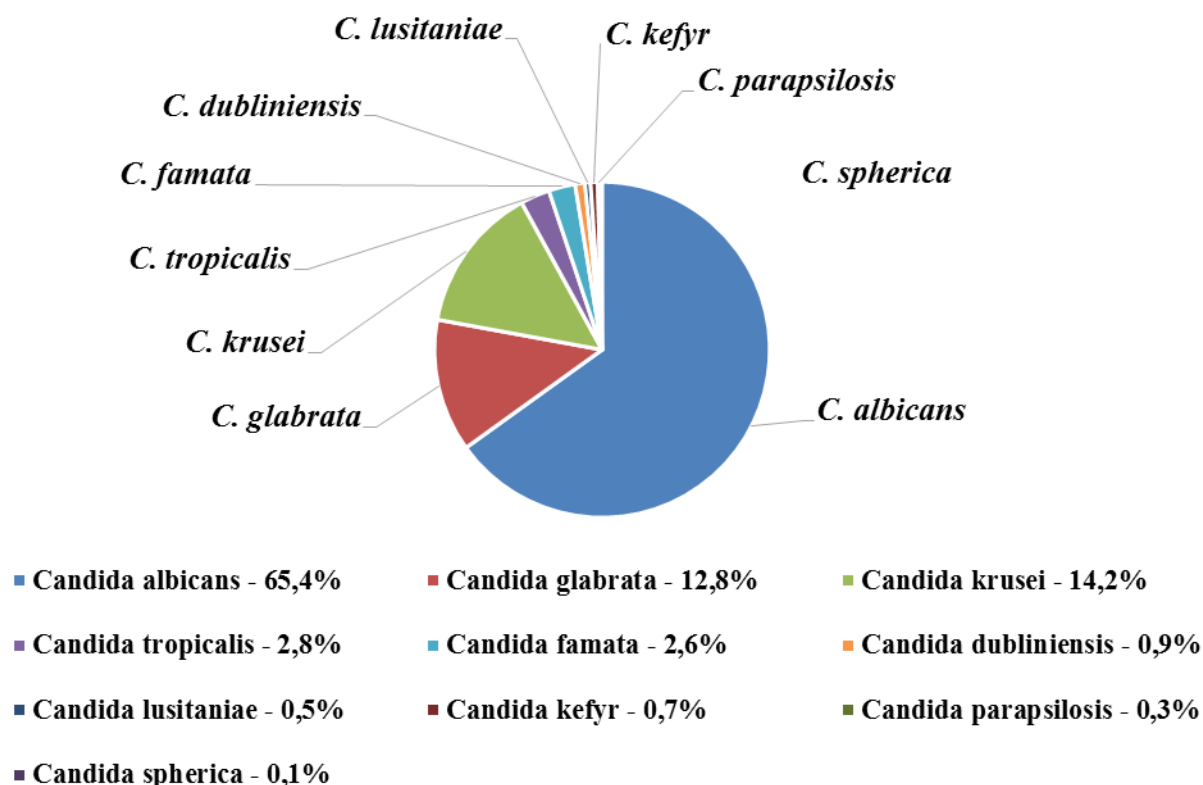


Рис.1 Структура изолятов грибов рода *Candida*, выделенных от больных пневмонией в мае 2020 – июне 2022 г. (n=740)

Чувствительность грибов рода *Candida* к АМП

Таблица 5 отражает результаты изучения чувствительности 146 штаммов разных видов к хорошо изученным АМП (амфотерицину В, флуцитозину, вориконазолу и флюконазолу).

Таблица 5

Характеристика грибов рода *Candida* по чувствительности к антимикотическим препаратам (n=146)

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Характеристика чувствительности	Амфотерицин В		Флуцитозин		Вориконазол		Флюконазол	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>C. albicans</i> n=75	S	72	96,0 [90,4-99,2]	72	96,0 [90,4-99,2]	71	94,7 [88,5-98,6]	73	97,3 [92,5-99,7]
	I	1	1,3 [0,0-5,1]	-	-	-	-	-	-
	R	2	2,7 [0,3-7,5]	3	4,0 [0,8-9,6]	4	5,3 [1,4-11,5]	2	2,7 [0,3-7,5]
<i>C. glabrata</i> n=20	S	18	90,0 [79,5-99,0]	13	65,0 [43,3-83,2]	17	85,0 [66,5-96,8]	12	60,0 [38,3-79,8]
	I	-	-	4	20,0 [5,9-39,8]	-	-	2	10,0 [1,0-26,5]
	R	2	10,0 [1,0-26,5]	3	15,0 [3,2-33,5]	3	15,0 [3,2-33,5]	6	30,0 [12,4-51,3]
<i>C. krusei</i> n=14	S	13	92,9 [74,3-100,0]	3	21,4 [4,7-45,7]	12	85,7 [63,4-98,4]	3	21,4 [4,7-45,7]
	I	-	-	1	11,1 [0,6-32,1]	-	-	1	11,1 [0,6-32,1]
	R	1	7,1 [0,0-25,7]	10	71,4 [45,9-91,1]	2	14,3 [1,6-36,6]	10	71,4 [45,9-91,1]

					91,1]				
<i>C. tropicalis</i> n=10	S	9	90,0 [65,1-100,0]	10	100,0	10	100,0	9	90,0 [65,1-100,0]
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	1	10,0 [0,0-34,9]	-	-	-	-	1	10,0 [0,0-34,9]
<i>C. famata</i> n=13	S	12	92,3 [72,4-100,0]	11	84,6 [60,9-98,3]	13	100,0	11	84,6 [60,9-98,3]
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	1	7,7 [0,0-27,6]	2	15,4 [1,7-39,1]	-	-	2	15,4 [1,7-39,1]
<i>C. dubliniensis</i> n=4	S	4	100,0	4	100,0	4	100,0	4	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. lusitaniae</i> n=4	S	4	100,0	3	75,0 [28,0-99,9]	4	100,0	4	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	1	25,0 [0,1-72,0]	-	-	-	-
<i>C. kefyr</i> n=3	S	3	100,0	3	100,0	3	100,0	3	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i> n=2	S	2	100,0	2	100,0	2	100,0	2	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. spherica</i> n=1	S	1	100,0	-	-	1	100,0	1	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	1	100,0	-	-	-	-

Примечание:

знак «S» (Sensitive) - микроб чувствителен к препарату при стандартном режиме дозирования;
 знак «I» (Intermedius) - микроб чувствителен к препарату при увеличенной экспозиции;
 знак «R» (Resistance) - микроб устойчив к препарату;
 в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Из таблицы 5 следует, что грибы вида *C. albicans* характеризует высокая чувствительность к антимикотикам – от 96,0% (95% ДИ: 90,4-99,2%) к амфотерицину В, флуцитозину до 97,3% (95% ДИ: 92,5-99,7%) к флюконазолу. Следует отметить, что среди чувствительных штаммов выявлен только один штамм с промежуточной чувствительностью по отношению к амфотерицину В - 1,3% (95% ДИ: 0,0-5,1%). Это важно учитывать, так как для таких штаммов лечебные дозы препарата увеличивают. Доля устойчивости к отдельным испытуемым препаратам составила от 2,7 % (95% ДИ: 0,3-7,5%) к амфотерицину В и флюконазолу до 4,0% (95% ДИ: 0,8-9,6%) к флуцитозину и до 5,3% (95% ДИ: 1,4-11,5%) к вориконазолу (таблица 5).

Изоляты *C. glabrata* характеризуются более выраженной устойчивостью ко всем препаратам – от 10,0 % (95% ДИ: 1,0-26,5%) к амфотерицину В и 15,0% (95% ДИ: 3,2-33,5%) к флуцитозину, вориконазолу до 30,0% (95% ДИ: 12,4-51,3%) к флюконазолу. Доля чувствительных штаммов составляет от 60% (95% ДИ: 38,3-79,8%) к флюконазолу до 90% (95% ДИ: 79,5-99,0%) к амфотерицину В. При этом также выявлена небольшая доля штаммов с промежуточной чувствительностью к препаратам – от 10% (95% ДИ: 1,0-26,5%) к флуконазолу до 20% (95% ДИ: 5,9-39,8%) к флуцитозину.

Изоляты *C. krusei* характеризуются еще более выраженной устойчивостью ко всем препаратам – от 7,1% (95% ДИ: 0,0-25,7%) к амфотерицину В до 71,4% (95% ДИ: 45,9-91,1%) к флуцитозину и флюконазолу. Доля чувствительных штаммов составляет от 21,4% (95% ДИ: 4,7-45,7%) к флуцитозину и флюконазолу до 92,9% (95% ДИ: 74,3-100,0%) к амфотерицину В. При этом также выявлены по 1 одному изоляту с промежуточной чувствительностью к препаратам флуцитозин и флюконазол – 11,4% (95% ДИ: 0,6-32,1%).

Изоляты *C. tropicalis* отличает менее выраженная устойчивость – 10% (95% ДИ: 0,0-34,9%) к амфотерицину В, флюконазолу. Доля чувствительных штаммов составляет от 90% (95% ДИ: 65,1-100,0%) к амфотерицину В, флюконазолу до 100% к флуцитозину, вориконазолу.

Изоляты *C. famata* имеют схожую характеристику: не ярко выраженная устойчивость к препаратам – от 7,7% (95% ДИ: 0,0-27,6%) к амфотерицину В до 15,4% (95% ДИ: 1,7-39,1%) к флуцитозину, флюконазолу. Доля чувствительных штаммов *C. famata* составляет от 84,6% (95% ДИ: 60,9-98,3%) к флуцитозину, флюконазолу до 100,0% к вориконазолу.

Штаммы *C. lusitaniae* (3 из 4-х штаммов) и *C. spherica* (1 штамм), представленные в наших исследованиях, оказались чувствительными к трем препаратам (к амфотерицину В, вориконазолу, флюконазолу), а 1 штамм *C. lusitaniae* – ко всем 6 (дополнительно использованы: каспофунгин и микафунгин). Следует при этом учесть, что один из представителей грибов *C. lusitaniae* и *C. spherica* проявил полную устойчивость к флуцитозину.

Среди представителей *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, представленных в наших исследованиях, устойчивых штаммов не выявлено.

Небольшая часть изолятов, относящихся к редким видам грибов рода *Candida* (14 изолятов 6 видов), была дополнительно протестирована на чувствительность к каспофунгину и микафунгину, представляющих новейшие противогрибковые средства и относящихся к классу эхинокандинов. Последние лицензированы для клинического применения по различным показаниям и обладают широким спектром активности против всех видов грибов *Candida*. Данные препараты вошли в обновленный спектр карт Vitek, предназначенных для определения чувствительности изолятов грибов рода *Candida* к АМП (табл. 6).

Такие редкие виды грибов, как *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr* и *C. parapsilosis*, подтвердили хорошую чувствительность к каспофунгину и микафунгину. Однако только 1 из 4 проверенных штаммов *C. krusei* был чувствителен к каспофунгину – 25,0% (95% ДИ: 0,1-72,0%), 1 – с промежуточной чувствительностью – 25,0% (95% ДИ: 0,1-72,0%) и 2 устойчивых штамма – 50,0% (95% ДИ: 8,5-91,5%). Устойчивым и к микафунгину оказался один из четырех изолятов *C. krusei*.

Таблица 6

**Характеристика грибов рода *Candida* по чувствительности к каспофунгину
микафунгину (n=14)**

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Характеристика чувствительности	Каспофунгин		Микафунгин	
		Абс.	%	Абс.	%
<i>C. krusei</i> n=4	S	1	25,0 [0,1-72,0]	3	75,0 [28,0-99,9]
	I	1	25,0 [0,1-72,0]	-	-
	R	2	50,0 [8,5-91,5]	1	25,0 [0,1-72,0]
<i>C. tropicalis</i> n=4	S	4	100,0	4	100,0
<i>C. dubliniensis</i> n=3	S	3	100,0	3	100,0
<i>C. lusitaniae</i> n=1	S	1	100,0	1	100,0
<i>C. kefyr</i> n=1	S	1	100,0	1	100,0
<i>C. parapsilosis</i> n=1	S	1	100,0	1	100,0

Примечание:

знак «S» (Sensitive) - микроб чувствителен к препарату при стандартном режиме дозирования;
знак «I» (Intermedius) - микроб чувствителен к препарату при увеличенной экспозиции;
знак «R» (Resistance) - микроб устойчив к препарату;
в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Представленные материалы по видовой характеристике штаммов грибов рода *Candida*, с учетом чувствительности к антимикотическим препаратам, могут быть использованы в лечебной практике в случаях, если есть показания к лечению.

Заключение

При исследовании различных клинических проб (мокрота, назофарингеальные мазки), полученных в 2020 – 2022 гг. от 1305 больных пневмонией, грибы выделены у 688 из них (52,7% случаев). При этом выделено 740 изолятов грибов, относящихся к 10 видам рода *Candida*. Превалирующим видом являлись грибы *C. albicans* (65,3% всех изолятов).

Уровни выявления грибов в разные годы составили для *C. albicans* – 41,4–31,0–24,0%, *C. glabrata* – 7,2–6,4–3,6%, *C. krusei* – 4,8–5,1–8,6%, *C. tropicalis* – 0,6–0,9–4,1%, *C. famata* – 2,0–1,5–0%, *C. dubliniensis* – 0,6–0,2–1,4%, соответственно 2020-2021-2022 годам. Группа прочих видов грибов (*C.*

lusitaniae, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. spherica*) выявлена в 0,2–1,1–1,4% случаев соответственно годам.

Штаммы *C. albicans*, *C. tropicalis* во все периоды наблюдения были, в основном (90 - 100%), чувствительными к давно используемым в практике антимикотическим средствам (амфотерицину В, флуцитозину, вориконазолу и флюконазолу). Изоляты *C. famata* отличались не ярко выраженной устойчивостью к препаратам (7,7 - 15,4%). Изоляты *C. glabrata*, *C. krusei* характеризовались более выраженной устойчивостью ко всем препаратам (2,7 - 71,4%). Более того, изоляты *C. krusei* оказались устойчивыми и к новейшему классу антимикотических препаратов (в 50,0% случаев к каспофунгину и в 25% случаев – к микафунгину). Среди единичных штаммов *C. lusitaniae*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, представленных в наших исследованиях, устойчивых к АМП штаммов не выявлено.

У части больных одновременно были выделены несколько видов грибов с различной чувствительностью к антимикотикам.

Показано, что различия в частоте выявления грибов в отдельные годы наблюдения могут быть зависимы от контингента обследованных больных, вида клинического образца, взятого в исследование, от возможных методических нарушений при заборе проб биологического материала, а также от выбора методического подхода к начальному этапу выделения грибов в бактериологической лаборатории.

Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность проведения видовой идентификации грибковой микрофлоры с обязательным определением их чувствительности ко всем доступным в практике здравоохранения АМП. Полученные лабораторные данные необходимо использовать в лечебной практике. Кроме того, отмечено, что важной составляющей для объективной оценки участия грибковой инфекции в этиологии пневмонии является информация о титрах выявления грибов. При коррекции лечебной дозы используемого антимикотика следует обращать внимание и на редко выявляемые изоляты грибов с так называемой промежуточной чувствительностью, то есть когда микроб проявляет восприимчивость при увеличении дозы или длительности приёма препарата.

В данном исследовании отчетливо продемонстрировано, что оценка таксономического положения грибов с помощью хромогенного агара, хотя и проста в выполнении, но не обеспечивает надёжную видовую идентификацию по сравнению с использованием бактериологического анализатора. Новые возможности для диагностики и мониторинга грибковой флоры представляют такие современные методы исследования, как ПЦР-анализ, MALDI-TOF MS, полногеномное секвенирование. При этом, секвенирование является наиболее эффективным методом идентификации, за которым следует метод масс-спектрометрии.

Литература

1. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов // Инфекционные болезни. - 2022. – Т. 20, № 1. – С. 120-126.
2. Анисимова А.С., Аронова Н.В., Полеева М.В. Идентификация дрожжей рода *Candida* и других дрожжеподобных грибов с помощью масс-спектрометрического анализа (MALDI-TOF MS) // Бактериология. – 2021. – Т. 6, №3. – С. 16-17.
3. Аронова Н.В., Павлович Н.В., Цимбалистова М.В. и др. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – №7-8. – С. 38-44.
4. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е. и др. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии COVID-19 (май–июнь 2020 г.) // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. - №3. – С. 43-49.
5. Волосач О. В. Лечение кандидоза: возможности и перспективы (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 2, №46. – С. 19-23.
6. Клясова Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. - Т. 2., №6. - С. 184–189.
7. Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Сидоренко С.В. Современные аспекты изучения респираторной микробиоты и ее роль в развитии инфекций нижних дыхательных путей // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, №1. – С. 99-106.
8. Криворутченко Ю.Л., Кирсанова М.А., Андроновская И.Б., Постникова О.Н. Комбинированное антикандидозное действие амфотерицина В и мирамистина // Бактериология. – 2021, . – Т. 6, №3. – С. 43.
9. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. М.: 2013.
10. Лисовская С.А., Валиева Р.И. Современные подходы к анализу этиологического значения грибов-микромикетов в инфекционной патологии человека // Бактериология. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 49-50.

11. Лисовская С.А., Исаева Г.Ш., Николаева И.В. и др. Резистентность к антибиотикам грибов р. *Candida* spp., выделенных у реанимационных пациентов с COVID-19 // Бактериология. – 2021. – Т. 6, №3. – С. 50-51.
12. Носкова О. А., Савилов Е. Д., Чемезова Н. Н., Белькова Н. Л. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2020. – Т. 19, №6. – С. 56-61.
13. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №4. – С.99-105.
14. Delavy M., Dos Santos A.R., Heiman C.M., Coste A.T. Investigating antifungal susceptibility in *Candida* species with MALDI-TOF MS-Based Assays From Cell // Infect Microbiol. – 2019. - №9 (19). – P. 1–8. doi: 10.3389/fcimb.2019.00019.
15. Kal Çakmaklıoğulları E., Aşgın N., Değerli K. A comparison of the costs, reliability and time of result periods of widely used methods, new molecular methods and MALDI TOF-MS in the routine diagnosis of *Candida* strains // Mikrobiyol Bul. – 2019. - № 53 (2). – P. 204–212. doi: 10.5578/mb.67952.

Сведения об ответственном авторе:

Огиенко Ольга Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,
email: baclab_hniiem@bk.ru

УДК: 001.8:[579.84:616.24-002:616.98:578.834.1Coronavirus](571.620-25)"2020/2022"

МОНИТОРИНГ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ В СТАЦИОНАРАХ ГОРОДА ХАБАРОВСКА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 (МАЙ 2020 - ИЮНЬ 2022 гг.)

А.О. Голубева, А.П. Бондаренко, О.Е. Троценко, О.Н. Огиенко

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

*В работе представлены результаты микробиологического изучения 301 клинического изолята неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), выделенных от 1740 больных пневмонией, находящихся в четырех стационарах г. Хабаровска в период пандемии COVID-19 (май 2020 - июнь 2022 гг.). Проанализированы уровни выделения и структура возбудителей, а также резистентность 15 наименований НГОБ к антимикробным лекарственным средствам. Установлено, что в структуре НГОБ, выделенных в данный период, ведущими патогенами являлись *Acinetobacter baumannii* (59,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (21,6%) и *Stenotrophomonas maltophilia* (7,0%). На долю остальных 12 видов приходилось 11,9 %. Определен высокий уровень доли карбапенем-резистентных штаммов.*

Ключевые слова: пневмония, больные, нозофарингеальные мазки, мокрота, аутопсийный материал, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), антибиотикорезистентность

MONITORING OF NON-FERMENTING GRAM-NEGATIVE BACTERIA ISOLATED FROM PATIENTS SUFFERING FROM PNEUMONIA IN HOSPITALS OF Khabarovsk CITY DURING COVID-19 PANDEMIC (MAY 2020 – JUNE 2022)

A.O. Golubeva, A.P. Bondarenko, O.E. Trotsenko, O.N. Ogienko

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

*Current research presents results of microbiological evaluation of 301 samples of non-fermenting Gram-negative bacteria (NGOB) isolated from 1740 patients suffering from pneumonia and underwent treatment in four hospitals of Khabarovsk city during COVID-19 pandemic (May 2020 – June 2022). Levels of bacterial shedding and pathogen structure as well as antimicrobial drug resistance of 15 NGOs. It was revealed that *Acinetobacter baumannii* (59.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (21.6%) and *Stenotrophomonas maltophilia* (7.0%) were predominant in the structure of NGOs isolated during the period of observation. Other pathogens totaled 11.9%. High levels of carbapenem-resistant strains were detected.*

Key words: pneumonia, patients, nasopharyngeal smears, sputum, autopsy material, non-fermenting Gram-negative bacteria (NGOB), antimicrobial drug resistance

Введение

В последние годы возросла частота выявления у пациентов, находящихся на стационарном лечении и особенно в реанимационных отделениях (РАО), неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), существенно расширился их видовой состав [13]. Грамотрицательные неферментирующие бактерии являются одними из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций (НИ) и выделяют их, как правило, у лиц с предрасполагающим факторами (иммунодефициты, предшествующая антибиотикотерапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), злокачественные новообразования и др.) [16]. В больничных условиях патогены накапливаются на влажных поверхностях и различных медицинских устройствах (респираторах, увлажнителях, аппаратах ИВЛ, катетерах и т.д.), которые служат потенциальным резервуаром инфекции. Представители НГОБ вызывают раневую инфекцию любой локализации, катетер-ассоциированные инфекции, циститы, отиты, менингиты, остеомиелиты, абсцессы внутренних органов, генерализованную инфекцию (сепсис). По данным литературы, среди НГОБ доминируют представители родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* [12].

P. aeruginosa (синегнойная палочка) - один из «традиционных» возбудителей гнойно-септических заболеваний и осложнений, на долю которого приходилось около 30% случаев внутрибольничных инфекций (ВБИ) [15]. Синегнойная палочка и другие НГОБ в небольшом количестве содержатся в составе нормальной микрофлоры человека в кишечнике, слизистой носоглотки, на коже. Поэтому не исключено эндогенное происхождение инфекций, вызванных этой группой бактерий. Синегнойная палочка обладает целым комплексом механизмов развития резистентности к антибиотикам. В настоящее время распространенность устойчивости к карбапенемам среди *P. aeruginosa*, по данным различных исследований, составляет от 22 до 95,9% [15].

В клиническом материале, наряду с *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* (которые с 2017 г. официально стали относиться к разряду опасных бактерий), все чаще обнаруживаются микроорганизмы *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Moraxella spp.*, *Chryseobacterium spp.* и др., о роли которых в этиологии заболеваний человека известно крайне мало [13,12]. За исключением *Burkholderia pseudomallei* - возбудителя конкретной нозологической формы - мелиоидоза, все остальные НГОБ вызывают оппортунистические инфекции без определенной локализации и патогномичных симптомов. Вызовет ли *Acinetobacter spp.* или *Stenotrophomonas spp.* пневмонию или сепсис, зависит от места внедрения возбудителя, и в первую очередь - от защитных сил организма пациента [5]. Необходимо отметить, что достоверно часто культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) выделяют от пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 ($p < 0,05$), преимущественно *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [10]. Оптимизация методов диагностики (использование баканализатора Vitek 2 Compact 30) позволяет чаще выявлять данные необычные патогены, характеризующиеся природной видовой устойчивостью и приобретенной множественной лекарственной устойчивостью, а также рядом других свойств.

Несмотря на то, что НГОБ относятся к различным родам и видам, они обладают общими характеристиками. Общее свойство представителей данной группы микроорганизмов - неспособность к ферментации глюкозы в анаэробных условиях [1]. Наиболее сходными их признаками являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, наличие межклеточной сигнальной системы «quorum sensing» (регулирующей продукцию факторов патогенности), способность к образованию биопленки (структура и физиологические свойства которой обеспечивают выживание в агрессивной среде, повышение устойчивости к антибиотикам, дезинфектантам) и распространение в стационарах от пациента к пациенту, часто посредством рук медицинского персонала, а также при использовании медицинского оборудования. Постоянное обсеменение госпитальной среды носителями инфекции, разнообразные механизмы устойчивости бактерий к антимикробным препаратам и способность длительно персистировать в окружающей среде позволяют этим микроорганизмам быстро адаптироваться в больничной среде [16]. Обнаружение *Chryseobacterium indologenes*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Comamonas testosteroni* в клинических пробах пациентов стационара (мокрота, назофарингеальные мазки) свидетельствует о циркуляции в больничной среде указанных патогенов, имеющих отношение к ИСМП.

В отличие от терапии синегнойной инфекции, пока не разработано эффективных, с высокой степенью доказательности схем антибактериальной терапии для заболеваний, обусловленных другими неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами. Для Российской Федерации характерна высокая частота данной инфекции, что обуславливает необходимость организации идентификации НГОБ, мониторинга эпидемиологической ситуации и поиска новых антибиотиков [7].

Особый интерес представляет изучение одного из представителей НГОБ - *Achromobacter xylosoxidans*. В последнее время *A. xylosoxidans* считается внутрибольничным патогеном, вызывающим различные инфекции, включая бактериемию, менингит, пневмонию и перитонит, а также инфекции мочевыводящих путей, абсцессы, остеомиелит и эндокардит искусственных клапанов, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [19, 33, 30, 28, 22]. Накопились данные о выделении *A. xylosoxidans* из различных клинических образцов, включая кровь, спинномозговую, плевральную, перитонеальную жидкость, гной, мочу, мазки из глаз, ушей и глотки. Хотя его естественная среда обитания неизвестна, этот микроорганизм часто обнаруживается в нестерильной дистиллированной воде и растворах хлоргексидина в больницах [38]. Эти микроорганизмы часто обладают высокой устойчивостью к различным антибиотикам, включая β -лактамы, хинолоны, аминогликозиды и карбапенемы, которые обычно используются для лечения инфекции легких у пациентов с муковисцидозом [25].

Таксономическое положение *A. xylosoxidans* соответствует следующей иерархии: тип *Proteobacteria* – класс *Betaproteobacteria* – порядок *Burkholderiales* – семейство *Alcaligenaceae* – род *Achromobacter* – вид *A. xylosoxidans* [18]. Видовая структура рода *Achromobacter* продолжает изменяться. Практически ежегодно публикуются описания новых видов ахромобактерий. По информации экспертов альтернативной таксономической организации International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP), по публикациям в научных журналах и в базе данных Genome Taxonomy Database (GTDB) известно, что в настоящее время существует более двух десятков видов, геномных видов и вариантов, принадлежащих к роду *Achromobacter* [14]. *Achromobacter* – род, относящийся к группе

неферментирующих грамотрицательных бактерий. Это микроорганизмы, большинство из которых определяются как «появляющиеся» (англ. *emerging*), вызывают инфекционные заболевания, случаи которых увеличились в последние десятилетия и имеют тенденцию к росту в будущем [2]. Термин «эмерджентный или восходящий патоген» регулярно применяется в отношении *Achromobacter spp.* По данным статистики PubMed, в 2021 г. было опубликовано 66 научных работ, касающихся изучения клинических изолятов *Achromobacter spp.* В 11 из них (17%) ахромобактерии были названы эмерджентными патогенами. Удивительно, что 34 года назад частота употребления термина «эмерджентный» в отношении *Achromobacter* была примерно такой же: в 1987 г. это определение встречается в 14% публикаций, посвященных клиническим штаммам ахромобактерий. А заболеваемость, связанная с *Achromobacter spp.*, в конце 1980-х гг. была выше, чем сейчас. В 1987 г. ахромобактерии выделялись из мокроты у 16,9% пациентов с муковисцидозом, тогда как современные ахромобактерии контаминируют дыхательные пути больных муковисцидозом в 7 – 11% случаев [34]. На основании этого, как следует из последних публикаций, термин «эмерджентный» в отношении *Achromobacter* в XXI в. применять уже поздно, а широкое распространение этого термина связано с недостаточной информированностью о клинической роли ахромобактерий в прежние годы [14]. Роль бактерий рода *Achromobacter* в инфекционном процессе неоднозначна. С одной стороны, представители *Achromobacter spp.* не принадлежат к числу ведущих оппортунистических патогенов, с другой стороны, штаммы *Achromobacter spp.* расцениваются как критически опасные патогены при муковисцидозе [34, 29, 27, 14] и могут вызывать фатальные инфекции [35, 26, 17]. Несмотря на относительно небольшой процент выделения от пациентов (8–11%), виды *Achromobacter spp.* относят к группе, несущей самую большую угрозу для больных [34].

Наличие *Achromobacter spp.* в дыхательных путях пациента существенно повышает риск смерти или необходимости трансплантации легких, по сравнению со случаями, когда *Achromobacter spp.* не обнаруживается [34]. Количество летальных исходов у хирургических пациентов при *Achromobacter* - ассоциированных инфекциях может достигать 16–25% [32]. Установлено, что уровень воспаления, вызванного *A. xylosoxidans* при муковисцидозе, подобен тому, который вызывает *P. aeruginosa*. Это говорит о существовании у *A. xylosoxidans* внушительного, но еще неизученного вирусного арсенала [23]. Штаммы вида *A. xylosoxidans* обладают природной устойчивостью к ампициллину и амоксициллину, цефотаксиму и цефтриаксону, азтреонаму, эртапенему [20]. Растущий интерес к *Achromobacter spp.* нашел отражение в прогрессивном увеличении количества публикаций в мировой научной периодике [14].

В настоящее время в базе данных *Achromobacter* MLST, содержащей информацию из 14 стран, представлены 19 видов, за исключением самого последнего по времени регистрации – *A. sediminum* [36]. Среди изолятов чаще всего встречаются представители видов *A. xylosoxidans* (40,3%), *A. ruhlandii* (17,6%), *A. insuavis* (12,6%), *A. dolens* (10,9%) [2]. Контроль за *Achromobacter spp.* позволил зафиксировать внутрибольничные вспышки инфекции, вызванной этим микроорганизмом в Греции в 2004 г., в Италии в 2008 – 2010 гг., в Бельгии в 2007 г., в Дании в 2005 – 2009 гг. [24, 37, 21, 31]. Разработано типирование *Achromobacter* по сиквенс-типам [3, 4].

Achromobacter spp. у российских пациентов представлен 5 видами: *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. pulmonis*, и 1 геномной группой. Преобладающим является вид *A. ruhlandii*, обнаруженный у 58,5% пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.* [2].

Обобщение указанных литературных данных и накопленный нами опыт бактериологической диагностики в период пандемии COVID-19 дали возможность определить и охарактеризовать ведущие патогены, отнесенные к неферментирующим грамотрицательным бактериям, у больных пневмониями.

Цель исследования: анализ выявляемости и структуры изолятов НГОВ, уровня резистентности к антимикробным препаратам штаммов, выделенных из различного биоматериала больных пневмонией в стационарах города Хабаровска в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 1740 проб клинического материала, полученного из четырех лечебно-профилактических учреждений г. Хабаровска от больных пневмонией в период пандемии COVID-19 (май 2020 г. - июнь 2022 г.). В том числе: 1305 проб - респираторные образцы (744 пробы мокроты и 561 назофарингеальный мазок), а также 435 проб аутопсийного материала (ткань легкого) от лиц с летальным исходом болезни (табл.1).

Таблица 1.

Объем выполненных исследований по выделению НГОБ от больных пневмонией в стационарах города Хабаровска (май 2020 - июнь 2022 гг.)

Клинический материал	Число исследований			Всего исследований в 2020-2022 гг.
	2020г.	2021г.	2022г.	
Мокрота	435	232	77	744
Мазок	104	313	144	561
Аутопсийный материал	-	265	170	435
Всего проб:	539	810	391	1740
Всего изолятов:	40	157	104	301

Исследование клинических проб от больных выполнялось классическим бактериологическим методом. Идентификация выделенных патогенов проводилась по морфологическим, культуральным и биохимическим признакам, а также на баканализаторе Vitek 2 Compact 30 с помощью идентификационных карт GN (для идентификации клинически значимых грамотрицательных бактерий).

Определение антибиотикочувствительности проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» диско-диффузионным методом [11] и с помощью баканализатора Vitek 2 Compact 30 (использовали карты AST-N360 для определения чувствительности клинически значимых грамотрицательных патогенов к антимикробным препаратам). Учет чувствительных и резистентных форм бактерий выполняли согласно требованиям EUCAST 12.0. [20]. Для получения данных рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

В течение 2020-2022 г. из респираторных образцов и аутопсийного материала был выделен 301 клинический изолят НГОБ, в том числе 40 – в 2020 г., 157 – в 2021 г. и 104 – в 2022 г. Меньшее число изолятов НГОБ, относящихся к 2020 г. (40 штаммов), связано с отсутствием исследования аутопсийного материала в этот период (табл.1). Из мокроты выделены 103 изолята, из назофарингеальных мазков – 60 изолятов и из аутопсийного материала – 138 изолятов.

Сравнительный анализ высеваемости НГОБ из различных клинических образцов (табл. 2) показал следующее: самая низкая частота высеваемости НГОБ была из назофарингеальных мазков (60 изолятов из 561 пробы-10,7%), выше - из мокроты (103 изолята из 744 проб-13,8%), самый высокий показатель был определен при исследовании аутопсийного материала (138 изолятов из 435 проб-31,7%). Суммарный, по всем образцам, показатель высеваемости составлял 17,3%. В дальнейшем анализе мокрота и назофарингеальные мазки были объединены в группу «респираторные образцы».

Таблица 2.

Частота выявления НГОБ из различных клинических проб больных пневмонией в г. Хабаровске (май 2020 г. - июнь 2022 г.) (N=1740)

Клинический образец	Всего проб	Всего изолятов	В том числе:														
			<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Acinetobacter junii</i>	<i>Acinetobacter ursingii</i>	<i>Burkholderia mallei</i>	<i>Chryseobacterium indologium</i>	<i>Comamonas testosteroni</i>	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas luteola</i>	<i>Pseudomonas mendocina</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<i>Stenotrophomonas</i>
		абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %
мокрота	744	103 13,8	1 0,2%	54 7,3%	2 0,2%	2 0,1%	1 0,1%	2 0,3%	1 0,1%	2 0,1%	20 2,7%	1 0,2%	0 0,1%	1 0,1%	1 0,1%	4 0,3%	11 1,5%
Назофарингеальный мазок	561	60 10,7%	0 0,0%	34 6,1%	2 0,4%	0 0,0%	0 0,0%	6 1,1%	1 0,2%	0 0,0%	8 1,4%	1 0,2%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,2%	2 0,4%	5 0,9%
аутопсийный материал	435	138 31,7%	3 0,7%	91 20,9%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	37 8,5%	1 0,2%	1 0,2%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 1,1%
Всего:	1740	301 17,3%	4 0,2%	179 10,3%	4 0,2%	2 0,1%	1 0,1%	8 0,5%	2 0,1%	2 0,1%	65 3,7%	3 0,2%	1 0,1%	1 0,1%	2 0,1%	6 0,3%	21 1,2%

301 изолят НГОБ, выделенный в рамках проведенного исследования в целом за период пандемии, включал 15 видов: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter ursingii*, *Burkholderia mallei*, *Chryseobacterium indologium*, *Comamonas testosteroni*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas putida*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Stenotrophomonas*.

netobacter ursingii, *Burkholderia mallei*, *Chryseobacterium indologenes*, *Comamonas testosteroni*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas putida*, *Sphingomonas paucimobilis*. *Stenotrophomonas maltophilia*.

Как следует из таблиц 2 и 3, в тройку наиболее часто встречающихся бактерий вошли штаммы с достаточным патогенным потенциалом из группы НГОБ – *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*. Уровень выделения «классических» НГОБ из респираторных образцов в 2020 – 2022 гг. составил для *A. baumannii* - 3,2-2,9-24,9%, *P. aeruginosa* 2,0-2,9-0,5%, *S. maltophilia* - 0,9-1,5-1,4% соответственно 2020, 2021 и 2022 годам. Из аутопсийного материала НГОБ выделяли значительно чаще: *P. aeruginosa* – в 9,4-7,1% случаев, *A. baumannii* – в 26,0-12,9% случаев соответственно в 2021, 2022 гг. Частота выделения *S. maltophilia* в аутопсийном материале была также низкой (0,8-1,8% в 2021-2022 гг.) (табл. 3).

Следует отметить, что в динамике наблюдения частота выделения ведущего патогена *A. baumannii* увеличилась из респираторных образцов и снизилась при исследовании аутопсийного материала. Это свидетельствует о снижении этиологической роли *A. baumannii* при пневмониях с летальным исходом. Уровни выделения прочих НГОБ как из респираторных образцов, так и из аутопсийного материала в период наблюдения оставались невысокими (0,2-1,4%).

При этом максимальное число видов НГОБ было выделено в 2021 г (13 видов), против 8 в 2020 г. и 7 в 2022 г. (табл. 2), что может быть связано с улучшением диагностических навыков и приемов исследования. Следует также отметить, что ведущие возбудители (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*), а также *A. xylosoxidans*, *P. luteola*, *P. fluorescens* выявляли во всех клинических образцах. *E. meningoseptica*, *C. indologenes*, *B. mallei*, *P. mendocina*, *P. putida*, *S. paucimobilis*, *A. ursingii*, *A. junii*, *C. testosteroni* – только в респираторных образцах. Выделение выше перечисленных возбудителей НГОБ в аутопсийном материале свидетельствует об их достаточном патогенном потенциале, сопровождающем летальный исход заболеваний.

По данным многочисленных публикаций, внутрибольничные инфекции, вызванные устойчивыми штаммами бактерий, характеризуются более высокой частотой смертельных исходов по сравнению с заболеваниями, вызванными чувствительными микроорганизмами. Эксперты придают особое значение проблеме карбапенем-резистентных возбудителей в связи с отсутствием на сегодняшний день альтернативных антибиотиков для лечения пациентов при таких инфекциях [15].

В таблице 3 представлен сравнительный анализ частоты выделения carb R (карбапенем-резистентных) штаммов НГОБ, выделенных от больных пневмонией в г. Хабаровске в мае 2020 - июне 2022 г. Уровень выявления карбапенем-резистентных вариантов среди штаммов *P. aeruginosa* из респираторных образцов был невысоким (0,5-25%) и значительно выше из аутопсийного материала (44-66,7%). Для *A. baumannii* доля carb R штаммов из респираторных образцов в разные годы составила от 47,1 до 81,3% случаев, из аутопсийного материала - 92,8-100%. Среди *S. maltophilia* доля carb R штаммов составила 25-100% в респираторных и 50-100% в аутопсийных образцах. Таким образом, НГОБ с высокой долей carb R штаммов при пневмониях наиболее часто выделяли из аутопсийного материала, полученного от больных с летальным исходом болезни. Карбапенем-резистентные штаммы зарегистрированы также среди *C. indologenes*, *S. paucimobilis*, *E. meningoseptica*, *P. fluorescens*, *P. luteola*.

Таблица 3.

Состав возбудителей, частота выявления и доля carb R штаммов НГОБ, выделенных из респираторных образцов (n=1305) и аутопсийного материала (n=435) от больных пневмонией в г. Хабаровске в мае 2020 - июне 2022 г. (n= 1740)

№ п/п	Наименование штамма	2020 г.				2021 г.				2022 г.			
		респираторный образец N=539		аутопсийный материал N=0		респираторный образец N=545		аутопсийный материал N=265		респираторный образец N=221		аутопсийный материал N=170	
		Число выде- ленных изо- лятов абс. %	доля carb R абс. %	Число выде- ленных изо- лятов абс. %	доля carb R абс. %	Число выде- ленных изо- лятов абс. %	доля carb R абс. %	Число выде- ленных изо- лятов абс. %	доля carb R абс. %	Число выде- ленных изо- лятов абс. %	доля carb R абс. %	Число выде- ленных изо- лятов абс. %	доля carb R абс. %
1	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1 0,2% [0,0-0,8]	0	0	0	0	0	3 1,1% [0,2-2,7]	0	0	0	0	0
2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	17 3,2% [1,9-4,9]	8 47,1% [24,6-70,3]	0	0	16 2,9% [1,7-4,5]	13 81,3% [59,3-96,0]	69 26,0% [20,8-31,3]	64 92,8% [86,6-98,9]	55 24,9% [19,2-30,6]	41 74,5% [63,0-86,1]	22 12,9% [8,3-18,3]	22 100,0%
3	<i>Acinetobacter junii</i>	0	0	0	0	2 0,4% [0,0-1,1]	0	0	0	2 0,9% [0,1-2,6]	0	0	0
4	<i>Acinetobacter ursingii</i>	1 0,2% [0,0-0,8]	0	0	0	1 0,2% [0,0-0,8]	0	0	0	0	0	0	0
5	<i>Burkholderia mallei</i>	1 0,2% [0,0-0,8]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	2 0,4% [0,0-1,1]	1 50,0% [0,9-99,2]	0	0	3 0,6% [0,1-1,4]	3 100,0%	0	0	3 1,4% [0,3-3,4]	2 66,7% [14,4-99,8]	0	0
7	<i>Comamonas testosteroni</i>	0	0	0	0	2 0,2% [0,0-1,1]	0	0	0	0	0	0	0
8	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	0	0	0	0	2 0,4% [0,0-1,1]	2 100,0%	0	0	0	0	0	0
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 2,0% [1,0-3,4]	2 18,2% [2,1-45,1]	0	0	16 2,9% [1,7-4,5]	4 25,0% [7,6-48,3]	25 9,4% [6,2-13,2]	11 44,0% [25,5-63,4]	1 0,5% [0,0-1,9]	0	12 7,1% [3,7-11,4]	8 66,7% [38,8-89,4]

10	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0	0	0	0	1 0,2% [0,0-0,8]	0	1 0,4% [0,0-1,5]	1 100%	1 0,5% [0,0-1,9]	0	0	0
11	<i>Pseudomonas luteola</i>	0	0	0	0	0	0	1 0,4% [0,0-1,5]	1 100%	0	0	0	0
12	<i>Pseudomonas mendocina</i>	0	0	0	0	1 0,2% [0,0-0,8]	0	0	0	0	0	0	0
13	<i>Pseudomonas putida</i>	2 0,4% [0,0-1,1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	0	0	0	4 0,7% [0,2-1,6]	2 50,0% [8,5-91,5]	0	0	2 0,9% [0,1-2,6]	0	0	0
15	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 0,9% [0,3-1,9]	0	0	0	8 1,5% [0,7-2,7]	2 25,0% [3,1-58,4]	2 0,8% [0,1-2,2]	1 50,0% [0,9-99,2]	3 1,4% [0,3-3,4]	3 100,0%	3 1,8% [0,4-4,3]	3 100,0%
Итого изолятов:		40	11	0	0	56	26	101	78	67	46	37	33

Примечание:

N- количество исследованных проб

carb R – устойчивость к карбапенемам

В квадратных скобках указан 95 % доверительный интервал (**ДИ**)

Рисунок 1 отображает структуру НГОБ (301 изолят), выделенных из всех клинических проб за весь период наблюдения. Как следует из рисунка 1, *A. baumannii* определял 59,5% всех выделенных изолятов НГОБ. Следующие позиции занимали изоляты *P. aeruginosa* (21,6%), *S. maltophilia* (7,0%), *C. indologenes* (2,7%). Все остальные виды НГОБ составляли от 1,3% до 0,3% в сумме выделенных за три года изолятов.

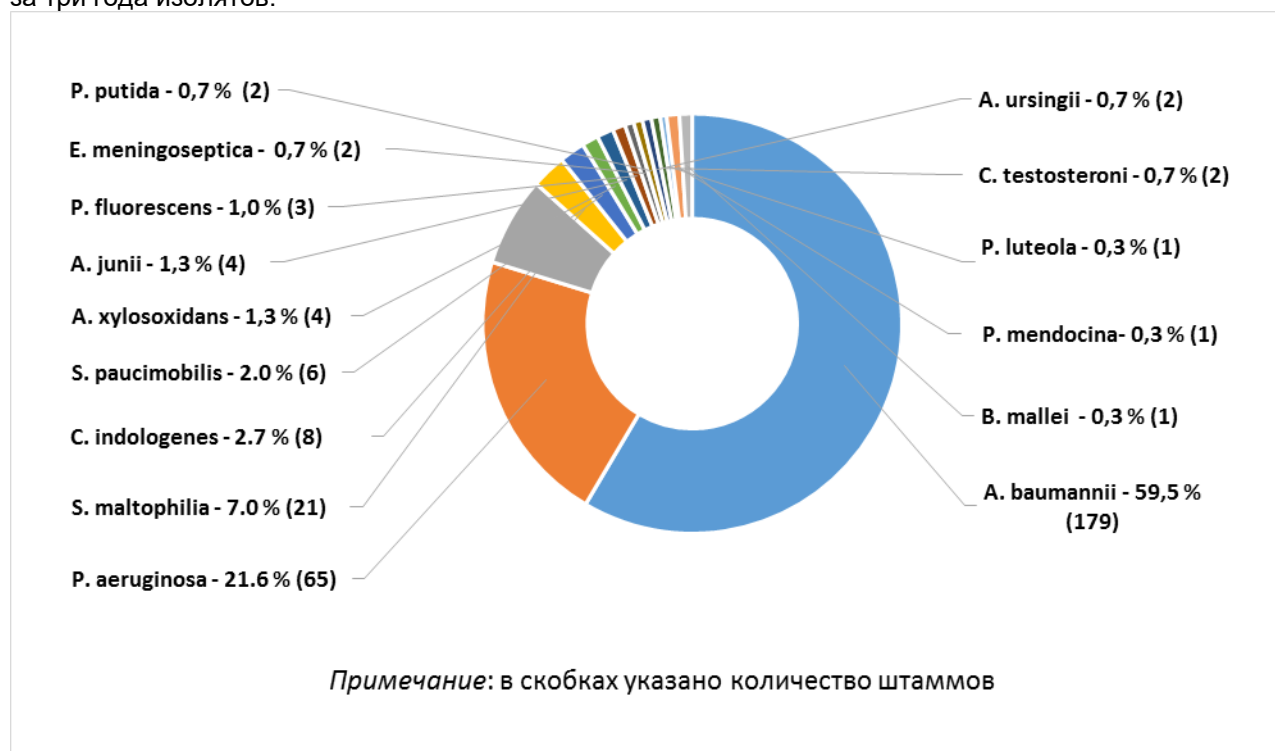


Рис.1. Структура изолятов НГОБ, выделенных при пневмониях из различного клинического материала (суммарные данные) за период май 2020-июнь 2022 гг. (N=301)

Наш опыт диагностики показывает, что поиск НГОБ как «эмерджентных патогенов» сдерживает сложность выделения и идентификации штаммов этой группы по некоторым фенотипическим и морфологическим признакам. В частности, дифференциация *A. xylosoxidans* и *P. aeruginosa*, а также прочих псевдомонад оказалась затруднительной (табл. 4).

Таблица 4.

Пример сложности идентификации НГОБ по некоторым фенотипическим и морфологическим признакам

Вид микроорганизма	Наличие пигмента	Наличие запаха	Оксидазный тест	Подвижность	Определение ферментации глюкозы	Маннит	Цитрат натрия
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	-	-	+	+ слабая	-/-	-	+
<i>Pseudomonas spp.</i>	+/-	+/-	+	+ поверхностный рост	-/-	-	+

Achromobacter относится к группе микроорганизмов, которые сложно идентифицировать фенотипическим методом. Особенно сложно идентифицировать ранние культуры (48 ч.), для них возможна ложная идентификация как *Bordetella*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*. Увеличение времени культивирования до 72 ч. снижает риск микст-идентификации [2]. Виды *Achromobacter* являются слабо-растущими, прихотливыми, нуждающимися в атмосфере CO₂, аэробными НГОБ, которые часто ошибочно идентифицируют с помощью рутинных лабораторных тестов, что серьезно ставит под угрозу меры инфекционного контроля. Введение в лабораторную практику баканализатора Vitek 2, масс-спектрометров, методов молекулярной диагностики значительно повышает диагностические возможности лабораторий [2, 8].

Заключение

НГОБ продолжают оставаться наиболее значимой проблемой при лечении больных пневмонией в инфекционных стационарах, в том числе в отделениях реанимации и интенсивной терапии. По материалам проведенных исследований, ведущими патогенами в структуре НГОБ при пневмониях в г. Хабаровске в период 2020-2022 гг. являлись *A. baumannii* (59,5%), *P. aeruginosa* (21,6%) и *S. maltophilia* (7,0%). Определен высокий уровень выявления карбапенем-резистентных штаммов, выделенных из респираторных образцов. Для *A. baumannii* - 47,1% - 81,3% - 74,5%, для *P. aeruginosa* - 18,2%-25,0%-0% в 2020-2022 гг. соответственно. Этот показатель был значительно выше для штаммов, выделенных из аутопсийного материала: для *A. baumannii* - 81,3%-100,0%, а для *P. aeruginosa* - 44,0%-66,7% в 2020-2022 гг. соответственно.

Результаты анализа антибиотикочувствительности показали, что для успешной и эффективной терапии остается актуальным выделение возбудителя и определение индивидуальной чувствительности культур к применяемым антимикробным препаратам, а также проведение мониторинга за резистентностью [6]. Полученные данные позволяют заключить, что наиболее эффективными антибиотиками в отношении анализируемой группы микроорганизмов являются колистин, амикацин, гентамицин.

Одним из важнейших условий борьбы с инфекциями, вызванными НГОБ, является организация системы постоянного микробиологического мониторинга в ЛПУ. В специализированных отделениях, где лечат таких больных, должна применяться более жесткая система противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с нозокомиальными инфекциями [16]. Главный практический вывод заключается в том, что существует острая необходимость разработки доступных и качественных методов быстрой видовой идентификации *Achromobacter spp.* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий [14]. Нельзя исключать указанные патогены из значимых возбудителей и, при необходимости, важно проводить коррекцию схем лечения в соответствии с выделенным патогеном. Важным звеном современного инфекционного контроля должен быть молекулярно-биологический мониторинг для своевременного выявления новых эпидемических штаммов [9].

Литература

1. Боронина Л.Г., Кукушкина М.П., Крутова К.В. и др. Род *Chryseobacterium* (Flavobacterium): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам // КМАХ. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 195-298.
2. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Разнообразие и опасность *Achromobacter spp.*, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 389-402.
3. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Закономерности селекции полигостальных убиквитарных микроорганизмов на примере представителей трех таксонов // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 3. – С. 430–441. DOI: 10.7868/S0026898415030179.
4. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia ceratiae* complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – Т. 2. – С. 20–30.
5. Демиховская Е.В. Неферментирующие бактерии в аспекте множественной антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничных инфекций // Болезни и антибиотики. – 2012 г. – Т. 1, № 6. – С. 1-6.
6. Зайцева В.Н., Рогачева Т.А., Анисько Л.А. и др. Анализ распространенности неферментирующих грамотрицательных бактерий и их резистентности к антимикробным препаратам // Клиническая инфектология и паразитология. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 151-160.
7. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, №1. С – 24–30.
8. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. и др. Мониторинг инфицирования и резистентности *Achromobacter xylosoxidans* у взрослых пациентов с муковисцидозом // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 7. – С. 462-467.
9. Национальный консенсус (2-е изд-е) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / Под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капанова. – 2018. – С. 47-52.
10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – Т. 29, №7. – С. 67-75. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>
11. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия 2021-01.

12. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности // КМАХ. – 2006. – Т. 8, №3. – С. 243-260.
13. Хасанова Г.Ф., Мавзютов А.Р., Мирсаяпова И.А. и др. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность неферментирующих грамотрицательных бактерий в клинической практике // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 63-65.
14. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А. Загадочный *Achromobacter* // КМАХ. – 2022. – Т. 24, №1. – С.4-13. DOI: 10.36488/смас.2022.1.4-13.
15. Черненькая Т.В., Годков М.А. «Проблемные» полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2015. – Т.3. – С. 30-35.
16. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Болезни и возбудители. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 271-285.
17. Asano K., Tada S., Matsumoto T. et al. A novel bacterium *Achromobacter xylosoxidans* as a cause of liver abscess: three case reports // J. Hepatol. – 2005. – Vol.43, № 2. – P. 362-365. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.031.
18. Busse H.-J., Auling G. *Achromobacter* // In: Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria. – 2015. – DOI: 10.1002/9781118960608.gbm00926.
19. Duggan J., Goldstein S., Chenoweth C. et al. *Achromobacter xylosoxidans* Bacteremia: Report of Four Cases and Review of the Literature // Clinical Infectious Diseases. – 1996. – Vol. 23, № 3. – P. 569–576. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.3.569>.
20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes. Version 3.3, October 2021. – https://www.eucast.org/clinical_breakpoints, Accessed January 2022.
21. Frans de Baets F., Schelstraete P., van Daele S. et al. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance // J. Cyst. Fibros. – 2007. – Vol. 6, № 1. – P.75–78.
22. Gradon J.D., Mayer A.R., J. Hayes Pulmonary abscess associated with *Alcaligenes xylosoxidans* in a patient with AIDS // Clin. Infect. Diseases. – 1993. – Vol. 17, №6. – P. 1071-1072.
23. Hansen C.R., Pressler T., Nielsen K.G. et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients // J. Cyst. Fibros. – 2010. – Vol.9, №1. – P. 51-58. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.10.005.
24. Kanellopoulou M., Pournaras S., Iglezos H. et al. Persistent colonization of nine cystic fibrosis patients with an *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* clone // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 336–339.
25. Magni A., Trancassini M., Varesi P. et al. *Achromobacter xylosoxidans* Genomic Characterization and Correlation of Randomly Amplified Polymorphic DNA Profiles of Cystic Fibrosis Patients // J. Clin. Microbiol. – Vol. 48, № 4. – P. 1035 – 1039.
26. Marion-Sanchez K., Lion F., Olive C., et al. Mediastinitis superinfected by *Achromobacter xylosoxidans*. A case report // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2018. – Vol. 24. – P. 987-989.
27. Marsac C., Berdah L., Thouvenin G. et al. *Achromobacter xylosoxidans* airway infection is associated with lung disease severity in children with cystic fibrosis // ERJ Open Research. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 00076-2021. DOI:10.1183/23120541.00076-2021.
28. Morrison A.J., Boyes K. Peritonitis due to *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans*: a clinical case and review of the literature // J. Clin. Microbiol. – 1986. – Vol. 24. – P. 879-881.
29. Peltroche-Llacsahuanga H., Haase G., Kentrup H. Persistent airway colonization with *Alcaligenes xylosoxidans* in two brothers with cystic fibrosis [letter] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 17, № 2 – P. 132–134.
30. Reverdy M.E., Freney J., Fleurette J. et al. Nosocomial colonization and infection by *Achromobacter xylosoxidans* // J. Clin. Microbiol. – 1984. – Vol.19, №2. – P. 140–143. – DOI: 10.1128/jcm.19.2.140-143.1984.
31. Ridderberg W., Bendstrup K.E., Olesen H.V. et al. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment // J. Cyst. Fibros. – 2011. – Vol. 10. – P. 466 – 469.
32. Ronin E., Derancourt C., Cabié A. *Achromobacter* spp. Surgical site infections: a systematic review of case reports and case series // Microorganisms. – 2021. – Vol.9, № 12. DOI: 10.3390/microorganisms9122471.
33. Sindhu S. *Achromobacter* meningitis in the newborn // J. Singapore Paediatr. Soc. – 1971. – Vol.13, №1. – P. 31-36.
34. Somayaji R., Stanojevic S., Tullis D.E. et al. Clinical outcomes associated with *Achromobacter* species infection in patients with cystic fibrosis //Annals of the American Thoracic Society. – 2017. – Vol. 4, № 9. – P. 1412-1418 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-071OC.

35. Swenson C.E., Sadikot R.T. *Achromobacter* respiratory infections // Annals of the American Thoracic Society. – 2015. – Vol.12. – P. 252-258. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201406-288FR.
36. The Main Site PubMLST of the Faculty of Zoology. Great Britain, Oxford: Oxford of University. https://pubmlst.org/bigdb?db=pubmlst_achromobacter_isolates
37. Trancassini M., Iebba V., Citera N. et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains // Front. Microbiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 138.
38. Yabuuchi E., Yano I. *Achromobacter* gen. nov. and *Achromobacter xylosoxidans* (ex Yabuuchi and Ohyaama 1971) norn. rev // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1981. – Vol. 31, № 4. – P. 477–478.

Сведения об ответственном авторе:

Голубева Александра Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора;
e-mail: baclab_hniiem@bk.ru

ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

УДК: 616.98:578.835.1Enterovirus-036.22]:001.8(571)"2019/2021"

АНАЛИЗ РАБОТЫ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЮ МОНИТОРИНГА ЗА ЦИРКУЛЯЦИЕЙ ПОЛИО- И НЕПОЛИОЭНТЕРОВИРУСОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В СУБЪЕКТАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО И ЧАСТИ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ ЗА ПЕРИОД С 2019 ПО 2021 ГОДЫ

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова¹, О.Е. Троценко¹, Т.А. Зайцева²,
О.П. Курганова³, М.Е. Игнатъева⁴, О.А. Фунтусова⁵,
П.В. Копылов⁶, А.В. Семенихин⁷, Т.Н. Детковская⁸, Я.Н. Господарик⁹,
С.А. Корсунская¹⁰, С.Э. Лапа¹¹, Д.Ф. Савиных¹², С.С. Ханхареев¹³,
Т.Г. Романова¹⁴, Д.В. Горяев¹⁵, Е.Н. Кичинекова¹⁶, Л.К. Салчак¹⁷

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

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск, Россия;

³Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск, Россия;

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

⁵Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, г. Южно-Сахалинск, Россия;

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

⁷Управление Роспотребнадзора по Чукотскому автономному округу, г. Анадырь, Россия;

⁸Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, г. Владивосток, Россия;

⁹Управление Роспотребнадзора по Камчатскому краю, г. Петропавловск-Камчатский, Россия;

¹⁰Управление Роспотребнадзора по Магаданской области, г. Магадан, Россия;

¹¹Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому краю, г. Чита, Россия;

¹²Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, г. Иркутск, Россия;

¹³Управление Роспотребнадзора по Республике Бурятия, г. Улан-Удэ, Россия;

¹⁴Управление Роспотребнадзора по Республике Хакасия, г. Абакан, Россия;

¹⁵Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия;

¹⁶Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай, г. Горно-Алтайск, Россия;

¹⁷Управление Роспотребнадзора по Республике Тыва, г. Кызыл, Россия

Во всех субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов, курируемых Дальневосточным региональным научно-методическим центром по изучению энтеровирусных инфекций (ЭВИ) ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, организован надзор за циркуляцией полиовирусов в объектах окружающей среды с целью своевременного принятия управленческих решений и организации необходи-

мых противоэпидемических мероприятий. Работа осуществляется в соответствии с действующими нормативно-методическими документами. Проведенный анализ позволил установить высокие показатели результативности в ряде субъектов, что свидетельствует о правильной организации мониторинга и эффективности надзора. Для секвенирования в период с 2019 по 2021 гг. в лабораторию Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению ЭВИ поступило 96 проб из объектов окружающей среды из Хабаровского, Камчатского и Красноярского краев, Амурской и Еврейской автономной областей, Республик Тыва и Саха (Якутия). В целом за анализируемый период среди идентифицированных штаммов преобладали энтеровирусы вида В (67,4%): E11, CVB3, CVB4. На втором месте по частоте выявления из объектов окружающей среды стоят энтеровирусы вида С (20,9%), из них лидировали полиовирусы 3 типа, полученные из проб сточной воды, поступившей из Камчатского края.

Ключевые слова: эпидемический процесс, полиовирус, неполиомиелитные энтеровирусы, объекты окружающей среды, плановый мониторинг, сточные воды, молекулярное типирование

ANALYSIS OF MEASURES ON SURVEILLANCE OVER POLIO- AND NON-POLIO ENTEROVIRUSES CIRCULATION IN ENVIRONMENTAL OBJECTS IN CONSTITUENT ENTITIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT AND PART OF SIBERIA FEDERAL DISTRICT DURING YEARS 2019 -2021

E.Yu. Sapega¹, L.V. Butakova¹, O.E. Trotsenko¹, T.A. Zaitseva², O.P. Kurganova³, M.E. Ignatyeva⁴, O.A. Funtusova⁵, P.V. Kopilov⁶, A.V. Semenikhin⁷, T.N. Detkovskaya⁸, Ya.N. Gospodarik⁹, S.A. Korsunskaya¹⁰, S.E. Lapa¹¹, D.F. Savinikh¹², S.S. Khankhareev¹³, T.G. Romanova¹⁴, D.V. Goryaev¹⁵, E.N. Kichinekova¹⁶, L.K. Salchak¹⁷

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

² Regional Rospotrebnadzor office in the Khabarovsk krai, Khabarovsk, Russia;

³ Regional Rospotrebnadzor office in the Amur oblast, Blagoveshchensk, Russia;

⁴ Regional Rospotrebnadzor office in the Republic Sakha (Yakutiya), Yakutsk, Russia;

⁵ Regional Rospotrebnadzor office in the Sakhalin oblast, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

⁶ Regional Rospotrebnadzor office in the Jewish Autonomous region, Birobidzhan, Russia

⁷ Regional Rospotrebnadzor office in the Chukotka autonomous region, Anadyr, Russia;

⁸ Regional Rospotrebnadzor office in the Primorsky region, Vladivostok, Russia

⁹ Regional Rospotrebnadzor office in the Kamchatka krai, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia;

¹⁰ Regional Rospotrebnadzor office in the Magadan oblast, Magadan, Russia;

¹¹ Regional Rospotrebnadzor office in the Zabaykalsky krai, Chita, Russia;

¹² Regional Rospotrebnadzor office in the Irkutsk oblast, Irkutsk, Russia;

¹³ Regional Rospotrebnadzor office in the Republic Buryatia, Ulan-Ude, Russia;

¹⁴ Regional Rospotrebnadzor office in the Republic Khakasia, Abakan, Russia;

¹⁵ Regional Rospotrebnadzor office in the Krasnoyarsk krai, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁶ Regional Rospotrebnadzor office in the Altai Republic, Gorno-Altaysk, Russia;

¹⁷ Regional Rospotrebnadzor office in the Tyva Republic, Kyzyl, Russia.

Surveillance over circulation of polioviruses in environmental objects was organized in order to make timely management decisions and organize necessary antiepidemic measures in all constituent entities of the Far Eastern and Siberian Federal Districts supervised by the Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center of enterovirus research of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor. The research was carried out in accordance with current regulatory and methodological documents. Analysis allowed to establish good results in a number of constituent entities, which indicates correct organization of surveillance and supervision efficiency. Sequencing of 96 environmental samples obtained from the Khabarovsk, Kamchatka and Krasnoyarsk krai, Amur oblast, Jewish Autonomous Region, Republics of Tyva and Sakha (Yakutia) was carried out during years 2019 and 2021. Type B enterovirus (67.4%; E11, CVB3, CVB4) was prevailing among isolated strains during the analyzed period. Enterovirus type C (20.9%) was second most common variant, of which type 3 poliovirus isolated from waste water of the Kamchatka krai was dominating.

Key words: epidemic process, poliovirus, non-polio enteroviruses, environmental objects, scheduled monitoring, waste water, molecular typing

Введение

В 1988 году на 41-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения Российская Федерация (РФ) поддержала инициативу ВОЗ по Глобальному искоренению полиомиелита [1]. В РФ была организована Национальная сеть лабораторий по полиомиелиту, аккредитованная ВОЗ, и определен объем научно-методической помощи. В 2005 году в целях совершенствования эпидемиологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами, осуществления координации, повышения эффективности реализации мероприятий «Национального плана действий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации после сертификации искоренения полиомиелита в Европейском регионе» создан Координационный центр ликвидации полиомиелита, переименованный в 2009 году в Координационный центр по профилактике полиомиелита и энтеровирусной (неполио) инфекции [3].

Одним из инструментов мониторинга циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения и оценки популяционного иммунитета населения, вакцинированного инактивированным вирусом полиомиелита, является экологический надзор [4]. В 2003 году ВОЗ опубликовал единый стандарт определения полиовируса в сточных водах [6].

В рамках эпидемиологического надзора за ПОЛИО/ОВП на территории Российской Федерации осуществляется слежение за циркуляцией полиовирусов в объектах окружающей среды (бытовые сточные воды, вода открытых водоемов и др.) [2]. Плановый мониторинг проводится в соответствии с Программой мониторинга за объектами окружающей среды, которая разрабатывается ежегодно в начале текущего года территориальными органами, осуществляющими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, во взаимодействии с руководителями организаций и предприятий, у которых определены точки отбора проб. В 2021 году в работу вирусологических лабораторий ФБУЗ Центров гигиены и эпидемиологии в субъектах РФ внедрен алгоритм выделения и идентификации полиовирусов из проб сточной воды в соответствии с письмом Роспотребнадзора от 19.05.2020 г. № 02-9800-2020-32. В ряде субъектов Российской Федерации отмечается регистрация «нулевых» точек, низкие показатели выявляемости и типирования полиовирусов и неполиоэнтеровирусов, что требует проведения детального анализа работы по организации и проведению мониторинга за циркуляцией полиовирусов в объектах окружающей среды, в целях выявления и устранения причин низкой чувствительности и информативности мониторинга.

Цель исследования – выполнить анализ работы по организации и проведению мониторинга за циркуляцией полио- и неполиоэнтеровирусов в объектах окружающей среды в субъектах Дальневосточного (ДФО) и части Сибирского (СФО) федеральных округов за период с 2019 по 2021 годы.

Материалы и методы

Анализ работы по организации и проведению мониторинга за циркуляцией полио- и неполиоэнтеровирусов в объектах окружающей среды в субъектах Дальневосточного и части Сибирского федеральных округов за период с 2019 по 2021 годы проведен с использованием предоставленных отчетных материалов Управлений Роспотребнадзора и вирусологических лабораторий Центров гигиены и эпидемиологии (ЦГиЭ) в субъектах ДФО и СФО.

В период с 2019 по 2021 гг. в лабораторию Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций (ДВРНМЦ ЭВИ) поступило 96 проб из объектов окружающей среды из 7 территорий ДФО и СФО, курируемых Центром (Хабаровский, Камчатский и Красноярский края, Амурская область, Республики Тыва и Саха (Якутия) и ЕАО). РНК энтеровирусов выявляли методом ОТ-ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс® Enterovirus-FL» (ЦНИИЭ, Москва). Амплификацию участка VP1 генома энтеровирусов осуществляли в два этапа: с парами праймеров SO224 (5'-GCIATGYTIGGIACICAYRT-3') /SO222 (5'-CICIGGIGGIAYRWACAT-3') для первого раунда и AN89 (5'-CCAGCACTGACAGCAGYNGARAYNGG-3') /AN88 (5'-TACTGGACCACCTGGNGGNAYRWACAT-3') для второго раунда [5]. Полученные продукты ПЦР определяли методом электрофореза в агарозном геле, дальнейшую их очистку проводили с помощью набора для элюции ДНК из агарозного геля производства ДИА-М, согласно рекомендациям производителя.

Нуклеотидные последовательности были получены с помощью автоматического генетического анализатора Applied Biosystems 3500 с использованием набора реагентов BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit и праймеров AN232 (5'-CCAGCACTGACAGCA-3') и AN233 (5'-TACTGGACCACCTGG-3') [5]. Для выравнивания полученных нуклеотидных последовательностей использовалась программа BioEdit v.7.1.9. Для идентификации типа энтеровируса полученные нуклеотидные последовательности анализировались при помощи онлайн-алгоритма BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>).

Результаты и обсуждение

В субъектах ДФО и СФО, курируемых ДВРНМЦ ЭВИ ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, ежегодно осуществляется плановый мониторинг объектов окружающей среды в соответствии с Программой, разрабатываемой ежегодно в начале текущего года Управлениями Роспотребнадзора в каждом субъекте совместно с руководителями организаций и

предприятий, у которых определены точки отбора проб. Целью мониторинга является слежение за циркуляцией среди населения полиовирусов и других (неполио)энтеровирусов. Отбор проб до очистки в субъектах осуществляется согласно требованиям гл. XXXII СанПиН 3.3686-21 ««Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Профилактика полиомиелита, раздел «Слежение за циркуляцией полиовирусов среди населения с помощью исследования объектов окружающей среды»». При выборе точек отбора сточных вод (их количество и кратность отбора проб) в каждом субъекте ДФО и СФО учитываются следующие факторы: эпидемическая обстановка по заболеваемости энтеровирусной инфекцией, состояние иммунизации детского населения против полиомиелита, чувствительность и качество эпидемиологического надзора за ОВП, наличие инфекционных стационаров, социальных учреждений для детей, интенсивность миграционных процессов и места проживания мигрантов, объем поступающих сточных вод.

Кратность отбора проб в каждой точке в субъектах ДФО и СФО составляет: 1 раз в месяц (в Республике Хакасия – 8 точек, в Сахалинской области – 15 точек, 10 точек – в ЕАО, 8 точек – в Магаданской области, 5 точек – в Приморском крае), 2 раза в месяц (Хабаровский край – 8 точек, Амурская область – 14 точек, в Республике Саха (Якутия) – 7 точек, 4 точки – в ЕАО); 1 раз в квартал в 13-ти точках в Приморском крае; 4 раза в месяц пробы отбираются в Красноярском крае из 9 точек, в Республиках Бурятия и Тыва – по 4 точки, в 2-х точках Иркутской области, в одной точке в Магаданской области, в Забайкальском крае в эпидсезон по ЭВИ в точках, расположенных в приграничных территориях с КНР; 2 раза в неделю исследования проб сточных вод проводят в Камчатском крае (1 точка).

Отбор сточных вод в большинстве (в 10 из 16) субъектов ДФО и СФО проводят адсорбционным способом с последующей ступенчатой элюцией вирусных частиц с адсорбента (Республики Саха (Якутия), Бурятия, Хакасия и Тыва, Магаданская, Сахалинская и Иркутская области, ЧАО, Красноярский и Приморский края). Одномоментный отбор проб сточной воды с последующим их концентрированием на мембранных фильтрах с помощью приборов напорного фильтрования ПНФ142(Б)В с применением микрофильтрационных мембран используют в Хабаровском, Камчатском и Забайкальском краях, в отдаленных районах Республики Саха (Якутия). В Амурской области и ЕАО пользуются двумя способами отбора и концентрирования проб сточных вод.

В лабораториях ФБУЗ ЦГиЭ каждого курируемого субъекта пробы из объектов окружающей среды исследуются на наличие полиовирусов и других (неполио) энтеровирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или вирусологическим методом. До 2021 года все пробы сточной воды в первую очередь исследовались на наличие РНК энтеровирусов методом ПЦР в режиме реального времени с наборами реагентов «АмплиСенс® Poliovirus-FL» и «АмплиСенс® Enterovirus-FL», с последующей идентификацией типа возбудителя вирусологическим методом или методом секвенирования (проводимого в Хабаровском НИИЭМ). С 2021 года в соответствии с письмом Роспотребнадзора от 19.05.2020 г. № 02-9800-2020-32 «Об изменении алгоритма выделения и идентификации полиовирусов из проб сточной воды» в работу вирусологических лабораторий ФБУЗ ЦГиЭ в Хабаровском и Забайкальском краях внедрен новый алгоритм исследования сточных вод. В лабораториях ФБУЗ ЦГиЭ в 6-ти субъектах (ЧАО, Еврейская автономная, Сахалинская и Амурская области, Республики Тыва и Хакасия), ввиду отсутствия возможности детекции вируса на культуре клеток, используется только метод ПЦР. Для вирусологического исследования пробы из этих субъектов отправляются в Региональные центры по лабораторному обеспечению эпиднадзора за полио/ОВП (г. Хабаровск, г. Омск) или в ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора для типирования методом секвенирования. Одновременно молекулярно-генетическим (ПЦР) и вирусологическим методами исследуются пробы из объектов окружающей среды в Красноярском и Приморском краях, в республиках Бурятия и Саха (Якутия), Магаданской и Иркутской областях.

Всего в период с 2019 по 2021 гг. было исследовано методом ПЦР 7748 проб (табл. 1), РНК энтеровирусов была выявлена в 1527 пробах сточной воды (19,7 %).

**Исследование материала из объектов окружающей среды
в субъектах ДФО и СФО методом ПЦР в 2019-2021 гг.**

Субъекты РФ	2019			2020			2021		
	Число проб	Число положительных проб	Удельный вес положительных проб	Число проб	Число положительных проб	Удельный вес положительных проб	Число проб	Число положительных проб	Удельный вес положительных проб
Республика Саха (Якутия)	209	41	19,62	193	10	5,18	89	2	2,25
Приморский край	120	49	40,83	155	49	31,61	132	25	18,94
Хабаровский край	210	75	35,71	30	2	6,67	33	0	0
Амурская обл.	390	22	5,64	390	5	1,3	390	40	10,3
Сахалинская обл.	226	42	18,58	219	11	5,02	229	34	14,85
Еврейская авт. обл. (ЕАО)	218	59	27,06	210	46	21,9	214	53	24,77
Камчатский край	83	10	12,05	52	6	11,54	94	33	35,11
Магаданская обл.	150	35	23,33	136	9	6,62	131	14	10,69
Чукотский АО (ЧАО)	75	0	0	71	1	1,4	72	4	5,6
Иркутская область	210	154	73,3	200	91	45,5	200	51	25,5
Забайкальский край	144	69	47,92	144	62	43,06	181	18	9,94
Республика Бурятия	100	27	27,0	100	20	20,0	100	17	17,0
Красноярский край	295	118	40,0	156	7	4,49	455	96	21,1
Республика Алтай				40	0	0	0		
Республика Хакасия	150	42	28,0	150	7	4,67	150	3	2,0
Республика Тыва	136	45	33,3	180	17	9,44	136	6	4,41
Итого	2716	788	29,01	2426	343	14,14	2606	396	15,2

Количество исследованных проб отличается по годам и субъектам. Так, в 2019 году методом ПЦР всего исследованы 2716 проб, процент обнаружения РНК энтеровирусов составил 29,01%, в 2020 году изучены 2426 проб – 14,1%, в 2021 году из 2606 проб положительными на наличие РНК энтеровирусов оказались 15,2%. По субъектам самый высокий процент обнаружения РНК энтеровирусов в пробах сточной воды в 2019 и 2020 годах установлен в Иркутской области (73,3% и 45,5%, соответственно), в 2021 году – в Камчатском крае (35,11%). В течение трех анализируемых лет (2019-2021 гг.) низкий процент выявления РНК энтеровирусов отмечался в Чукотском автономном округе (2019 г. – 0%, 2020 – 1,4%), Амурской области (2020 г. – 1,3%), в Республике Хакасия (2021 г. – 2,0%), в Республике Саха (Якутия) (2021 г. – 2,25%).

Вирусологическим методом за анализируемый период в субъектах ДФО и СФО исследованы 6074 пробы, из них в 511 пробах (8,4%) выделены полиовирусы и другие (неполио) энтеровирусы (табл. 2).

Таблица 2

**Исследование материала из объектов окружающей среды в субъектах ДФО и СФО
вирусологическим методом в 2019-2021 гг.**

Субъекты РФ	2019			2020			2021		
	Число проб	Число положительных проб	Удельный вес положительных проб	Число проб	Число положительных проб	Удельный вес положительных проб	Число проб	Число положительных проб	Удельный вес положительных проб
Республика Саха (Якутия)	120	28	23,3	10	0	0	147	2	1,4
Приморский край	120	36	30,0	155	25	16,1	132	14	10,6
Хабаровский край	638	84	13,2	393	26	6,6	785	32	4,1
Еврейская авт. обл. (ЕАО)	59	16	27,1	45	0	0	49	7	14,3
Камчатский край	46	7	15,2	0			58	9	15,5
Магаданская обл.	145	15	10,3	140	8	5,71	142	14	9,9
Иркутская область	210	33	15,7	200	16	8,0	196	3	1,5
Забайкальский край	69	26	37,7	62	13	20,9	181	9	4,9
Республика Бурятия	202	22	10,9	200	12	6,0	200	15	7,5
Красноярский край	295	10	3,4	304	6	1,9	352	16	4,6
Республика Алтай	0			0			92	2	2,2
Республика Хакасия	0			325	7	2,2	2	0	0
Итого	1904	277	14,6	1834	113	6,2	2336	121	5,4

В 2019 году вирусологическим методом исследованы 1904 пробы, процент выделения полио- и неполиоэнтеровирусов составил 14,6 %. В 2020 году в 113 (6,5%) из 1834 проб изолированы полиовирусы и неполиоэнтеровирусы, а в 2021 году увеличилось до 2336 количество проб, исследованных на культуре клеток, при этом удельный вес изоляции вируса снизился и составил 5,4%. В то же время в 2019 и 2020 годах самый большой процент выделения полио- и неполиоэнтеровирусов из проб сточной воды отмечался в Забайкальском крае (37,7% и 20,9 %, соответственно), а в 2021 году – в Камчатском крае (15,5%). Самый низкий процент выделения полио- и неполиоэнтеровирусов наблюдался в 2019 году в Красноярском крае (3,4%), в 2021 году – в Республике Саха (Якутия) (1,4%) и Иркутской области (1,5%). В 2020 году вирусы не были выделены в Республике Саха (Якутия), ЕАО и Камчатском крае.

Анализ результативности выбора точек отбора проб сточных вод осуществляется ежегодно в каждом субъекте, при этом принимаются во внимание доступность точки и процент выявления положительных находок. Отрицательные результаты исследований на протяжении 3-х лет были отмечены в Республике Хакасия (очистные сооружения с. Ши́ра), в Сахалинской области (г. Корсаков), в Приморском крае (п. Аякс, о. Русский), в Амурской области (г. Шимановск, очистные канализационные сооружения ЗАО «Горканал»), в Красноярском крае (г. Минусинск, г. Шарыпово, Октябрьский район г. Красноярска). В то же время высокие показатели результативности в период с 2019 по 2021 годы установлены в точках отбора Иркутской области, Камчатского и Забайкальского краёв, Республики Бурятия.

В ходе анализа результативности выбора точек пересмотрено и уменьшено число точек отбора проб в Республике Тыва (с 5 точек в 2018 г. до 4 точек в 2019-2021 гг.) в связи с внедрением адсорбционного метода отбора материала; в Хабаровском крае (с 10 точек в 2019 г. до 8 точек в 2020-2021 гг.) из-за сложности и опасности отбора проб в точках. В Магаданской области осуществлён перенос 3 точек в 2020 и 2021 годах и увеличена экспозиция адсорбента в токах сточной воды до 7

дней, так как отсутствовали положительные находки патогенов. В Забайкальском крае в 2021 году добавлены в мониторинг 2 точки в связи с пребыванием на этих территориях детей, прибывших из Таджикистана и Египта и выделяющих вакциноподобный полиовирус типа 2 (подобный штамму Сэбина типа 2).

Для секвенирования в период с 2019 по 2021 гг. в лабораторию ДВРНМЦ ЭВИ поступило 96 проб из объектов окружающей среды из 7 территорий ДФО и СФО, курируемых Центром (Хабаровский, Камчатский и Красноярский края, Амурская область, Республики Тыва и Саха (Якутия) и ЕАО). Пробы были предоставлены в виде кДНК (Республика Тыва, Амурская область) или культуральной жидкости (Хабаровский, Красноярский и Камчатский края, Республика Саха (Якутия). Пробы из ЕАО поступали через Региональный центр по лабораторному обеспечению эпиднадзора за полио/ОВП в Хабаровском крае в виде культуральной жидкости.

Всего в анализируемый период получено 43 нуклеотидные последовательности энтеровирусов (ЭВ) 13 типов, из них 2 типа полиовирусов (1 и 3 типы). Распределение количества поступивших и типированных проб представлено в таблице 3. Следует отметить, что в 2021 году возросло количество типированных энтеровирусов, удельный вес их составил 68,9%.

Таблица 3

**Исследование проб из объектов окружающей среды, поступивших в ДВРНМЦ ЭВИ
в 2019-2021 гг. из субъектов ДФО и СФО РФ**

№ п/п	Наименование федерального округа	2019		2020		2021	
		Иссле- довано	Тип опре- делен /%	Иссле- довано	Тип опре- делен / %	Иссле- довано	Тип опре- делен / %
1	ДФО	27	17 / 62,9%	5	4 / 80,0%	26	18 / 69,2%
2	СФО	33	2 / 6,1%	2	0	3	2 / 66,7%
Итого		60	19 / 31,6%	7	4 / 57,1%	29	20 / 68,9%

В целом за анализируемый период среди идентифицированных штаммов преобладали ЭВ вида В (67,4%): E11 (20,9%), CVB3 (18,6%), CVB4 (16,3%), (табл. 4).

Таблица 4

Вирусы, идентифицированные в период с 2019 по 2021 гг. в ООС

Тип ЭВ	2019	2020	2021	Всего
CVA8	2 (Р. Тыва)	-	-	2
CVA16	3 (Амурская область, Камчатский край)	-	-	3
CVB1	1 (Хабаровский край)	-	-	1
CVB3	7 (Хабаровский и Камчатский края, ЕАО)	-	1 (Красноярский край)	8
CVB4		-	7 (Хабаровский край)	7
CVB 5	1 (Хабаровский край)	-	-	1
E6	2 (Хабаровский край)	1 (Хабаровский край)		3
E11	-	2 (Хабаровский край)	7 (Хабаровский край и ЕАО)	9
CVA1	1 (ЕАО)	-	1 (Амурская область)	2
CVA13	-	-	1 (Красноярский край)	1
CVA20	1 (Хабаровский край)	-	-	1
CVA21	-	1 (Хабаровский край)	-	1
Полио 1	1 (Камчатский край)	-	-	1
Полио 3	-	-	3 (Камчатский край)	3
Всего	19	4	20	43

На втором месте по частоте выявления стоят энтеровирусы вида С (20,9%), из них лидировали полиовирусы 3 типа (6,9%). При этом штаммы полиовирусов типированы только из проб сточной воды, поступившей из Камчатского края, из них 1 штамм полиовируса 1 типа выделен в 2019 году и 3 штамма полиовируса 3 типа – в 2021 году. Результаты обнаружения вакцинных полиовирусов сообщались в ФБУЗ ЦГиЭ в Камчатском крае с рекомендацией о направлении образца в Региональный центр по лабораторному обеспечению эпиднадзора по полио/ОВП для дальнейшего исследования.

Заключение

Таким образом, во всех субъектах ДФО и СФО, курируемых ДВРНМЦ ЭВИ ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, организован надзор за циркуляцией полиовирусов в объектах окружающей среды с целью своевременного принятия управленческих решений и организации необходимых противоэпидемических мероприятий. Работа осуществляется в соответствии с действующими нормативно-методическими документами. Высокие показатели результативности в период с 2019 по 2021 гг. установлены в Иркутской области, Камчатском и Забайкальском краях, Республике Бурятия, что свидетельствует о правильной организации мониторинга и эффективности надзора.

Однако в ряде субъектов (Республика Хакасия, Амурская и Сахалинская области, Приморский и Красноярский края) выявлены некоторые недостатки в организации проведения мониторинга за циркуляцией полио- и неполиоэнтеровирусов в объектах окружающей среды, для устранения которых желательно пересмотреть и перенести точки отбора проб сточной воды, а также увеличить кратность взятия проб или время экспозиции адсорбента в точках отбора сточной воды. В субъектах ДФО и СФО, использующих для исследования проб сточной воды на полио- и неполиоэнтеровирусы только метод ПЦР (ЕАО, Амурская и Сахалинская области, ЧАО, Республики Тыва и Хакасия), необходимо внедрить и использовать вирусологический метод в соответствии с письмом Роспотребнадзора от 19.05.2020 г. № 02-9800-2020-32 «Об изменении алгоритма выделения и идентификации полиовирусов из проб сточной воды». Кроме того, всем анализируемым субъектам ДФО и СФО рекомендовано отправлять материал с выделенными из объектов окружающей среды вирусами в ДРНМЦ ЭВИ для дальнейшего молекулярно-генетического изучения.

Литература

1. Всемирная ассамблея здравоохранения, 41 сессия. (1988). Сорок первая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения: Женева, 2-13 Мая 1988 г.: резолюции и решения: приложения. – 148 с.
2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. О качестве и результативности эпидемиологического надзора за полио/ОВП и организации профилактических мероприятий на территории Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. - 2016. - №4 (277). - С. 31–34.
3. Приказ Роспотребнадзора от 11.06.2009 г. № 404 «О внесении изменений в приказ Роспотребнадзора от 04.08.2005 г. № 657 «О создании Координационного центра ликвидации полиомиелита».
4. Сизова Е.Н., Шмакова Л.Н., Ведякина Е.В. Эколого-эпидемиологический мониторинг сточных вод // Вятский медицинский вестник. - 2022. - №2 (74). - С. 89–93.
5. Nix W.A, Oberste M.S, Pallansch M.A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens // Journal of Clinical Microbiology. - 2006. - Vol. 44, N8. - P. 2698–2704.
6. World Health Organization Guidelines for environmental surveillance of poliovirus circulation. Vaccines and Biologicals. - 2003. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67854/WHO_V-B_03.03_eng.pdf?Sequenc=1

Сведения об ответственном авторе:

Сапега Елена Юрьевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник-руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: evi.khv@mail.ru

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

УДК: 616.34-002.1:616.9(571.6)"2021"

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В СУБЪЕКТАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В 2021 ГОДУ

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова¹, О.Е. Троценко¹, Т.А. Зайцева², О.П. Курганова³, М.Е. Игнатьева⁴, О.А. Фунтусова⁵, П.В. Копылов⁶, А.В. Семенихин⁷, Т.Н. Детковская⁸, Я.Н. Господарик⁹, С.А. Корсунская¹⁰, С.Э. Лапа¹¹, С.С. Ханхареев¹².

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

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск, Россия;

³Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск, Россия;

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

⁵Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, г. Южно-Сахалинск, Россия;

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

⁷Управление Роспотребнадзора по Чукотскому автономному округу, г. Анадырь, Россия;

⁸Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, г. Владивосток, Россия;

⁹Управление Роспотребнадзора по Камчатскому краю, г. Петропавловск-Камчатский, Россия;

¹⁰Управление Роспотребнадзора по Магаданской области, г. Магадан, Россия;

¹¹Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому краю, г. Чита, Россия;

¹²Управление Роспотребнадзора по Республике Бурятия, г. Улан-Удэ, Россия

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в 2021 г. была существенной. Среди субъектов ДФО наиболее высокие показатели зафиксированы в Сахалинской области и Приморском крае. В общей структуре ОКИ доминировали кишечные инфекции неустановленной этиологии (64,2%). Доля ОКИ установленной этиологии в субъектах ДФО в 2021 году варьировала от 11,6 % до 50,4% с преобладанием вирусных возбудителей (рота- и норовирусы). Очаги групповой заболеваемости ОКИ регистрировались практически во всех субъектах, за исключением Еврейской автономной области и Камчатского края. Применение молекулярно-генетических методов исследования в расследовании очагов групповой заболеваемости ОКИ в Хабаровском крае и Сахалинской области в 2021 г. позволило идентифицировать генотипы норовирусов GII.2[P16], GII.12[P16], GII.14[P7] и GIX.1[GII.P15].

Ключевые слова: эпидемический процесс, острая кишечная инфекция, норовирусная инфекция, ротавирусная инфекция, эпидемический подъем заболеваемости, молекулярное типирование

ACUTE GASTROINTESTINAL INFECTIONS INCIDENCE IN CONSTITUENT ENTITIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT IN THE YEAR 2021

E.Yu. Sapaga¹, L.V. Butakova¹, O.E. Trotsenko¹, T.A. Zaitseva², O.P. Kurganova³, M.E. Ignatyeva⁴, O.A. Funtusova⁵, P.V. Kopylov⁶, A.V. Semikhin⁷, T.N. Detkovskaya⁸, Ya.N. Gospodarik⁹, S.A. Korsunskaya¹⁰, S.E. Lapa¹¹, S.S. Khankhareev¹²

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

²Regional Rospotrebnadzor office in the Khabarovsk krai, Khabarovsk, Russia;

³Regional Rospotrebnadzor office in the Amur oblast, Blagoveshchensk, Russia;

⁴Regional Rospotrebnadzor office in the Republic Sakha (Yakutiya), Yakutsk, Russia;

⁵Regional Rospotrebnadzor office in the Sakhalin oblast, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

⁶Regional Rospotrebnadzor office in the Jewish Autonomous region, Birobidzhan, Russia;

⁷Regional Rospotrebnadzor office in the Chukotka autonomous region, Anadyr, Russia;

⁸Regional Rospotrebnadzor office in the Primorsky region, Vladivostok, Russia;

⁹Regional Rospotrebnadzor office in the Kamchatka krai, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia;

¹⁰Regional Rospotrebnadzor office in the Magadan oblast, Magadan, Russia;

¹¹Regional Rospotrebnadzor office in the Zabaykalsky krai, Chita, Russia;

¹²Regional Rospotrebnadzor office in the Republic Buryatia, Ulan-Ude, Russia;

Incidence of acute intestinal infections in the Far Eastern Federal District (FEFD) in 2021 was high. Among the subjects of the Far Eastern Federal District, highest rates were recorded in the Sakhalin region and Primorsky krai. Acute intestinal infections of unknown etiology dominated (64.2%) in the structure of all intestinal infections. The share of acute intestinal infections of established etiology in the constituent entities of the Far Eastern Federal District in 2021 ranged from 11.6% to 50.4% with a predominance of viral pathogens (rota- and noroviruses). Outbreaks of acute intestinal infections were registered almost in all constituent entities of the district, excluding the Jewish Autonomous region and Kamchatka krai. Investigation of acute intestinal infections outbreaks in the Khabarovsk krai and Sakhalin region in year 2021 performed by the means of molecular genetic analysis allowed to detect GII.2[P16], GII.12[P16], GII.14[P7] and GIX.1 [GII.P15] norovirus genotypes.

Key words: epidemic process, acute intestinal infection, norovirus infection, rotavirus infection, epidemic incidence increase, molecular typing

Введение

Одной из важных проблем здравоохранения являются острые кишечные инфекции (ОКИ), часто приводящие к обезвоживанию, тяжелому состоянию пациентов, а иногда – к летальному исходу. Вспышки ОКИ ежегодно регистрируются в разных странах мира, в том числе и в РФ. В структуре возбудителей ОКИ лидируют норовирусы, вызывающие во всех возрастных группах большинство спорадических случаев и вспышек острого гастроэнтерита [2]. Согласно последней предложенной классификации, среди норовирусов выделяют десять генетических групп – GI–GX. Наиболее распространенной является геногруппа GII, основным генетическим вариантом, циркулирующим в мире с 2012 года, стал норовирус GII.4 Sydney [8].

В то же время определенный интерес среди возбудителей ОКИ вызывают ротавирусы группы А, к которой относятся около 90% ротавирусов, поражающих человека [9]. Максимальное распространение в популяции человека получили ротавирусы генотипов G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8].

Ранее нами проанализирована динамика заболеваемости ОКИ в 3-х субъектах Дальневосточного федерального округа (ДФО) – в Хабаровском крае, Амурской и Еврейской автономных областях в период с 2015 по 2020 гг. [5]. Показано, что наибольшее число случаев ОКИ в целом по ДФО пришлось на 2016 г., а среди анализируемых субъектов заболеваемость была высокой в Амурской области в том же году. Кроме того, ежегодно в Амурской области и Хабаровском крае показатели заболеваемости ОКИ были в 1,5 раза больше, чем в среднем по Российской Федерации. В Еврейской автономной области показатели заболеваемости ОКИ в анализируемый период регистрировались примерно на уровне среднероссийских показателей. В структуре ОКИ в целом по ДФО преобладали кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии (ОКИ неустановленной этиологии). В то же время отмечалась тенденция роста показателей заболеваемости ОКИ, вызванных установленными бактериальными и вирусными возбудителями, из которых ведущее место занимали вирусные патогены. Кроме того, в анализируемых субъектах в период с 2015 по 2020 гг. были зарегистрированы очаги групповой заболеваемости норовирусной инфекцией (НВИ), в эпидемиологическом расследовании части из них принимал участие ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. За анализируемый период методом секвенирования было получено 135 нуклеотидных последовательностей НВ 7 генотипов (GII.4, GII.6, GII.3, GII.2, GII.12, GII.7, GII.17). Было установлено, что случаи групповой заболеваемости норовирусной инфекцией в анализируемых субъектах были связаны с генотипами норовирусов, имевшими глобальное распространение и вызывавшими вспышки в других регионах мира.

Следует отметить, что в 2020 г. в субъектах ДФО наблюдалось значительное снижение заболеваемости ОКИ по сравнению с предыдущими годами, вероятнее всего обусловленное введением

строгих ограничительных мер, направленных на предотвращение распространения среди населения возбудителя COVID-19. С целью выявления особенностей эпидемического процесса ОКИ на фоне продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции в 2021 году проведен анализ заболеваемости ОКИ в субъектах ДФО с применением эпидемиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями в субъектах Дальневосточного федерального округа РФ в 2021 г. 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.

Для оценки интенсивности эпидемического процесса использованы показатели темпов роста/снижения заболеваемости ОКИ по сравнению с показателями предшествующего года, а также наличие либо отсутствие групповой заболеваемости. Для описания качественных признаков (относительных величин – показателей заболеваемости, удельного веса) использовались показатели частоты из расчета на 100 000, показатели распределения (%), а также стандартной ошибки (m) относительных величин (P), где $I_{выб}$ – выборочный показатель, Q – 100 - $I_{выб}$ (или 100 000 - $I_{выб}$ и т.д.), n – объем выборки: $m = \sqrt{I_{выб} \times Q/n}$. При количестве выборки в группе $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена, где $I_{выб}$ – выборочный показатель, Q – 100 - $I_{выб}$ (или 100 000 - $I_{выб}$ и т.д.), n – объем выборки: $m = \sqrt{I_{выб} \times Q(n-1)}$. Кроме того, был использован 95% доверительный интервал (95% ДИ), который рассчитывался по формуле: $95\% ДИ = P \pm t \cdot m$, где P – показатель в относительных величинах, m – ошибка относительной величины, t – коэффициент для вычисления 95% ДИ, равный 1,96 [3].

В лаборатории ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2021 г. исследованы 59 проб биологического материала от 50 лиц с подозрением на ОКИ и 9 контактных с больными ОКИ, собранных в очагах групповой заболеваемости в Хабаровском крае и Сахалинской области.

Для положительных на наличие РНК норовирусов образцов проводили амплификацию фрагмента в области соединения ORF1/ORF2 (частичные участки RdRp и VP1) с праймерами MON431 (TGG ACI AGR GGI CCY AAY CA) и G2SKR (CCR CCN GCA TRH CCR TTR TAC AT) [7].

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

Для определения генотипа норовируса полученные нуклеотидные последовательности анализировали с помощью онлайн-инструмента Norovirus Typing Tool Version 2.0 (Netherlands National Institute for Public Health and the Environment (RIVM); <https://www.rivm.nl/mpf/typingtool/norovirus/>), 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>).

Филогенетический анализ выполнен с применением программного обеспечения MEGA 6.0. Филогенетические деревья построены с помощью метода Neighbor-Joining с использованием эволюционной модели Кимуры (Kimura 2-parameter model). Для оценки статистической достоверности узлов применяли бутстрэп-анализ с использованием 1000 случайных выборок.

Для статистической обработки полученных результатов применены пакеты прикладных программ Excel 2013 (Microsoft Office 2013) с использованием параметрических методов вариационной статистики [1, 4].

Результаты и обсуждение

В 2021 году в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) зарегистрированы 40035 случаев острой кишечной инфекции (ОКИ), показатель заболеваемости составил 492,79 на 100 тыс. населения, превысив на 9,1% аналогичный по ДФО показатель 2020 года и на 30,2% общероссийский показатель 2021 года (343,85 случаев на 100 тыс. населения), (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость ОКИ в субъектах ДФО РФ в период с 2019 по 2021 гг.

	Показатели заболеваемости ОКИ					
	2019		2020		2021	
	абс	на 100 тыс.	абс	на 100 тыс.	абс	на 100 тыс.
Республика Саха (Якутия)	4943	510,9	2604	268,4	3669	373,6
Приморский край	18948	995,5	11942	630,1	11961	636,9
Хабаровский край	11734	887,9	6814	518,1	6657	511,6

Амурская область	6442	812,2	3112	393,6	3281	419,6
Сахалинская область	6536	1335,6	3890	796,4	4708	969,5
ЕАО	1074	671,4	515	325,2	494	315,7
Магаданская область	806	571,5	422	301,0	409	294,2
Камчатский край	2069	657,1	1040	332,9	804	257,9
Забайкальский край	5515	517,4	3603	340,02	3205	304,2
Республика Бурятия	5511	560,7	3405	345,3	4679	487,3
ЧАО	427	867,5	194	382,5	284	564,7
ДФО	64005	781,6	37541	459,7	40151	492,8
Российская Федерация	780496	531,7	424389	289,2	503589	343,85

Наиболее высокая заболеваемость зафиксирована в Сахалинской области (969,5) и в Приморском крае (636,9), при этом не достигнув среднеголетних показателей (табл. 2).

Таблица 2

**Заболеваемость ОКИ в субъектах ДФО в 2021 году
в сравнении со среднеголетними показателями (СМПЗ)**

	СМПЗ	Показатели заболеваемости в 2021 году на 100 тыс. населения
Республика Бурятия	695,6	487,3
Республика Саха (Якутия)	494,1	373,6
Забайкальский край	514,8	304,2
Камчатский край	658,9	257,9
Приморский край	998,7	636,9
Хабаровский край	717,6	511,6
Амурская область	790,3	419,6
Магаданская область	664,2	294,2
Сахалинская область	1 357,6	969,5
Еврейская автономная область	539,3	315,7
Чукотский автономный округ	643,2	564,7

В структуре ОКИ в 2021 году в целом по ДФО преобладали кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии (ОКИ неустановленной этиологии), доля которых в среднем составила 64,2% (95%ДИ 62,6–65,8), а показатель заболеваемости увеличился на 5,0% по сравнению с 2020 годом. Наибольший удельный вес ОКИ неустановленной этиологии в 2021 году зарегистрирован в Хабаровском (87,5%) и Забайкальском (86,6%) краях. Данная особенность может свидетельствовать о недостаточном уровне использования современных методов лабораторной этиологической диагностики этой группы заболеваний.

Доля ОКИ установленной этиологии в субъектах ДФО в 2021 году варьировала от 11,6 % (Хабаровский край) до 50,4% (Магаданская область). При этом в анализируемых субъектах ДФО доминировали вирусные возбудители кишечных инфекций (рота- и норовирусы), доля которых в 2021 году составила в среднем 86,9 % (95%ДИ 84,7–89,1), обусловив более 50,0% заболеваний ОКИ установленной этиологии (рис.1).

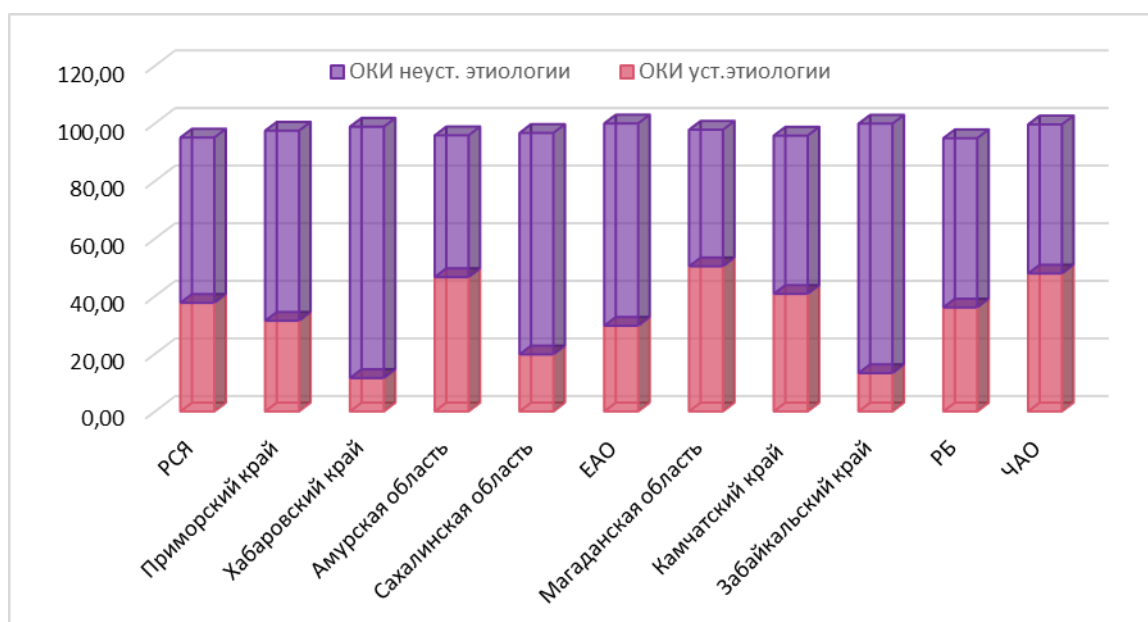


Рис. 1. Процентное соотношение ОКИ установленной и не установленной этиологии в субъектах ДФО в 2021 году

В возрастной структуре всех ОКИ преобладали дети до 17 лет (81,1%). В целом по ДФО среди детского контингента отмечался наибольший удельный вес ОКИ не установленной этиологии (34,9%) в возрастной группе 3-6 лет, в то время как у детей в возрасте 1-2 года чаще регистрировались ОКИ установленной этиологии (40,4%), (рис. 2). При этом в отдельных субъектах выявлены особенности среди детских возрастных групп: ОКИ не установленной этиологии в Республике Саха (Якутия) преобладали среди детей 1-2 лет (32,5%), а в Еврейской автономной и Магаданской областях – у детей в возрасте 7-14 лет (40,0% и 31,9%, соответственно). ОКИ установленной этиологии преобладали у детей 3-6 лет в Приморском и Камчатском краях, Сахалинской области и ЧАО (36,6%, 41,4%, 40,1% и 46,5%, соответственно).

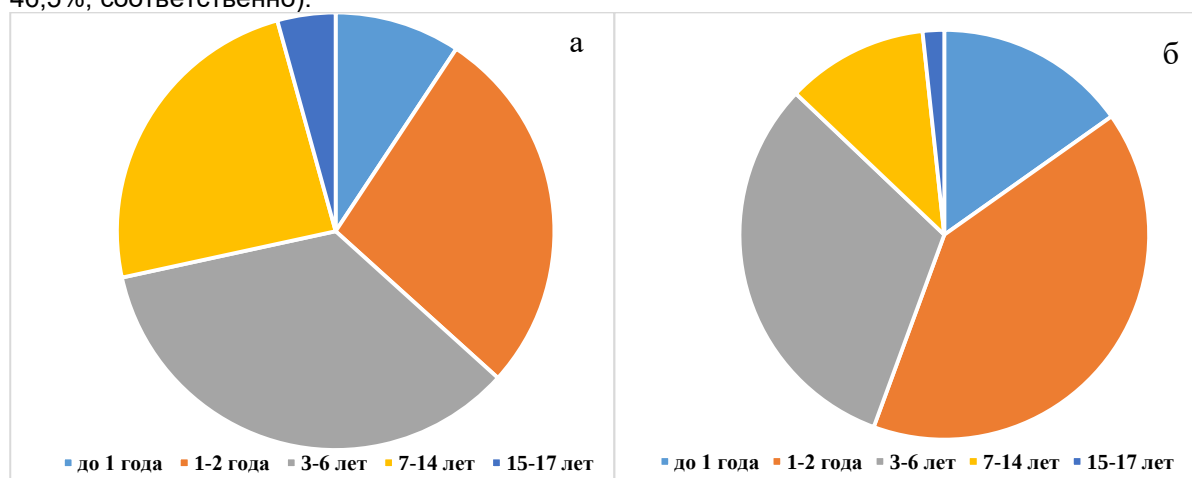


Рис. 2. Процентное соотношение ОКИ не установленной (а) и установленной (б) этиологии среди детей разных возрастных групп в ДФО в 2021 году

Случаи **ротавирусной инфекции (РВИ)** в 2021 году регистрировались во всех субъектах ДФО, показатель заболеваемости составил 73,97 на 100 тыс. населения, превысив в 1,5 раза общероссийский показатель. Среди субъектов ДФО наиболее высокий показатель заболеваемости РВИ в 2021 году, превысивший в 1,8 раза показатель по округу, отмечен в Приморском крае (136,2 на 100 тыс. населения).

Максимальный удельный вес РВИ в ДФО зарегистрирован среди детей в возрасте 1–2 лет (42,8%). При этом наибольшее количество заболевших детей в возрасте 1-2 лет отмечалось в республиках Саха (Якутия) и Бурятия (53,35% и 49,9%, соответственно), Хабаровском и Забайкальском краях (44,8% и 44,7%, соответственно), Амурской (48,1%), Еврейской автономной (39,5%) и Магаданской (57,8%) областях.

Среди очагов групповой заболеваемости, вызванных возбудителями с фекально-оральным механизмом передачи, РВИ занимает 2 место. В 2021 г. в ДФО было зарегистрировано 7 очагов груп-

повой заболеваемости ротавирусной инфекцией (общее число пострадавших – 61 человек), из них 6 очагов – в дошкольных образовательных учреждениях.

В субъектах ДФО в 2021 году высокие показатели заболеваемости **норовирусной инфекцией (НВИ)**, превышающие окружной показатель в 1,5 раза и более, отмечены в Чукотском АО (155,1 на 100 тыс. населения), Республике Бурятия (80,1 на 100 тыс. населения) и Магаданской области (62,6 на 100 тыс. населения). В возрастной структуре больных НВИ в целом по ДФО преобладают дети от 1 до 2-х лет (39,8%), максимальный показатель заболеваемости в данной возрастной группе зарегистрирован в 5 субъектах (республики Саха (Якутия) и Бурятия, Еврейская автономная, Амурская и Магаданская области) и варьировал от 1336,8 на 100 тыс. населения (Магаданская область) до 515,6 на 100 тыс. населения (ЕАО). В остальных субъектах НВИ регистрировалась преимущественно среди детей 3-6 лет (Приморский, Хабаровский, Камчатский и Забайкальский края, Сахалинская область). В Чукотском автономном округе НВИ у детей в возрастных группах 1-2 и 3-6 лет зафиксирована в равных долях.

Следует отметить, что НВИ лидирует в структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции. В 2021 г. в ДФО зарегистрировано 12 очагов групповой заболеваемости НВИ с общим количеством пострадавших 176 человек. Наибольшее количество вспышек зарегистрировано в дошкольных и общеобразовательных учреждениях.

Заболеваемость **сальмонеллезом** зарегистрирована во всех субъектах ДФО в 2021 г., максимальный показатель заболеваемости, превышающий в 2 раза окружной (15,3 на 100 тыс. населения), отмечен в Сахалинской области (31,5 на 100 тыс. населения). Среди детского населения заболеваемость сальмонеллезом в целом по ДФО преобладала в возрастной группе 3-6 лет, однако в некоторых субъектах чаще наблюдалась в более старшем возрасте – 7-14 лет (Республика Саха (Якутия), Камчатский край, Магаданская область).

Бактериологически подтвержденный **шигеллёз** в 2021 году зарегистрирован всего у 16 человек в 7-ми субъектах ДФО (республики Саха (Якутия) и Бурятия, Приморский и Забайкальский края, Амурская, Сахалинская и Магаданская области), показатель заболеваемости в целом по ДФО составил 0,2 на 100 тыс. населения.

Очаги групповой заболеваемости, обусловленные сальмонеллезом и шигеллёзом, в субъектах ДФО в 2021 году не зарегистрированы.

Таким образом, в ДФО в 2021 г. отмечены высокие показатели заболеваемости ОКИ. Среди субъектов ДФО наибольшая заболеваемость ОКИ зафиксирована в Сахалинской области (969,5 на 100 тыс. населения) и Приморском крае (636,9 на 100 тыс. населения). В общей структуре ОКИ доминировали кишечные инфекции неустановленной этиологии, удельный вес которых в среднем составил 64,2%. Доля ОКИ установленной этиологии в субъектах ДФО в 2021 году варьировала от 11,6 % до 50,4% с преобладанием вирусных возбудителей (рота- и норовирусы). В целом по ДФО наибольший удельный вес ОКИ неустановленной этиологии отмечался среди детского контингента в возрастной группе 3-6 лет, в то время как у детей в возрасте 1-2 года чаще регистрировались ОКИ установленной этиологии. Очаги групповой заболеваемости ОКИ регистрировались практически во всех субъектах, за исключением Еврейской автономной области и Камчатского края.

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2021 году принимал участие в расследовании вспышек НВИ, зарегистрированных в Хабаровском крае и Сахалинской области.

В январе, феврале и мае 2021 года в **Хабаровском крае** зарегистрированы 3 очага групповой заболеваемости норовирусной этиологии с общим количеством пострадавших 59 человек, в том числе и работников пищеблока: КГБОУ «Школа-интернат №2» г. Хабаровска, МКОУ СОШ имени С.С. Вострецова с. Вострецово Охотского района и в КГБПОУ «Комсомольский строительный колледж» г. Комсомольска-на-Амуре. Во всех трёх случаях вероятным источником инфекции был персонал пищеблока, а факторами передачи – блюда, контаминированные норовирусами в процессе приготовления. При исследовании клинического материала от заболевших воспитанников и персонала пищеблоков методом секвенирования получены нуклеотидные последовательности трех разных генотипов норовирусов: в КГБОУ «Школа-интернат №2» г. Хабаровска – Norovirus GIX.1 [GII.P15], среди учащихся МКОУ СОШ имени С.С. Вострецова с. Вострецово Охотского района – Norovirus GII.14[P7], этиологическим агентом третьей вспышки, в г. Комсомольске-на-Амуре, оказался Norovirus GII.12[P16].

При сравнительном анализе полученных нуклеотидных последовательностей установлена их полная идентичность между собой для каждого очага отдельно, что свидетельствовало о едином источнике инфекции. Генотип норовируса GIX.1[GII.P15] оказался на 96,1% сходным с норовирусами, циркулировавшими в Китае в 2018 г., при этом данных о циркуляции норовируса GIX.1 [GII.P15] в других субъектах Российской Федерации нами не найдено. Генотип норовируса GII.14[P7] ранее в субъектах ДФО нами не выявлялся, по данным GenBank широко циркулировал в странах Юго-Восточной Азии (Таиланд, Китай) в 2016-2018 годах.

Следует отметить, что Norovirus GII.12[P16] в 2019 году уже вызвал групповую заболеваемость в детском саду №23 г. Хабаровска [5]. При сравнении нуклеотидных последовательностей

Norovirus GII.12[P16] из очагов 2019 и 2021 гг. установлено их сходство между собой на 98,0%, а также с вирусами, циркулировавшими в США в 2018 году и в России в 2020 году.

В Сахалинской области в январе 2021 года зарегистрирован очаг групповой заболеваемости острой кишечной инфекции в МАДОУ №24 Солнышко (г. Южно-Сахалинск) с количеством заболевших 38 человек. В ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в клиническом материале от 15 заболевших методом секвенирования получены нуклеотидные последовательности Norovirus GII.2[P16]. По анализируемому участку генома норовируса выявлена полная идентичность нуклеотидных последовательностей, полученных из всех исследованных проб, что свидетельствует о едином источнике инфицирования в очаге групповой заболеваемости. Данный генотип норовируса оказался на 91,6% сходным со штаммами, выявленными в г. Новосибирске в 2018 году, в г. Хабаровске и в г. Благовещенске в 2019 году [6].

Филогенетические взаимоотношения генотипов норовирусов, выявленных в очагах групповой заболеваемости в Хабаровском крае и Сахалинской области в 2021 г., представлены на рис. 3.

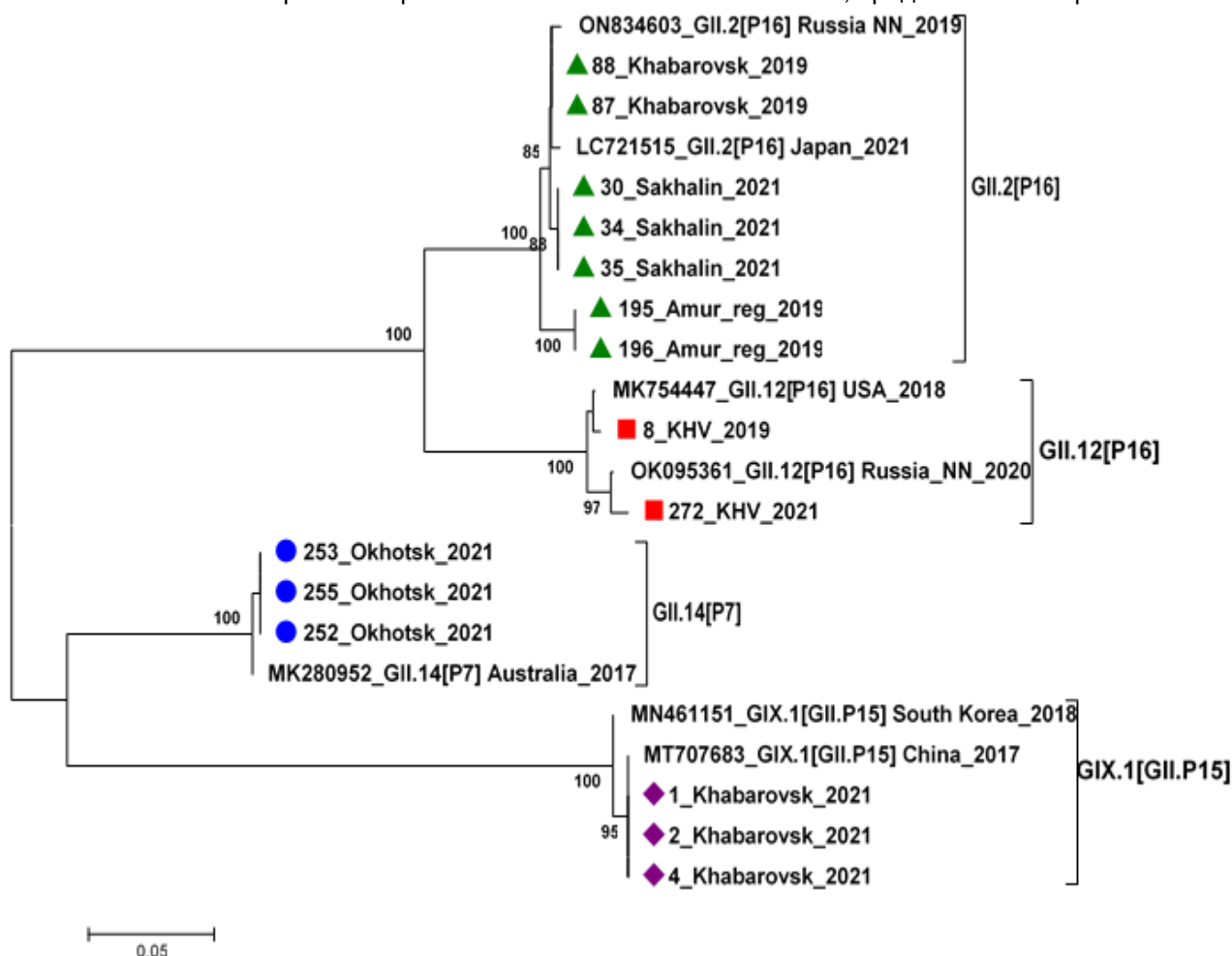


Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа участка ORF1/ORF2 нуклеотидных последовательностей норовирусов генотипов GII.2[P16], GII.12[P16], GII.14[P7], GIX.1[GII.P15].

По результатам проведенных исследований в GenBank были депонированы 5 нуклеотидных последовательностей норовирусов II и IX генотипов, из них норовирусы GII.2 под номерами OR615095-OR615096 и GIX.1 под номерами OR615097-OR615099.

Таким образом, при участии ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора этиологически расшифрованы очаги групповой заболеваемости норовирусной инфекцией в Хабаровском крае и Сахалинской области. При анализе клинических данных, собранных при расследовании вспышек НВИ, установлено, что у большинства пострадавших инфекция протекала в легкой форме гастроэнтерита, не требующей госпитализации в лечебные учреждения. Возникновению очагов способствовали несоблюдение гигиены и противоэпидемических мероприятий, нарушение санитарного законодательства на пищеблоках учреждений, несвоевременное выявление заболевших лиц и их изоляция.

Заключение

Заболеваемость ОКИ в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в 2021 г. отмечалась на высоких цифрах. Среди субъектов ДФО наибольшее количество заболевших ОКИ зафиксировано в Сахалинской области (969,5 на 100 тыс. населения) и Приморском крае (636,9 на 100 тыс. населения). В общей структуре ОКИ доминировали кишечные инфекции неустановленной этиологии, удельный вес которых в среднем составил 64,2%. Доля ОКИ установленной этиологии в субъектах ДФО в 2021 году варьировала от 11,6 % до 50,4% с преобладанием вирусных возбудителей (рота- и норовирусы).

В целом по ДФО наибольший удельный вес ОКИ неустановленной этиологии отмечался среди детского контингента в возрастной группе 3-6 лет, в то время как у детей в возрасте 1-2 года чаще регистрировались ОКИ установленной этиологии.

В структуре вирусных кишечных инфекций ротавирусная инфекция преобладала в Приморском крае (136,2 на 100 тыс. населения), а норовирусная инфекция – в ЧАО (155,1 на 100 тыс. населения), превысив показатель по округу в 1,5 раза и более. Среди детей, больных НВИ и РВИ, в целом по ДФО преобладает возрастная группа от 1 до 2-х лет.

Очаги групповой заболеваемости ОКИ вирусной этиологии в 2021 г. регистрировались практически во всех субъектах, за исключением Еврейской автономной области и Камчатского края. Вспышки зафиксированы преимущественно в детских дошкольных учреждениях, а вероятными путями передачи инфекции были контактно-бытовой и пищевой.

Результаты расследования очагов групповой заболеваемости ОКИ вирусной этиологии продемонстрировали важность такого компонента эпидемиологического надзора, как молекулярно-генетические исследования, позволяющие установить генотип возбудителя и возможные эпидемиологические связи случаев заболеваний. Так, методом секвенирования клинического материала от заболевших и работников пищеблоков из очагов групповой заболеваемости ОКИ в Хабаровском крае и Сахалинской области в 2021 г. были идентифицированы генотипы норовирусов GII.2[P16], GII.12[P16], GII.14[P7] и GIX.1[GII.P15]. Кроме того, сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей позволил выявить полную идентичность выделенных норовирусов отдельно в каждом очаге, что свидетельствовало о едином источнике инфицирования.

Дальнейший молекулярно-эпидемиологический мониторинг ОКИ является необходимым инструментом эпидемиологического надзора, способствующим более полному расследованию очагов групповой заболеваемости, а также позволяющим отслеживать циркуляцию и распространение различных генотипов кишечных вирусов на территории Российской Федерации.

Литература

1. Бессмертный Б.С., Ткачева М.Н. Статистические методы в эпидемиологии. – М.: Медгиз, 1961. – 106 с.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796 (дата обращения 20.09.2022 г.)
3. Петрухина М.И., Старостина Н.В. Статистические методы в эпидемиологическом анализе. – М., 2006. – 99 с.
4. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011. – 156 с.
5. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями, вызванными вирусными возбудителями, в субъектах Дальневосточного федерального округа // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 41. – С. 36-43.
6. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Эпидемиологические аспекты норовирусной инфекции на современном этапе // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 40. – С. 72-78.
7. Cannon JL, Barclay L, Collins NR et al. Genetic and Epidemiologic Trends of Norovirus Outbreaks in the United States from 2013 to 2016 Demonstrated Emergence of Novel GII.4 Recombinant Viruses. // Journal of Clinical Microbiology. – 2017 – V. 55(7). – P. 2208-2221. – DOI: 10.1128/JCM.00455-17.
8. Chhabra P., de Graaf M., Parra G.I. et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. // J. Gen. Vir. – 2019 – V. 100. – P. 1393-1406. – DOI 10.1099/jgv.0.001318.
9. Crawford S.E., Ramani S., Tate J.E. et al. Rotavirus infection. // Nat. Rev. Dis Primers. – 2017. – Nov 9 (3). – P. 17083. – DOI: 10.1038/nrdp.2017.83.

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: adm@hniiem.ru

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

УДК 578.891:578.5:001.891(571.61)

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА С СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

В.О. Котова¹, Л.А. Балахонцева¹, Е.А. Базыкина¹, О.Е. Троценко¹,
О.П. Курганова², О.М. Юргина³, Е.Н. Бурдинская³, Ю.А. Натыкан³,
И.М. Чурсина³

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

²Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск, Российская Федерация

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», г. Благовещенск, Российская Федерация

Изучение генетического разнообразия вируса гепатита С (HCV) имеет большое практическое значение при проведении молекулярно-эпидемиологических исследований, разработке средств специфической профилактики и для определения тактики терапии. Проведен серологический и молекулярно-генетический анализ 70 образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов с диагнозом хронический гепатит С (ХГС), проживающих на территории Амурской области. РНК HCV была обнаружена в 48 (68,6±5,5%) образцах плазмы крови. Генотипирование HCV, проведенное с использованием набора «АмплиСенс -1/2/3» («Интерлабсервис»), показало, что на территории области среди обследованных пациентов незначительно преобладал 1 генотип вируса – 50,0±7,2% (n=24). Генотип 3 HCV обнаружен у 21 пациента (43,8±7,2%). В 3 случаях (6,2±3,5%) выявлен 2 генотип. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области NS5b генома HCV, проведенный для 40 РНК HCV-положительных образцов, выявил следующее соотношение субтипов: 1в - 22 (55,0±7,9%), 3а - 15 (37,5±7,7%), 2а - 1 (2,5±2,5%), 2к - 1 (2,5±2,5%), 2к/1в - 1 (2,5±2,5%).

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

GENETIC DIVERSITY OF HEPATITIS C VIRUS AMONG THE POPULATION OF THE AMUR REGION

V.O. Kotova¹, L.A. Balakhontseva¹, E.A. Bazykina¹, O.E. Trotsenko¹, O.P. Kurganova²,
O.M. Yurgina³, E.N. Burdinskaya³, Yu.A. Natykan³, I.M. Chursina³

¹Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Rospotrebnadzor, Khabarovsk, Russian Federation

²Regional Office of Rospotrebnadzor in Amur region, Blagoveshchensk, Russian Federation

³FBUZ "Center of Hygiene and Epidemiology in the Amur region", Blagoveshchensk, Russian Federation

Evaluation of hepatitis C virus (HCV) genetic diversity is of great practical importance while conducting molecular epidemiologic studies, specific preventive measures and determining therapy tactics. Serological and molecular-genetic analysis of 70 serum/plasma samples obtained from patients diagnosed with chronic hepatitis C residing in the Amur Region was carried out. HCV RNA was detected in 48 (68,6±5,5%) plasma samples. HCV genotyping that was carried out utilizing AmpliSens - 1/2/3 kit (Interlab-service), showed that 1 genotype of the virus slightly prevailed – in 50,0±7,2% of the samples (n=24). HCV genotype 3 was found in 21 patients (43,8±7,2%). Genotype 2 was identified in 3 cases (6,2±3,5%). Phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of the NS5b region of the HCV genome that was carried out for 40 HCV-positive RNA samples, showed following ratio of subtypes: 1b - 22 (55,0±7,9%), 3a - 15 (37,5±7,7%), 2a - 1 (2,5±2,5%), 2k - 1 (2,5±2,5%), 2k/1b - 1 (2,5±2,5%).

Key words: hepatitis C virus, genotype, subtype, recombinant forms, chronic hepatitis C, phylogenetic analysis.

Введение

Гепатит С (ГС) продолжает оставаться одной из актуальных проблем здравоохранения всего мира и характеризуется широкой распространенностью, отсутствием вакцинопрофилактики, частым развитием хронических форм заболевания с возможностью формирования таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим ГС страдает 58 миллионов человек. В 2019 г. от ГС умерло приблизительно 290 000 человек, главным образом в результате цирроза и первичного рака печени. Ежегодно в мире фиксируется до 1,5 миллионов новых случаев инфицирования [23].

Вирус гепатита С (ВГС, HCV) встречается во всех регионах мира. Наибольшее количество случаев приходится на Восточное Средиземноморье и Европейский регион. В странах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана хроническим ГС страдает примерно по 10 миллионов человек, а в Африканском регионе и государствах Америки число больных хроническим ГС, по оценкам, составляет 9 и 5 миллионов человек, соответственно [23].

Большое влияние на течение инфекционного процесса ГС и на особенности эпидемиологии данной инфекции оказывает высокая генетическая гетерогенность вируса. ВГС является РНК-содержащим вирусом, который обладает высокой генетической вариабельностью, соответствующей быстрой замещаемости нуклеотидов. Это не только затрудняет разработку эффективных методов специфической профилактики, но и способствует быстрому формированию вариантов вируса, устойчивых к действию противовирусных препаратов. В настоящее время на основе филогенетического анализа полногеномных нуклеотидных последовательностей изоляты HCV подразделяют на 8 генотипов и 93 подтвержденных субтипов [11, 13]. Геномы среди генотипов HCV отличаются друг от друга примерно на 30-35 %, а различия между субтипами составляют 15-20 % [12, 22]. Субтипы включают в себя изоляты, состоящие из квазивидов – совокупности генетически близких вариантов вируса, структурно и антигенно отличающихся между собой, в пределах одного индивидуума. Генетическая вариабельность квазивидов достигает 1–3% [17].

Для каждого генотипа характерна определенная частота встречаемости и географическая зона распространения. Так, на долю 1 генотипа, который имеет 14 субтипов (1a-1o), приходится больше всего случаев заболеваемости ГС в мире - 83,4 миллиона (46,2%). Наиболее распространенными субтипами являются субтипы 1a и 1b, которые встречаются повсеместно. Следующим наиболее распространенным геновариантом вируса является 3 генотип HCV, который по оценкам исследователей, составляет 54,3 миллиона (30,1%) случаев заболеваемости ГС в мире, и встречается в Центральной и Южной Азии, Латинской Америке и Восточной Европе. На долю генотипов 2, 4 и 6, которые имеют ограниченное географическое распределение, приходится большая часть оставшихся случаев инфицирования, с распространенностью, оцениваемой в 9,1%, 8,3% и 5,4%, соответственно. Частота распространения 5 генотипа составляет <1% [19]. Генотип 2 вируса ГС чаще встречается в странах Азии и Западной Африки, в то время как высокая частота инфицирования 4 генотипом происходит в Центральной, Восточной и Северной Африке, а также на Ближнем Востоке. Генотип 5 распространен в Южной Африке, генотип 6, имеющий наибольшее количество субтипов - в Восточной и Юго-Восточной Азии, 7 – в Центральной Африке. В 2018 году в Канаде у выходцев из штата Пенджаб (Индия) был обнаружен 8 генотип вируса [11].

В 2002 г. в Санкт-Петербурге был обнаружен первый межгенотипный рекомбинантный вариант HCV - RF2k/1b, структурная часть генома которого образована субтипом 2k, а неструктурная – субтипом 1b вируса [14, 15]. В 2005 г. рекомбинантная форма RF2k/1b была включена в классификацию HCV как отдельная номенклатурная единица - RF 01_1b2k (рекомбинантная форма), а в 2009 – как CRF 01_1b2k (циркулирующая рекомбинантная форма) [2, 16, 20]. В настоящее время это единственный рекомбинантный вариант HCV, который широко распространен в мире и имеет эпидемиологическое значение. Современная классификация HCV включает 9 межгенотипных рекомбинантных форм [13]. Изучение рекомбинации HCV 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 терапию препаратами интерферонов [4].

Изучение распространения генотипов HCV на территориях Российской Федерации проводится с середины 1990-х гг. [5]. По результатам молекулярно-генетических исследований установлено, что на территории Российской Федерации доминируют генотипы 1b и 3a [7-10]. Необходимо отметить, что, 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 [3].

Изучение генетического разнообразия возбудителей вирусных гепатитов и проведение молекулярно-генетического мониторинга за циркулирующими на каждой отдельной территории геновариантами вирусов, осуществляемое с помощью молекулярно-генетических методов и приемов молекулярной эпидемиологии, имеют не только клиническое значение, но и играют важную роль в решении вопросов эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами. Данные исследования позволяют выявлять завозные случаи заболевания, прогнозировать изменение эпидемиологической ситуации, разрабатывать новые стратегические подходы к усовершенствованию системы профилактики инфекций.

Цель работы: охарактеризовать современную эпидемиологическую ситуацию по вирусному гепатиту С в Амурской области и провести анализ генетического разнообразия вируса гепатита С (HCV), циркулирующего среди населения Амурской области.

Материалы и методы

При анализе заболеваемости использованы данные форм государственного статистического наблюдения №№ 1,2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», а также материал, представленный Управлением Роспотребнадзора по Амурской области по запросу ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. Проведён ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусным гепатитом С (ВГС) на территории Амурской области.

С целью проведения анализа генетического разнообразия вируса гепатита С, циркулирующего среди населения Амурской области, исследовано 70 образцов плазмы крови от жителей г. Благовещенска Амурской области, в том числе 65 образцов от пациентов с диагнозом хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и 5 - от пациентов с острым вирусным гепатитом С (ОВГС). Среди обследованных было 44 женщины (62,9±5,8%) и 26 мужчин (37,1±5,8%). Средний возраст пациентов составил 47,6±1,6 лет.

Все поступившие образцы сывороток крови протестированы на наличие маркеров вирусного гепатита С: антитела к вирусу гепатита С – анти-ВГС (IgG+IgM) с проведением подтверждающего теста, анти-ВГС IgM. Сыворотки крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест», согласно инструкциям производителя.

Выделение нуклеиновых кислот из 100 мкл плазмы крови производили с использованием комплекта реагента «АмплиПрайм РИБО-преп» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), согласно инструкции производителя.

Первичный анализ на выявление РНК HCV, определение вирусной нагрузки и генотип вируса проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с помощью коммерческих наборов «АмплиСенс® HCV-FL», «АмплиСенс®HCV-Монитор-FL», «АмплиСенс -1/2/3» (ООО, «Интерлабсервис», Москва, Россия), согласно инструкциям производителя, и прибора «Rotor Gene Q» (Qiagen, Германия). Обратную транскрипцию для получения кДНК проводили с использованием коммерческого набора «Реверта-Л».

Для 40 РНК HCV-положительных образцов с целью получения нуклеотидных последовательностей фрагмента области NS5b генома HCV была проведена двухступенчатая ПЦР со специфическими праймерами («Синтол», Россия) к данному участку генома, взятыми из литературных источников (табл. 1) [18].

Таблица 1

Праймеры, используемые для амплификации фрагмента NS5b генома ВГС

	Последовательность (5'→3')	Направление	Положение в геноме
1	TATGAYACCCGCTGYTTTGAC	Прямой	8256-8275
	GARTACCTRGTCATAGCCTC	Обратный	8622-8641
2	CTGYTTTGACTCMACRGTCAC	Прямой	8267-8287
	ATAGCCTCCGTGAAGRCTC	Обратный	8611-8630

Условия для обоих раундов ПЦР были следующими: 95°C –2 мин., затем 30 циклов: денатурация при 95°C – 30 сек., отжиг при 60°C – 30 сек. и удлинение цепи при 72°C – 1 мин. Полученный в ходе ПЦР продукт величиной 320 п.н. определяли в электрофорезе в 2% агарозном геле.

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 HCV полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST в сравнении с последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank (<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 древа.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Excel 2013 и с расчетом средней арифметической ошибки. Использовался метод описательной и аналитической эпидемиологии.

Результаты исследования.

Амурская область является субъектом РФ, входящим в состав Дальневосточного федерального округа (ДФО). Численность населения субъекта по состоянию на 01.01.2022 г. составляет 772525 человек. Юго-западная часть Амурской области граничит с Китайской Народной Республикой.

В многолетней динамике эпидемическая ситуация по заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Амурской области характеризуется как нестабильная, с волнообразным течением. По данным федеральной статистической отчетной формы «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ», показатель суммарной заболеваемости всех форм парентеральных вирусных гепатитов в период с 2012 года по 2020 год снизился на 43,0%. При этом в 2019 году отмечен подъем заболеваемости, показатель составил 51,8 случай на 100 тыс. населения за счет увеличения числа больных хроническим вирусным гепатитом С. В 2020 году вновь отмечено снижение показателя в 2 раза (рис.1).

В многолетней динамике заболеваемости острым вирусным гепатитом С (ОВГС) отмечается тенденция к снижению. В 2020 году зарегистрировано 2 случая, показатель заболеваемости составил 0,25 на 100 тыс. населения, что ниже уровня 2019 года в 3 раза (6 случаев, показатель составил 0,76 на 100 тыс. населения). Уровень заболеваемости ОВГС в Амурской области оказался на 37,5% ниже показателя по Дальневосточному федеральному округу (0,40) и на 62,1% – среднероссийского уровня (0,66). Среди детей случаев заболеваний ОВГС в Амурской области в 2020 году не зарегистрировано [6].

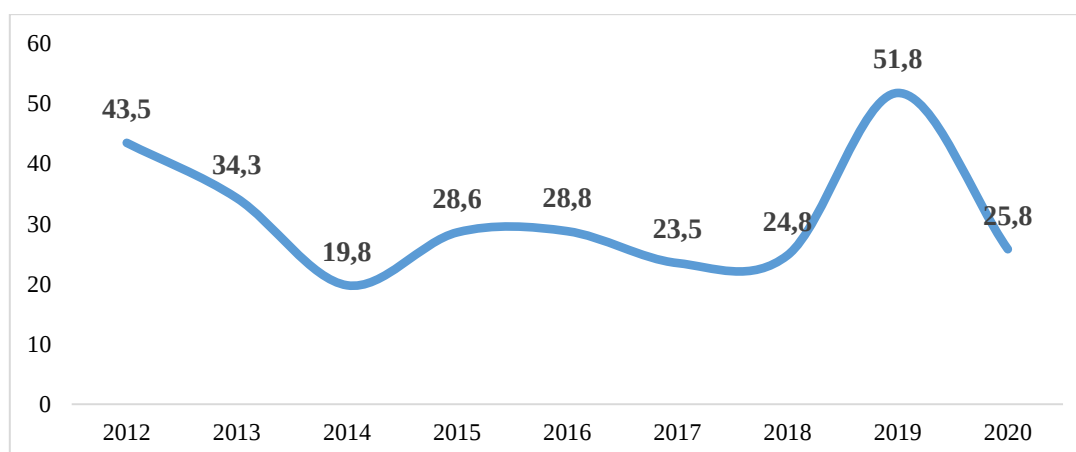


Рис.1. Многолетняя динамика суммарной заболеваемости вирусными гепатитами В и С (хроническими и острыми) в Амурской области (показатель на 100 тыс. нас.)

В структуре суммарной заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами наибольший удельный вес ежегодно приходится на хронические вирусные гепатиты С (2020 г. - 77,9%, 2019 г. - 84,1%, 2018 г. - 81%, 2017 г. - 76%, 2016 г. - 79%). (Рис.2). Большинство больных хроническим вирусным гепатитом С проживает в г. Благовещенске, чем объясняется сходная с общим населением региона динамика заболеваемости в областном центре (рис. 3).

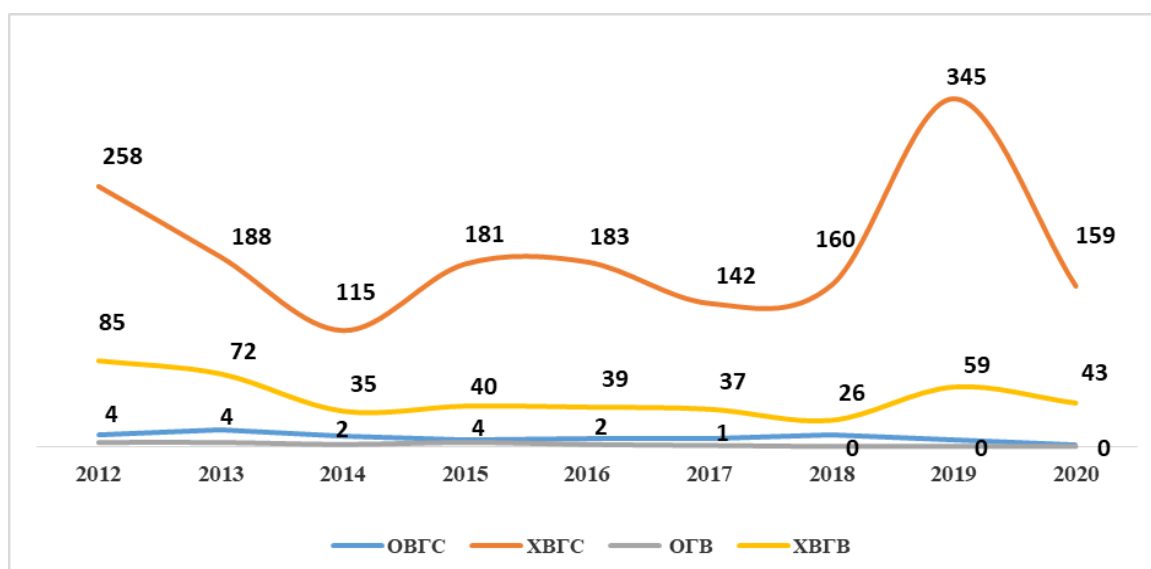


Рис.2. Многолетняя заболеваемость вирусными гепатитами В и С в Амурской области среди совокупного населения (абс. показатели)

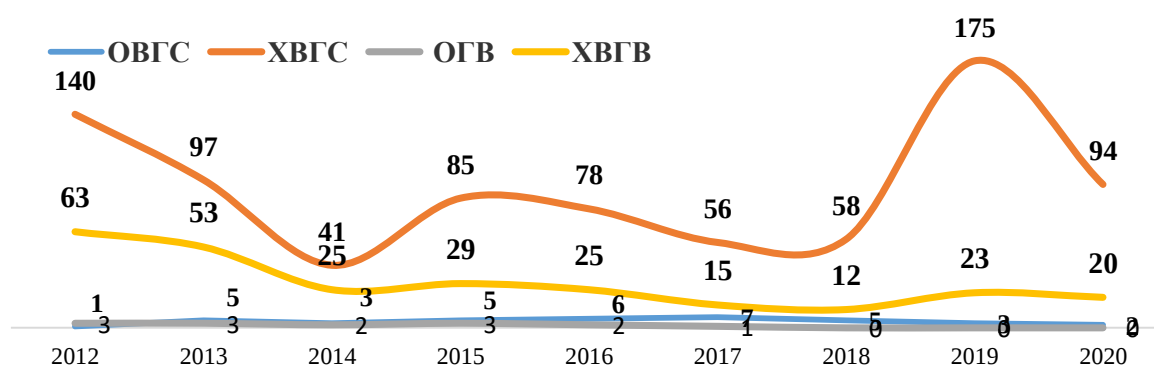


Рис.3. Многолетняя заболеваемость вирусными гепатитами В и С в г. Благовещенске (абс. показатели)

В 2020 году показатель заболеваемости ХВГС в целом по Амурской области по сравнению с 2019 снизился на 53,9% (или в 2 раза) и составил 20,1 на 100 тыс. населения (в 2019 году – 43,6 на 100 тыс. населения).

Основной удельный вес заболеваемости ХВГС приходится на взрослое население (94,3%). При этом с 2016 по 2019 гг. отмечен рост заболеваемости среди детей с 6 случаев в 2016 году до 34 случаев в 2019 году. В 2020 году ХВГС выявлен у 9 детей. Особенность эпидемического процесса вирусного гепатита С у детей в возрасте до 17 лет проявилась в виде практического отсутствия регистрации острого гепатита С (всего 1 случай в 2018 году) на фоне довольно высоких показателей заболеваемости хроническими гепатитами С у них в период с 2017 по 2019 гг., что могло свидетельствовать о недостаточной диагностике и неправильной постановке диагнозов медицинскими организациями (Рис.4).

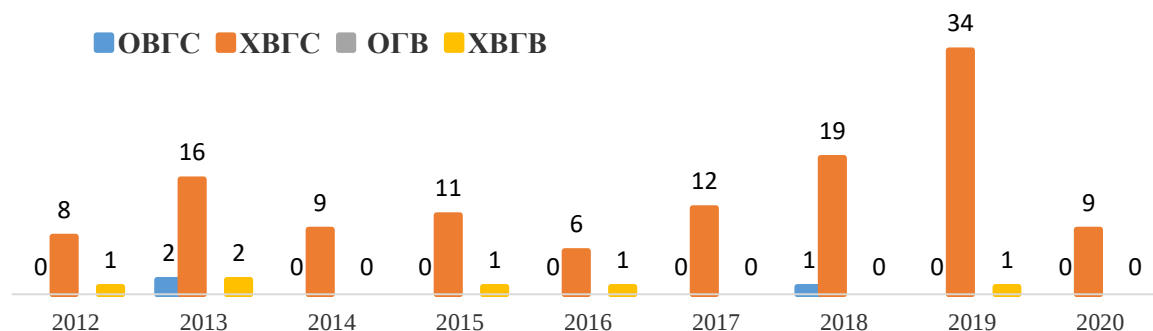


Рис.4. Многолетняя заболеваемость ВГВ и ВГС в Амурской области
(дети до 17 лет, абс. показатель)

Наибольший уровень заболеваемости ХВГС детского населения отмечен в Амурской области в 2019 году: из 34 заболевших ХВГС детей 4 случая зарегистрированы у детей до 1 года, 1 случай – в возрасте 1-2 года, 8 случаев – в возрасте 3-6 лет и 12 случаев – среди детей школьного возраста. В 2020 году диагноз ХВГС впервые установлен у 9 детей, из них по одному ребенку в школьном возрасте и до года, у 3-х детей – в возрасте 3-6 лет.

Из числа всех зарегистрированных в 2012-2020 гг. случаев ХВГС среди детей 38,5% приходится на г. Благовещенск (Рис.5).

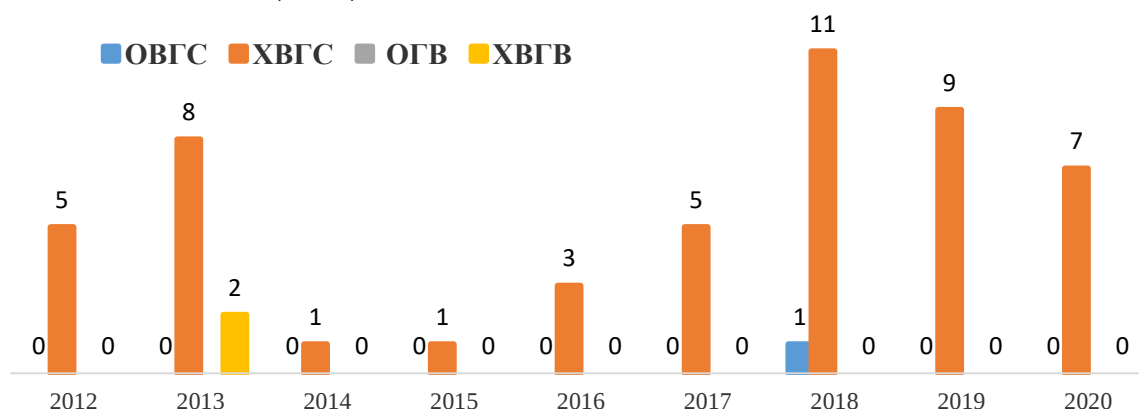


Рис.5. Многолетняя заболеваемость ВГВ и ВГС в г. Благовещенске
(дети до 17 лет, абс. показатель)

Следует отметить, что число обследованных на вирусные гепатиты В и С в Амурской области в 2019 году по сравнению с 2018 г. возросло незначительно – на 4,5 % (с 307 524 до 321 280 человек), практически не изменившись в 2020 г. (318 687 человек).

На диспансерном наблюдении с вирусными гепатитами В и С в 2020 году состояло 4 743 человека. При этом, выявлена динамика нарастания ежегодного числа лиц с указанными диагнозами, охваченных диспансерным наблюдением – с 3199 в 2014 г. до 4904 в 2019 г.

Неблагоприятные тенденции, связанные с ростом заболеваемости впервые выявленным хроническим гепатитом С среди населения Амурской области, привели к необходимости молекулярно-генетического изучения циркуляции возбудителя в данном субъекте РФ. В связи с этим, с целью изучения генетического разнообразия HCV, циркулирующего среди населения Амурской области, исследовано 70 образцов плазмы крови от жителей региона.

Все образцы сывороток крови перед проведением молекулярно-генетического исследования были протестированы на наличие маркеров вирусного гепатита С. Во всех пробах были выявлены антитела к вирусному гепатиту С (анти-ВГС (IgG+IgM)). Анти ВГС IgM обнаружены у 41 пациента (58,6±5,9%). Все анти-ВГС позитивные образцы подтверждены методом ИФА на наличие антител к структурным и неструктурным белкам ВГС.

РНК HCV выявлена в 48 (68,6±5,5%) образцах плазмы крови. Во всех РНК-положительных пробах определен уровень вирусной нагрузки. У 39 (81,2±5,6%) пациентов он был низкий (менее 8×10^5 МЕ/мл), у 9 (18,8±5,6%) – высокий (более 8×10^5 МЕ/мл). Генотипирование HCV, проведенное с использованием набора «АмплиСенс -1/2/3» («Интерлабсервис»), показало, что среди обследованных пациентов Амурской области незначительно преобладал 1 генотип вируса – 50,0±7,2% (у 24 из 48

пациентов). Генотип 3 HCV обнаружен у 21 пациента ($43,8 \pm 7,2\%$). В 3 случаях ($6,2 \pm 3,5\%$) выявлен 2 генотип (рис.6).

Для установления генетических взаимоотношений между отдельными образцами и возможного родства вариантов HCV, циркулирующих на территории Амурской области, с изолятами из других регионов Российской Федерации и стран ближнего и дальнего зарубежья, получены 40 нуклеотидных последовательностей области NS5b генома (РНК зависимая РНК полимеразы) 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>).

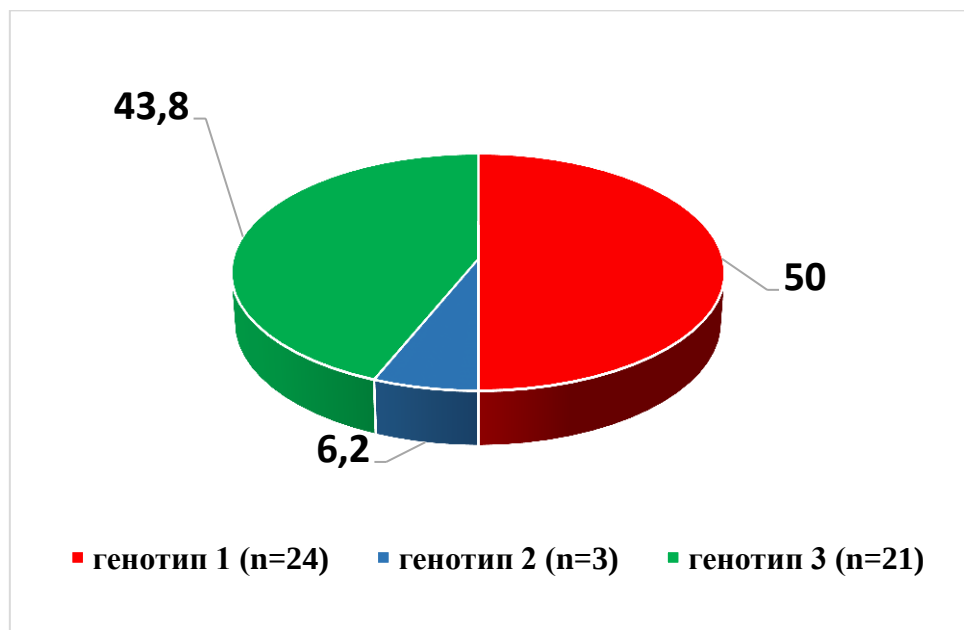


Рис. 6. Распределение генотипов HCV среди обследованных жителей Амурской области (по результатам исследования в тест-системе «АмплиСенс -1/2/3» («Интерлабсервис»))

Филогенетические отношения между исследованными образцами и референсными последовательностями представлены на рисунке 7. На филогенетическом дереве 23 исследуемых штамма равномерно распределились между штаммами HCV субтипа 1в, представленными в международной базе данных GenBank из стран ближнего и дальнего зарубежья (Узбекистан, Греция, США, Германия, Италия, Китай, Бразилия). При этом 4 нуклеотидные последовательности сгруппировались вместе и сформировали единый кластер, отличный от других образцов субтипа 1в. Можно предположить, что на территории Амурской области существует, по крайней мере, две независимые эпидемиологические цепи связанных между собой случаев инфицирования HCV геновариантом 1в. Низкое сходство изученных нами штаммов со штаммами из России обусловлено, скорее всего, невысокой долей штаммов, выделенных на территориях РФ и зарегистрированных в международной базе данных Genbank.

Примечателен тот факт, что анализ одного исследуемого образца (1622/8), проведенный с использованием тест-системы «АмплиСенс -1/2/3» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), показал его предварительную принадлежность к субтипу 2, в то время как при филогенетическом анализе фрагмента области NS5b генома HCV данная проба группировалась в кластер, сформированный изолятами 1в субтипа. Полученные результаты позволили предположить наличие рекомбинантного геноварианта CRF01_2k1b у обследованного пациента. Данная циркулирующая рекомбинантная форма появилась в результате объединения области 5'UTR генотипа 2к и области 3'UTR генома генотипа 1в, наиболее тесно связанного с глобальной эпидемией ВГС в мире [1, 16]. Для данного образца была получена нуклеотидная последовательность фрагмента гена Core HCV и проведен дополнительный филогенетический анализ в сравнении с последовательностями геноварианта CRF01_2k1b из разных регионов мира.

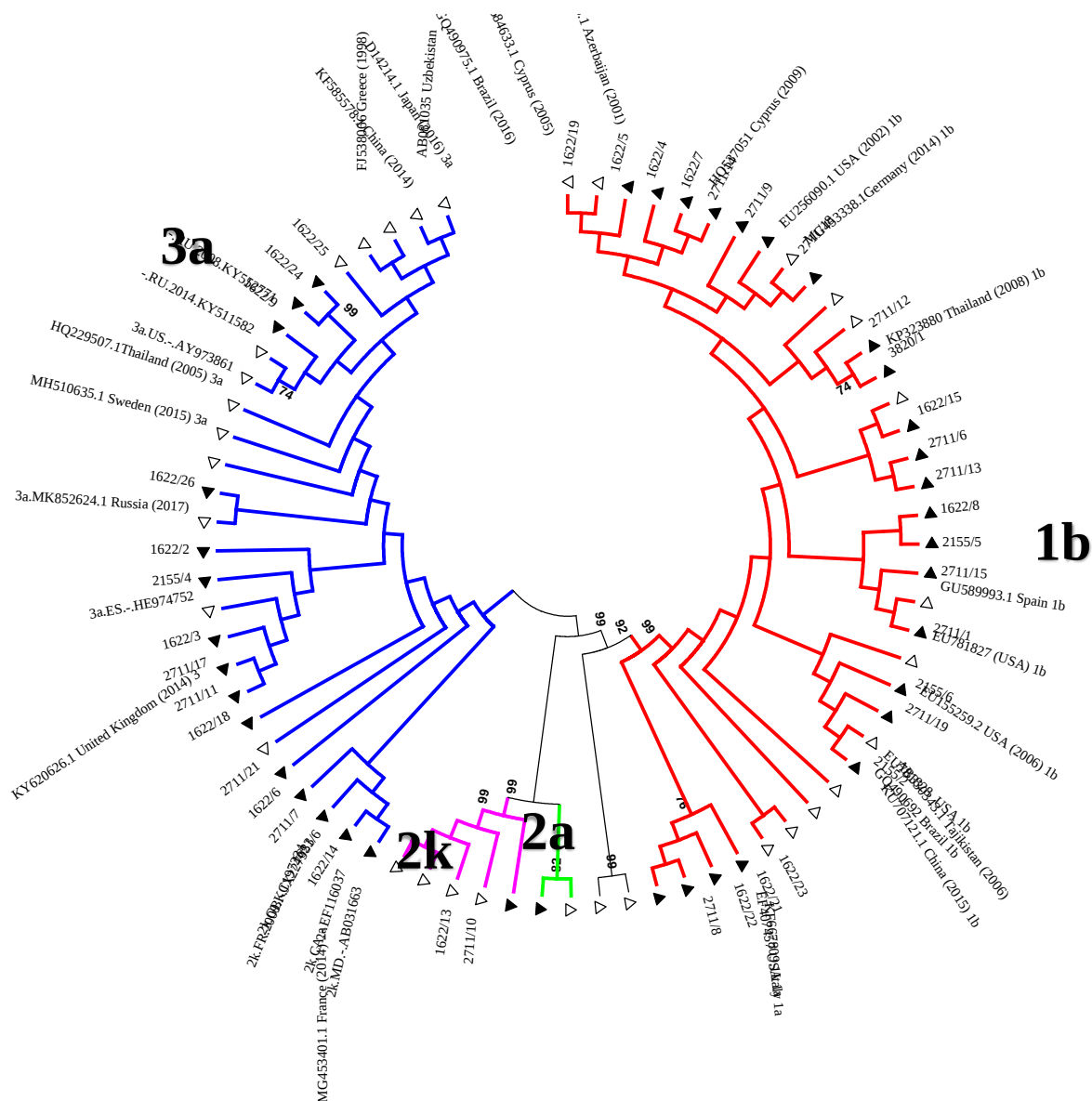


Рис 7. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области NS5b HCV, циркулирующих среди населения Амурской области в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями

Примечание: Филогенетическое дерево построено с помощью метода ближайших соседей. Последовательности HCV, изученные в данной работе, выделены черными треугольниками. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70%.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей региона Core HCV показал высокую степень гомологии между рекомбинантным изолятом ВГС RF2k/1b, полученным в ходе проведенного исследования, и ранее описанными изолятами из России, странами ближнего и дальнего зарубежья (рис. 8).

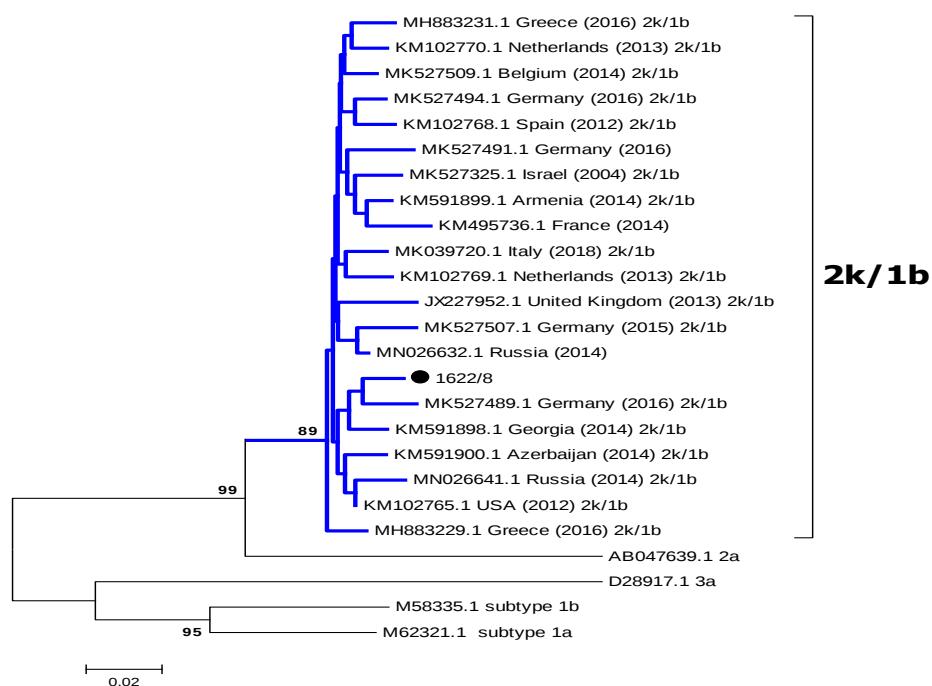


Рис.8 Филогенетическое дерево нуклеотидной последовательности региона Core генома HCV, полученной от пациента с ХГС, проживающего на территории Амурской области, в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями

В настоящее время в работе клинических лабораторий используются методы генотипирования, которые не позволяют дифференцировать CRF01_2k1b от 2 генотипа вируса. В коммерческих диагностических тест-системах для идентификации генотипов в качестве мишени используется только один фрагмент вируса 5'UTR/core, что является недостаточным для выявления рекомбинантных форм вируса.

Филогенетический анализ 15 образцов, отнесенных по результатам генотипирования к генотипу 3, показал, что все полученные нуклеотидные последовательности кластеризуются на одной ветви филогенетического древа с ранее полученными последовательностями той же области генома вариантов субтипа 3a, выделенных в разные годы в разных регионах Российской Федерации и мира (рис.9). Для популяции HCV субтипа 3a, циркулирующей на изучаемой территории Амурской области, оказались характерными высокая степень генетической гомогенности и отсутствие выраженной кластеризации по каким-либо признакам. Следует обратить внимание на то, что нуклеотидные последовательности образцов 1622/24 и 1622/25, достоверно сгруппировались на филогенетическом древе, образуя общий кластер, что свидетельствует о наиболее высокой степени гомологии исследуемых образцов, не исключающей эпидемиологической связи между ними. Данный факт может быть использован при проведении эпидемиологического расследования.

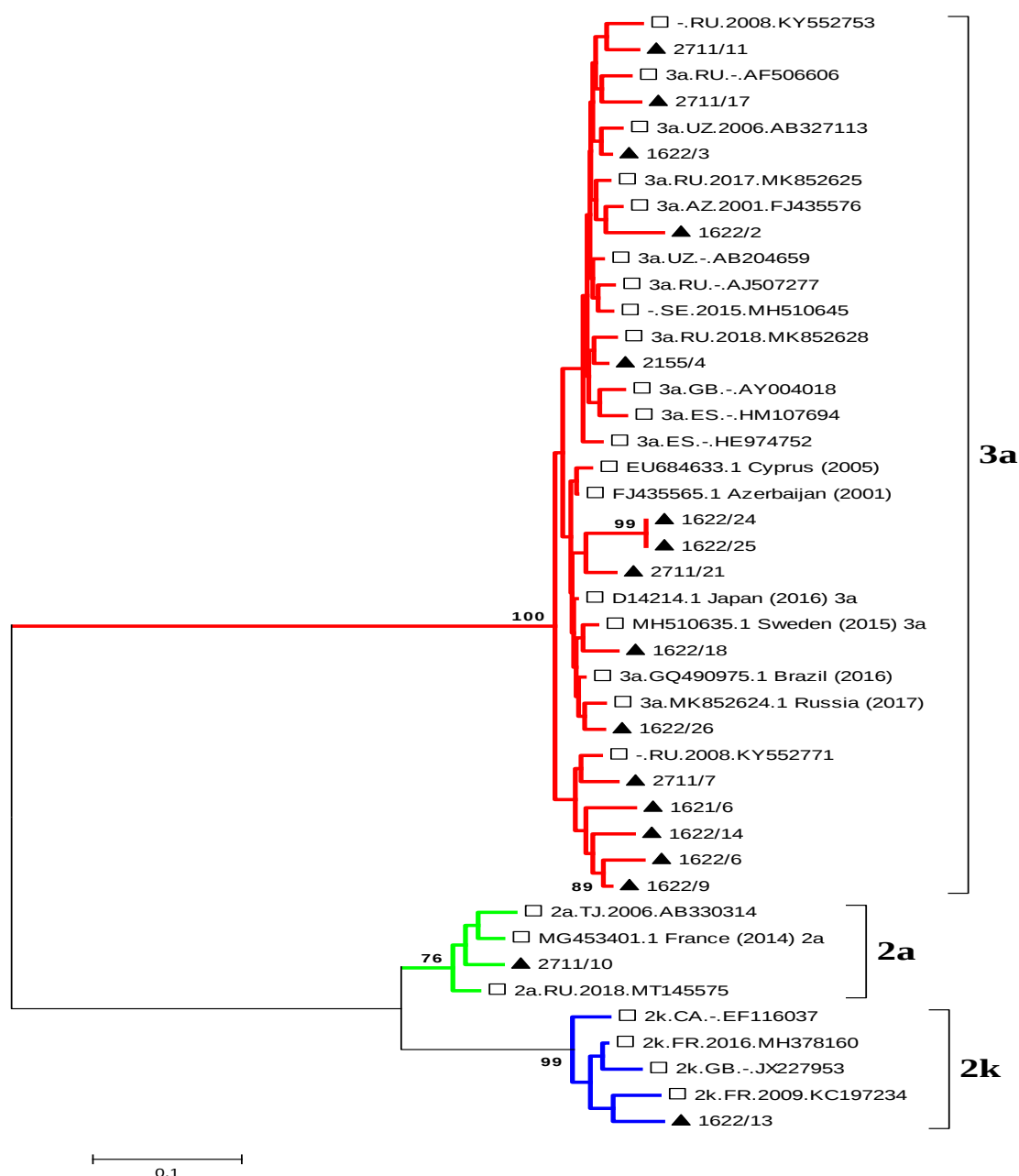


Рис 9. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области NS5b HCV генотипов 2 и 3, циркулирующих среди населения Амурской области, в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями

Филогенетический анализ 2 из 3 образцов, отнесенных по результатам генотипирования с использованием набора «АмплиСенс -1/2/3» («Интерлабсервис») к генотипу 2, выявил формирование двух кластеров. Один из них был сформирован образцом № 2711/10 и генетически близкими последовательностями субтипа 2а HCV, выделенными в разные годы на территориях Франции (MG453401.1), Таджикистане (AB330314) и Хабаровском крае (MT145575). Образец № 1622/13 сгруппировался на филогенетическом дереве, образуя еще один общий кластер с изолятами HCV субтипа 2к из Канады, Англии и Франции.

Таким образом, филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области NS5b генома HCV, проведенный для 40 исследованных образцов Амурской области показал иное, более уточненное соотношение субтипов, включавшее и рекомбинантную форму вируса. Так, доля генотипа 1в составила 22 изолята (55,0±7,9%), 3а – 15 (37,5±7,7%), 2а – 1 (2,5±2,5%), 2к – 1 (2,5±2,5%), 2к/1б – 1 (2,5±2,5%).

Заключение

Проведенное молекулярно-генетическое исследование вируса гепатита С, распространенного на территории Амурской области, показало, что среди обследованных пациентов с диагнозом хронический гепатит С циркулируют субтипы: 1б, 3а, 2а, 2к с небольшим преобладанием 1б. Кроме того, в

Амурской области среди обследованных лиц зафиксирован 1 случай естественной рекомбинации HCV типа 2k/1b. Полученные нуклеотидные последовательности фрагмента области NS5b генома HCV депонированы в базу данных GenBank под номерами OP503641-OP503680.

Благодаря определению высокой степени генетической гомологии нуклеотидных последовательностей, достоверно сгруппированных на древе, показано возможное использование результатов филогенетического анализа изолятов вируса гепатита С в эпидемиологическом расследовании случаев инфицирования.

Таким образом, полученные данные позволяют не только расширить информационную базу GenBank изученными нуклеотидными последовательностями вируса гепатита С, циркулирующего среди населения Амурской области, но и использовать результаты молекулярно-генетического анализа для совершенствования эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, в том числе при проведении эпидемиологического расследования.

Литература

1. Гасич Е.Л., Еремин В.Ф. Рекомбинантная форма 2k/1b ВГС, выявленная в Беларуси: происхождение, распространение и пути передачи // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. - 2017. - Т.6, № 1. - С.9-14.
2. Дементьева Н.Е., Калинина О.В., Знойко О.О., Беляков Н.А., Жебрун А.Б. Циркулирующая рекомбинантная форма вируса гепатита С RF2k/1b: проблемы диагностики и терапии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т.8, №1. - С.42-52.
3. 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.
4. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. – М.: «Икар», 2013. - 336 с.
5. 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.
6. Материалы для Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Амурской области в 2020 году».
7. 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.
8. 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.
9. 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. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации // Журнал инфектологии. - 2017. - Т.9, №2. - С.56-64.
10. Чуб Е.В., Кочнева Г.В., Гранитов В.М. и др. Рекомбинанты вируса гепатита С типа 2k/1by населения Алтайского края // Инфекционные болезни. - 2007. - Т.5, № 4. - С.5-11.
11. 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.11, № 288. – P.1722-1729.
12. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control // J Hepatol. – 2016. – Vol.1, № 65. P.2-21.
13. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2022 URL: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification. (Accessed: 13.04.2022).
14. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnus L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg // J. Virol. – 2002. –Vol.8, № 76. – P.4034–4043.
15. Kalinina O., Norder H., Magnus L.O. Full-Length Open Reading Frame of a Recombinant hepatitis C Virus Strain from St. Petersburg: Proposed mechanism for its formation // J. Gen. Virol. – 2004. – Vol.7, №85. - P.1853–1857.
16. Kuiken C., Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus // Methods mol biol. – 2009. - №510. - P.33–53.
17. Messina J., Humphreys I., Flaxman A. et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes // Hepatology. – 2015. Vol.1, №61. - P.77–87.
18. 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.

19. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on // J. Gen. Virol. – 2004. - №85. - P.3173–3188.
20. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. – 2005. - Vol.4, № 42. - P.962–973.
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.
22. Thong VD, Akkarathamrongsin S., Poovorawan K. Hepatitis C virus genotype 6: Virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol.11, № 20. - P.2927-2940.
23. World Health Organization. Global hepatitis report, 2019 [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.

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

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

УДК616.98:578.828HIV:001.891(571.6)«2021/2022»

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ВИЧ-1, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИЯХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (анализ за 2021-2022 гг.)

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

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

Проведен молекулярно-генетический анализ 113 образцов плазмы крови от пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекция, проживающих на территориях Сахалинской и Амурской областей, Республики Саха (Якутия), Хабаровского и Приморского краев. Установлено, что среди обследованных пациентов продолжает доминировать суб-субтип А6, который был обнаружен в 77 пробах (68,2±4,4%). Субтип В определен в 12 образцах (10,6±2,9%), субтип С – в 4 (3,5±1,7%). На территории Республики Саха (Якутия) зафиксирован 1 случай инфицирования (0,9±0,9%) субтипом G. В 16,8 % случаев (n=19) были обнаружены рекомбинантные формы вируса. В 13 случаях (11,5±3,0%) определена рекомбинантная форма CRF63_02A1, в 2 – рекомбинантная форма CRF02_AG (1,8±1,3%). Первичные мутации лекарственной устойчивости (ЛУ), а значит, и необходимость замены терапии были выявлены у 34 пациентов (34/81, 41,9±5,5%), получающих антиретровирусные препараты (АРВП). В структуре мутаций, определяющих резистентность ВИЧ к АРВП, доминируют замены, обуславливающие иммунологическую и вирусологическую неэффективность препаратов групп НИОТ и ННИОТ. Вирусные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к двум классам антиретровирусных препаратов выявлены в образцах инфицированных пациентов округа в 61,8±8,3% случаев.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, генотипы ВИЧ-1, мутации лекарственной устойчивости, филогенетический анализ, резистентность

MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF HIV-1 VARIANTS ISOLATED IN THE SUBJECTS OF THE RUSSIAN FAR EAST (analysis for 2021-2022)

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

Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Rospotrebnadzor, Khabarovsk, Russian Federation

Molecular genetic analysis was carried out for 113 blood plasma samples obtained from patients diagnosed with HIV infection residing in the Sakhalin and Amur regions, Republic of Sakha (Yakutia), Khabarovsk and Primorsky territories. It was revealed that sub-subtype A6 which was found in 77 samples (68,2±4,4%) continues to dominate among the examined patients. Subtype B was identified in 12 samples (10,6±2,9%), subtype C – in 4 (3,5±1,7%). Subtype G was identified in 1 sample (0,9±0,9%) that was obtained from a patient residing in the Republic of Sakha (Yakutia). Recombinant forms of the virus were found in 16.8% of cases (n=19). Recombinant form CRF63_02A1 was revealed in 13 cases (11,5±3,0%), CRF02_AG – in 2 cases (1,8±1,3%). Primary drug resistance mutations, hence a necessity to change therapy, were identified in 34 patients receiving ART (34/81, 41,9±5,5%). The structure of mutations that determine HIV resistance to ART is predominantly presented by substitutions that cause immunological and virological inefficiency of NRTI and NNRTI groups. Virus strains with two-class antiretroviral drug resistance were detected in 61,8±8,3% of samples.

Key words: HIV-infection, HIV-1 genotypes, drug resistant mutations, phylogenetic analysis, resistance

Введение

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2021 года в мире насчитывалось около 38,4 миллиона людей, пораженных ВИЧ. Число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2021 г. составило 1,5 млн., а 650 тыс. людей умерли от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [11]. Ин-

тенсивный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, произошедший в большинстве регионов РФ в начале 21 века (1999-2001 гг.), был связан с внедрением возбудителя в среду потребителей инъекционных наркотиков. Стремительная распространенность наркомании привела к взрывному характеру течения эпидемии ВИЧ-инфекции в Северо-Западном, Уральском и Сибирском федеральных округах [4,5,7]. Впоследствии ВИЧ стал более медленно распространяться среди населения России вследствие превалирования полового пути передачи.

Пораженность ВИЧ-инфекцией на 31 декабря 2021 г. составила 782,0 на 100 тыс. населения России (в 2020 г. – 754,8), то есть с ВИЧ жили 0,8% всего населения России и 1,5% населения в возрасте от 15 до 49 лет. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией (число новых выявленных случаев в пересчете на численность населения) в 2021 г. составил 48,7 на 100 тыс. населения. [8].

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО), как и в целом по стране, с каждым годом продолжает увеличиваться число лиц, инфицированных ВИЧ. Со времени начала обследования населения ДФО на ВИЧ-инфекцию общее количество случаев, подтвержденных в иммунном блоте, по состоянию на 01.01.2022 г. достигло 51 804. Из них в 2021 году выявлено 2 857 новых случаев, что на $5,9 \pm 0,44\%$ больше предыдущего года. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ДФО составил в 2021 году 35,14, а пораженности 637,13 на 100 тыс. населения округа (в 2020 г. – 33,0 и 414,4, соответственно). Превышение среднероссийского показателя заболеваемости, составившего в 2021 году 48,7 на 100 тыс. населения, выявлено только в Приморском крае и Чукотском автономном округе (ЧАО) [8]. Наибольшая пораженность ВИЧ-инфекцией, как и в предыдущие годы, отмечена в Забайкальском крае, республике Бурятия и в Приморском крае (в РФ показатель пораженности составил 782,0 на 100 тыс. населения) [9, 10].

Исследования показали, что развитие эпидемии в России в конце 1990-х и начале 2000-х годов было вызвано распространением ВИЧ-1 субтипа AFSU/IDU-A среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) [12, 13]. В настоящее время субтип AFSU/IDU-A, называемый в соответствии с обновленной номенклатурой суб-субтипом А6, является доминирующим генетическим вариантом ВИЧ-1 на территории Российской Федерации [6, 14, 15]. Другие субтипы и рекомбинантные формы встречаются реже, занимая различные доли в зависимости от региона. В последние годы на отдельных территориях страны регистрируется все более активное распространение циркулирующей рекомбинантной формы ВИЧ-1, обозначаемой CRF63_02-A1 [1, 2].

Изучение генетических характеристик ВИЧ-1, как постоянно циркулирующих, так и появляющихся новых его вариантов, представляется на территориях Российской Федерации крайне актуальным в связи с тем, что генетические варианты вируса могут различаться по своим биологическим свойствам, по скорости эволюции вируса и прогрессирования заболевания.

Цель исследования: на основании изучения нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, провести анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на отдельных территориях, входящих в состав ДФО в 2021-2022 гг., включая анализ мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (ИП), нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ, ННИОТ).

Материалы и методы исследования

Молекулярно-генетическим анализом охвачено 113 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территориях Дальневосточного федерального округа, в том числе в Хабаровском крае - 14 (12,4%) образцов, Республике Саха (Якутия) – 39 (34,5%) образцов, Амурской области - 1 (0,9%) образец, Сахалинской области – 29 (25,7%) образцов, Приморском крае – 30 (26,5%). 29 проб из Приморского края поступили в рамках проводимого эпидемиологического расследования. Все пациенты были зарегистрированы в региональных Центрах по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Получены информированные согласия всех пациентов на участие в исследовании. Сбор образцов крови был осуществлен на базе территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД субъектов ДФО. Средний возраст пациентов составил $38,9 \pm 0,9$ лет. Среди обследованных было 67 мужчин ($59,3 \pm 5,6\%$) и 46 женщин ($40,7 \pm 4,6\%$). На момент забора крови 80 пациентов находились на лечении антиретровирусными препаратами (АРВП), 32 пациентам АРВП не назначались, 1 пациент терапию прервал.

Выделение РНК ВИЧ-1 проводили с использованием коммерческого набора «РИБО-золь-Е» (ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва). Нуклеотидные последовательности генома ВИЧ-1 выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (производства ФБУН "Центральный НИИ Эпидемиологии" Роспотребнадзора), согласно инструкции производителя.

Секвенирование очищенных амплифицированных фрагментов ДНК проводилось с использованием набора реагентов «BigDye Terminator™ v 3.1» на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Для сборки нуклеотидных последовательностей было применено специальное программное обеспечение «ДЕОНА» (ООО «МедАйТи Групп», Россия). Для выравнивания полученных нуклеотидных последовательностей использовалась программа BioEdit v.7.1.9.

Для идентификации близкородственных штаммов ВИЧ-1 полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). Оценку подтиповой принадлежности первоначально проводили с применением специализированных онлайн-программ REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3), представленных на сайте Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), а также программы COMET HIV-1/2 (). Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 6.0, путем построения филогенетических деревьев методом ближайших соседей. Генетические дистанции между нуклеотидными последовательностями рассчитывали по двухпараметрическому методу Kimura. Для оценки достоверности филогенетических связей использовали бутстрэп (bootstrap) анализ для 500 независимых построений каждого филогенетического дерева.

Для получения информации о мутациях лекарственной устойчивости (ЛУ) использовали базу данных Стэнфордского Университета HIVdb Program (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенной работы проанализировано 113 образцов от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территориях Сахалинской и Амурской областей, Республики Саха (Якутия), Хабаровского и Приморского краев. Возрастной диапазон пациентов на момент забора образцов — от 2 лет до 71 года, средний возраст 38,9 лет. Необходимо отметить преобладающее количество пациентов в возрасте старше 30 лет (92 из 113; 81,4%), что может косвенно служить признаком длительной циркуляции ВИЧ-1 на исследованных территориях.

В результате проведенных исследований, 113 полученных нуклеотидных последовательностей были подвергнуты предварительному анализу с целью определения генетического варианта ВИЧ-1 с помощью онлайн-программ: REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3) и COMET HIV-1. Результаты этого анализа представлены на рис.1, 2.

Как следует из представленных данных, на исследуемых территориях, как и на большинстве субъектов РФ, доминирующим является суб-субтип А6, который был обнаружен в 77 пробах ($68,2 \pm 4,4\%$). Субтип В определен в 12 образцах ($10,6 \pm 2,9\%$), субтип С – в 4 ($3,5 \pm 1,7\%$). На территории Республики Саха (Якутия) зафиксирован 1 случай инфицирования ($0,9 \pm 0,9\%$) субтипом G.

В 16,8 % случаев были обнаружены рекомбинантные формы вируса. Так, в 13 случаях ($11,5 \pm 3,0\%$) определена рекомбинантная форма CRF63_02A1, в 2 – рекомбинантная форма CRF02_AG ($1,8 \pm 1,3\%$).

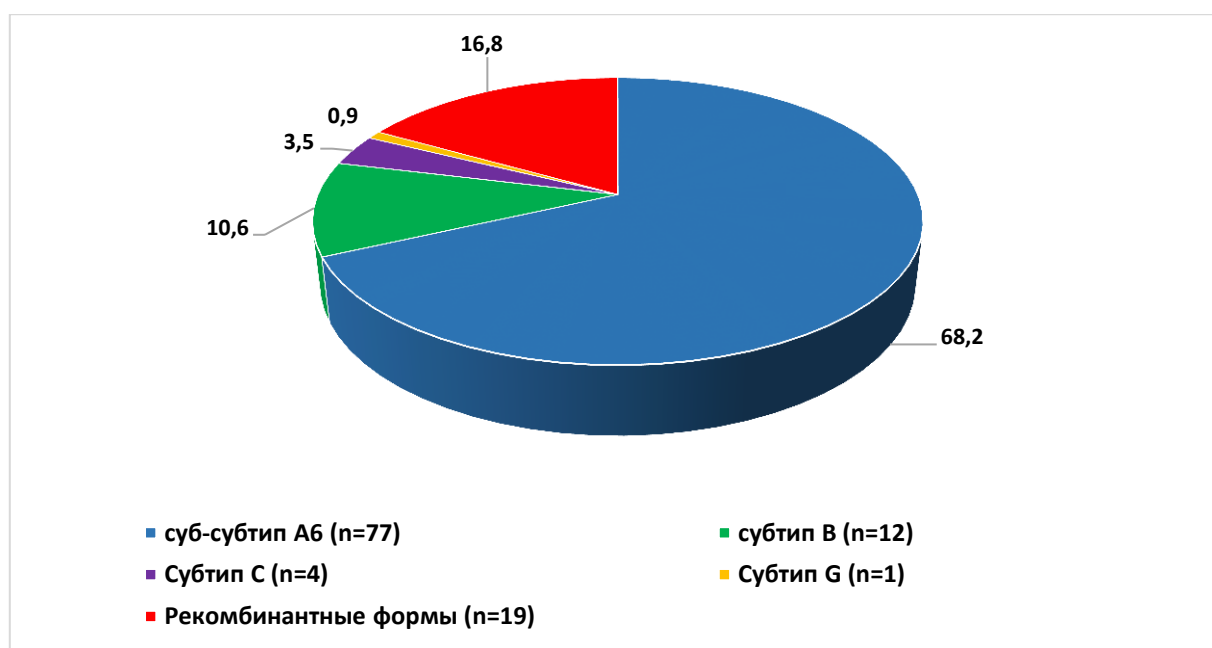


Рис. 1. Распространение генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в 2021-2022гг. на отдельных территориях ДФО (по результатам генотипирования с использованием программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (V.3))

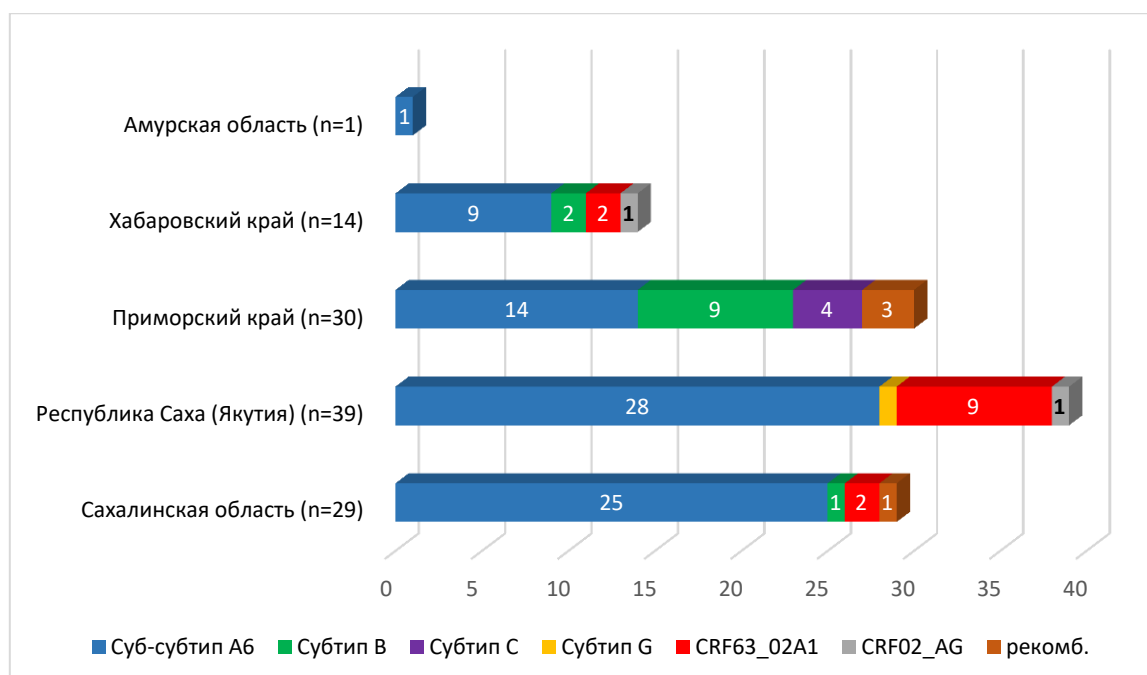


Рис. 2. Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 по территориям ДФО

Для выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на исследуемых территориях ДФО, был проведен филогенетический анализ 113 нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующего протеазу и обратную транскриптазу (рис. 3). Для подбора образцов последовательностей ВИЧ-1 в качестве групп сравнения использовали базу данных Лос-Аламосской национальной лаборатории (ЛАНЛ), США (<http://hiv.lanl.gov>). Семь из 113 анализированных последовательностей не были включены в анализ, что улучшило визуализацию рисунка филограммы и не повлияло на ее топологию.

Филогенетический анализ образцов, отнесенных по результатам предварительного генотипирования к суб-субтипу А6, показал, что все нуклеотидные последовательности из анализируемых регионов кластеризуются на одной ветви филогенетического дерева с ранее полученными последовательностями той же области генома, выделенными в разные годы в разных регионах Российской Федерации и СНГ (рис. 4). При этом имеет место кластеризация по географическому признаку и возможным путям инфицирования. Так, 5 нуклеотидных последовательностей, полученных от пациентов Сахалинской области, инфицированных предположительно в 2019-2021 гг. в результате внутривенного употребления наркотических препаратов, сгруппировались вместе и сформировали единый кластер, отличный от других образцов данного субтипа. Еще 8 нуклеотидных последовательностей, полученных из образцов Сахалинской области с уровнем bootstrap-поддержки 90%, сгруппировались на филогенетическом дереве, образуя общий кластер, что свидетельствует о высокой степени гомологии исследуемых образцов, не исключающей эпидемиологической связи между ними. Можно предположить, что на территории Сахалинской области существуют, по крайней мере, две независимые эпидемические цепи связанных между собой случаев инфицирования ВИЧ-1. Третий кластер был сформирован 5 последовательностями из Приморского края и 1 – из Хабаровского края.

В образце №86405, полученном из Республики Саха (Якутия) от ВИЧ-инфицированного пациента 1968 г.р., предположительно инфицированного в 2014 году в Санкт-Петербурге половым путем, по результатам предварительного генотипирования был определен субтип G. В результате филогенетического анализа полученная нуклеотидная последовательность образовала единый кластер с вариантами, выделенными в других регионах России в 2015, 2016 годах.

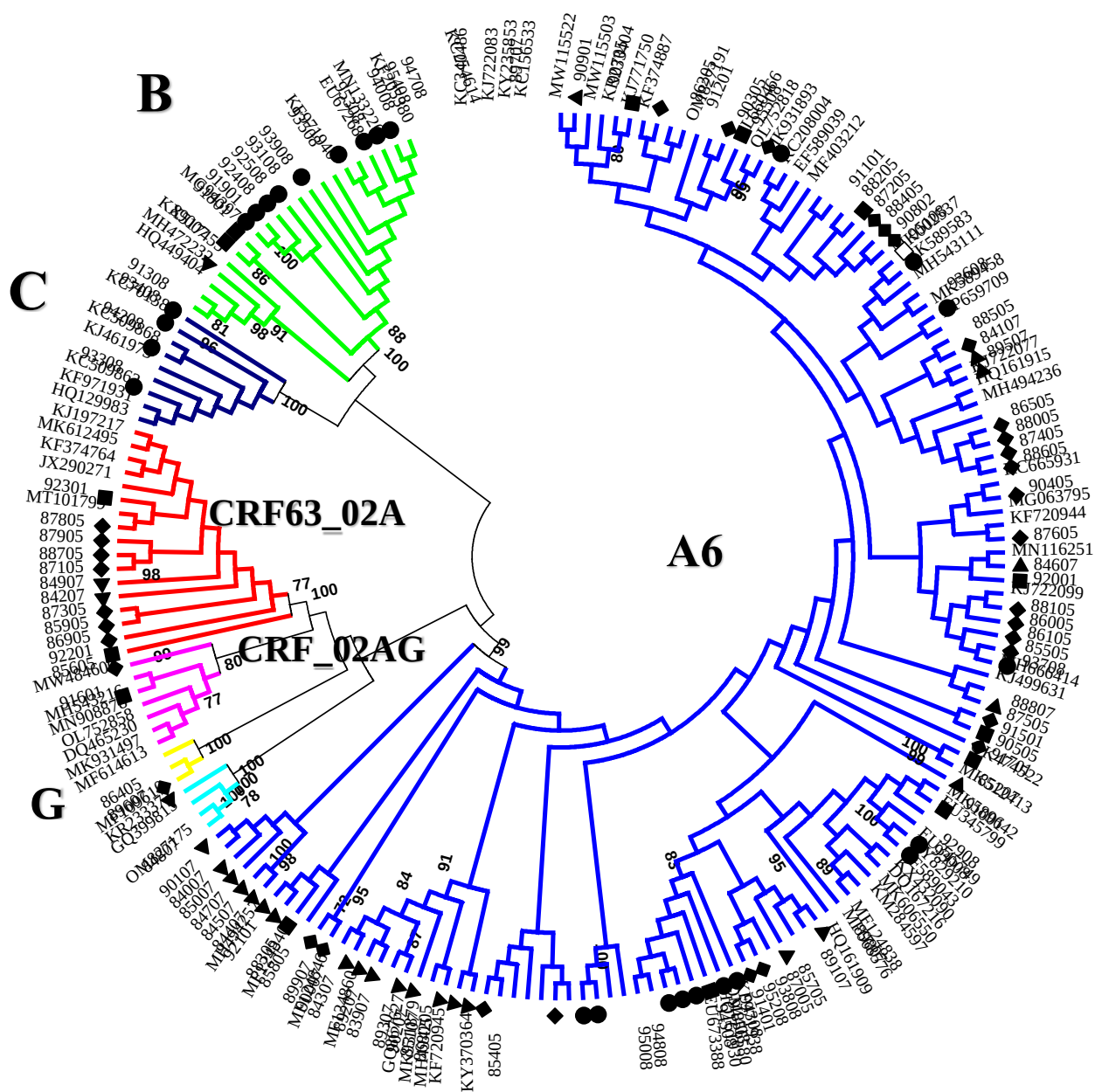


Рис. 3. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* генетических вариантов ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территориях ДФО

(черный треугольник – образцы из Сахалинской области, черный ромб – образцы из Республики Саха (Якутия), черный квадрат – образцы из Хабаровского края, черный круг - образцы из Приморского края, белый квадрат – образец из Амурской области). Референсные последовательности обозначены номерами в GenBank.

Примечание: Уровень бутстрэп-поддержки оценивался при числе повторов 500. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70.

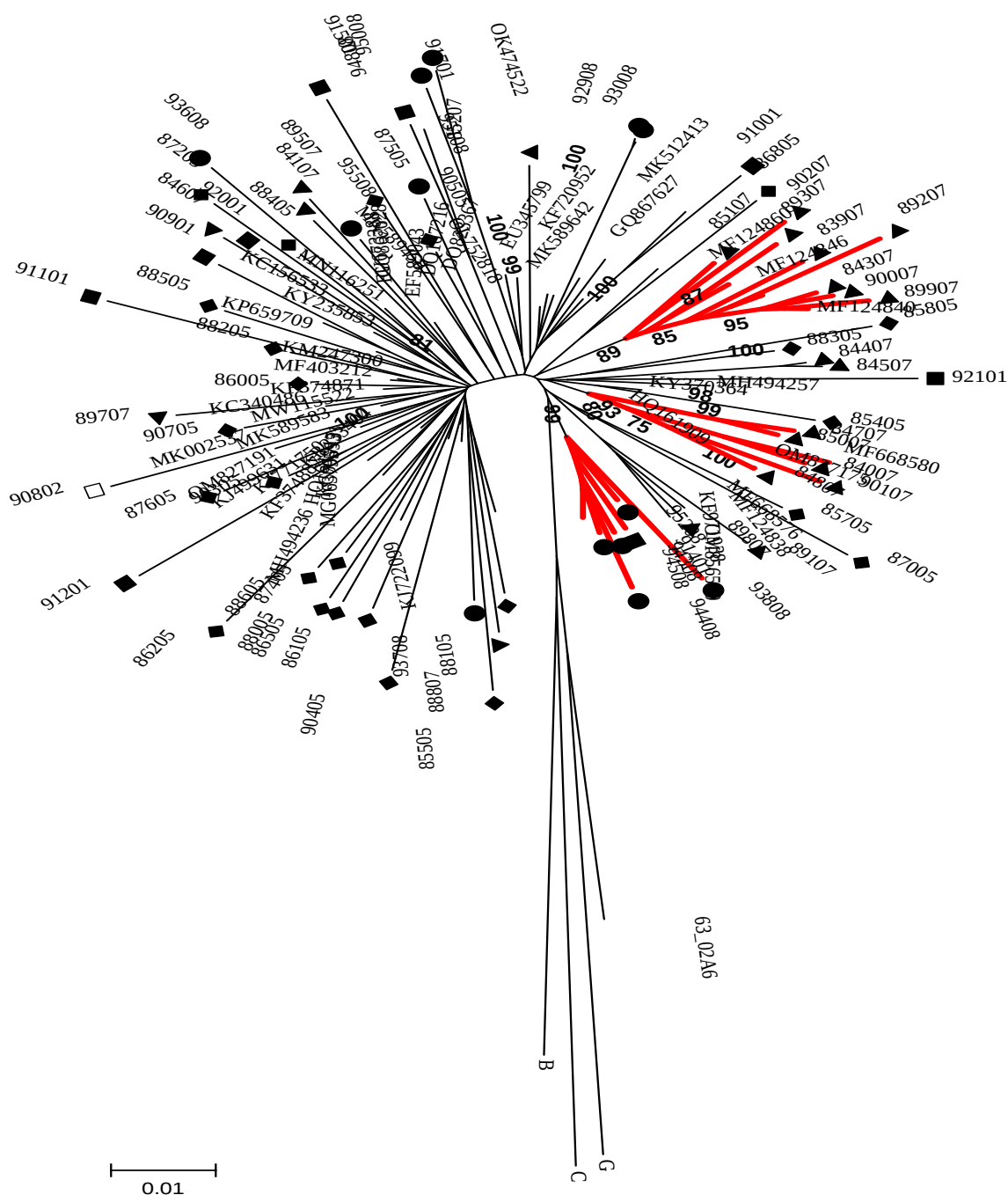


Рис. 4. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* генетических вариантов ВИЧ-1 суб-субтипа А6, выделенных от пациентов, проживающих на территориях ДФО

(черный треугольник – образцы из Сахалинской области, черный ромб – образцы из Республики Саха (Якутия), черный квадрат – образцы из Хабаровского края, черный круг – образцы из Приморского края, белый квадрат – образец из Амурской области). Референсные последовательности обозначены номерами в GenBank.

Примечание: Уровень бутстрэп-поддержки оценивался при числе повторов 500. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70.

Филогенетический анализ 12 образцов ВИЧ-1 субтипа В показал, что исследуемые варианты ВИЧ-1, выделенные от пациентов, проживающих на территориях ДФО, имеют тенденцию к кластеризации. В качестве референсных использовались нуклеотидные последовательности, представленные в GenBank из разных регионов мира. Образец ВИЧ-1 от инфицированного мужчины из Сахалинской области, путь заражения которого установлен не был, образовал самостоятельный кластер, который был наиболее близок к вариантам ВИЧ, изолированным в группе мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ) в 2016 году – в Москве, в 2008 году – в Краснодаре, а также к штаммам генотипа В, описанным

в США (2007 год) и Германии (2015 год). Второй кластер был сформирован 2 нуклеотидными последовательностями, полученными от ВИЧ-инфицированных граждан Узбекистана, проживающих на территории Хабаровского края, и 9 последовательностями от ВИЧ-инфицированных Приморского края. Данная группа оказалась наиболее близка к штаммам ВИЧ-1, которые уже были описаны в 2012 году группой исследователей на некоторых территориях ДФО (Приморском и Хабаровском краях, Амурской области), а также с образцами, выделенными в 2010 году в Италии (GenBank MN133220) и в 2016 году в Чехии (GenBank EU672688).

Проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1 субтипа С, выявленных в ДФО, в сравнении с последовательностями данного субтипа из разных регионов, представленных в GenBank (<http://www.hiv.lanl.gov>). Три варианта ВИЧ-1 субтипа С из Приморского края объединились на одной ветви с образцами, выделенными в 2012 году в Хабаровском и Приморском краях. Образец 91308 из Приморского края имел меньшую степень гомологии с представителями образовавшегося кластера.

На территориях ДФО, помимо субтипов А, В и С, в последние годы регистрируется появление циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1.

В настоящем исследовании для 15 проб, полученных от пациентов ДФО, которые по результатам предварительного генотипирования были отнесены к рекомбинантам 02_AG или 63_02A1, проведен филогенетический анализ (рис.3). Генетические варианты ВИЧ-1 распределились на филограмме на две группы. В первую группу вошли 1 проба от пациентки, проживающей в Республике Саха (Якутия), которая оказалась наиболее близка к генетическим вариантам CRF02_AG ВИЧ-1, выделенным ранее в Новосибирской области (2010, 2011 гг.), Республике Калмыкии, Узбекистане (2013, 2015 гг.) и Казахстане (2012 г.), и образец № 91601 от мигранта, прибывшего в Хабаровский край из Таджикистана. Тринадцать из 15 образцов сформировали общий кластер с последовательностями циркулирующей рекомбинантной формы ВИЧ-1 CRF63_02A1, выделенной в Новосибирской и Кемеровской областях в 2010-2011 гг., Томской, Ростовской и Тюменской областях, а также с нуклеотидными последовательностями вирусных штаммов из рабочей коллекции лаборатории Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, полученными в 2016-2019 гг., в частности, из образцов плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов Еврейской автономной области (ЕАО).

В ходе предварительного генотипирования с применением онлайн-программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (V.3), были выявлены 4 нуклеотидные последовательности, идентифицированные как рекомбинантные формы вируса (табл. 1). Для выявления возможной мозаичной структуры указанных последовательностей необходимо проведение дальнейших исследований с анализом нуклеотидных последовательностей других областей генома ВИЧ.

Таблица 1

**Результаты генотипирования с применением онлайн-программы
REGA HIV-1 Subtyping Tool (V. 3)**

№ пробы	Результат
89607	Recombinant of 06_CPX, A1
94108	Recombinant of A1, C
94608	HIV-1 Subtype C, potential recombinant
94908	HIV-1 Subtype B, potential recombinant

Анализ лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ-1 в анализируемых регионах ДФО показал, что среди обследованных пациентов 81 имели опыт антиретровирусной терапии. Наиболее распространенной схемой лечения в данной группе были комбинации ZDV/3TC/EFV, ZDV/3TC/NVP и ZDV/3TC/LPV/r. Первичные мутации лекарственной устойчивости из перечня Стэнфордской базы данных, а значит, и необходимость замены терапии, были выявлены у 34 пациентов, получающих АРВП (34/81, 41,9±5,5%) [15]. Мутации, определяющие резистентность ВИЧ к препаратам НИОТ, обнаружены у 6 человек (17,6 ±6,5%), к препаратам группы ННИОТ — у 7 пациентов (20,6 ± 6,9%). У 21 пациента (61,8±8,3%) выявлен штамм ВИЧ-1, резистентный сразу к двум классам препаратов — нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Наиболее часто встречающейся мутацией ЛУ к препаратам класса НИОТ, является замена M184V, которая обнаружена у 42 ВИЧ-инфицированных, получающих АРВП (51,9±5,6%). Эта мутация появляется в участке гена *pol*, кодирующего ОТ, и впоследствии закрепляется на фоне недостаточного вирусологического ответа на большинство схем, включающих НИОТ ламивудин (3TC) и эмтрицитабин (FTC). Чувствительность вируса к этим препаратам снижается более чем в 100 раз, при этом мутация M184V существенно повышает чувствительность вируса к азидотимидину (AZT), ставудину (d4T), тенофовиру (TDF), что обуславливает целесообразность сохранения указанных комбинаций препаратов в текущей схеме терапии [3,16].

В результате проведенного анализа 32 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, изолированных от пациентов, не

имеющих опыт АРВП, первичных мутаций лекарственной устойчивости выявлено не было.

Заключение.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование ВИЧ-инфекции на отдельных территориях, входящих в состав Дальневосточного федерального округа, показало, что среди обследованных в 2021-2022 гг. ВИЧ-инфицированных пациентов продолжает доминировать суб-субтип А6, который был обнаружен в 77 пробах (68,2±4,4%). Субтип В определен в 12 образцах (10,6±2,9%), субтип С – в 4 (3,5±1,7%). На территории Республики Саха (Якутия) зафиксирован 1 случай инфицирования (0,9±0,9%) субтипом G. В 16,8 % случаев (n=19) были обнаружены рекомбинантные формы вируса. Так, в 13 случаях (11,5±3,0%) определена рекомбинантная форма CRF63_02A1, в 2 – рекомбинантная форма CRF02_AG (1,8±1,3%). Среди «наивных» пациентов первичных мутаций лекарственной устойчивости не выявлено. У ВИЧ-инфицированных больных, получавших АРВП в период 2021-2022 гг., первичные мутации резистентности к какому-либо классу препаратов установлены в 41,9% случаях. Данное исследование вносит значительное дополнение в существующие представления о циркуляции геновариантов ВИЧ-1 на территориях РФ.

Авторы выражают благодарность сотрудникам региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в ДФО: в Сахалинской области, Республике Саха (Якутия), Приморском крае за предоставленные сведения и биологический материал

Литература

1. Богачев В.В., Тотменин А.В., Барышев П.Б., Мещерякова Ю.В., Черноусова Н.Я., Гашникова Н.М. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1 субтипов А и В, выделенных на территории Новосибирской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. - №6. - С.45–52.
2. Гашникова Н.М., Сафронов П.Ф., Никонорова Ю.В., Унагаева Н.В., Лаптева Т.А. Свойства изолятов CRF02_AG ВИЧ-11, циркулирующих на территории Новосибирской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011.- №3. – С.38–43.
3. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лебедев А.В., Лага В.Ю. и др. Анализ резистентности ВИЧ в Приволжском федеральном округе Российской Федерации // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 56-66.
4. Калачёва Г.А., Довгополюк Е.С., Мордык А.В., Плеханова М. А., Ситникова С. В., Кондря А. В., Николаева И. И. Эпидемиологическая ситуация сочетанной патологии ВИЧ-инфекции, туберкулеза и наркомании в Сибирском федеральном округе // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. – Т.72, №6. - С. 40-43.
5. Конькова-Рейдман А.Б., Селютин Л.И., Кузюкин Н.Н., Рухтина О.Л., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке эффективности системы противодействия эпидемии // Журнал инфектологии. - 2016. - Т. 7, №. 4. -С. 77-82.
6. Москалейчик Ф.Ф., Лага В.Ю., Корнилова Г.В. и др. Антигенная и генетическая изменчивость ВИЧ-1 в Российской Федерации на современном этапе. Физиология и патология иммунной системы // Иммунофармакогеномика. — 2015. — Т. 19, № 7. — С. 3–12.
7. Смольская Т.Т., Огурцова С.В. Обзор состояния эпидемии ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе РФ в 1987-2009 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2011. - Т. 3, №. 1. - С. 27-36.
8. Справка Федерального информационно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИЭ Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 года».
9. Таенкова И.О., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе на современном этапе (краткий обзор за 2020 год) //Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2021. - № 40. - С. 88-92.
10. Таенкова И.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А. Анализ эпидемиологической ситуации распространения ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе за 2016-2020 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2021. - № 41. - С.44-52.
11. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень 2021.
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset
12. Bobkov A., Cheingsong-Popov R., Selimova L. et al. An HIV type 1 epidemic among injecting drug users in the former Soviet union caused by a homogeneous subtype A strain // AIDS Research and Human Retroviruses. - 1997. - Vol. 13, № 14. - P.1195–1201.
13. Bobkov A., Kazennova E., Khanina T. et al. An HIV type 1 subtype a strain of low genetic diversity continues to spread among injecting drug users in Russia: study of the new local outbreaks in Moscow and Irkutsk //AIDS Research and Human Retroviruses. - 2001. - Vol. 17, №3. P. 257–261.

14. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // AIDS Rev. - 2013. – Vol.4, № 5. – P.204–212.
15. Foley B.T., Leitner T, Paraskevis D, and Peeters M. Primate Immunodeficiency virus classification and nomenclature: review // Infection Genetics and Evolution. - 2016. - Vol. 46. P.150–158.
16. Melikian G.L., Rhee S.Y., Taylor J., Fessel W.J., Kaufman D., Towner W., Troia-Cancio P.V., Zolopa A., Robbins G.K., Kagan R., Israelski D., Shafer R.W. Standardized Comparison of the Relative Impacts of HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Mutations on Nucleoside RT Inhibitor Susceptibility // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. - № 5. - P. 2305–2313.
17. HIV Drug Resistance Database. Available at: <http://hivdb.stanford.edu>.

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: 614.253:616.98:578.828HIV-052(571.621)

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ВИЧ-ИНФЕКЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ УЧРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЕВРЕЙСКОЙ АВТОНОМНОЙ ОБЛАСТИ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ СТИГМАТИЗАЦИИ ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

И.О.Таенкова¹, М.Н. Павлова², Л.А. Балахонцева¹, А.М.Троянова², А.И. Иванова², Е.А. Базыкина¹, О.Е. Троценко¹

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

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Биробиджан, Россия

В данной статье представлен анализ данных, полученных в результате социологического исследования, проведенного в 2022 году среди работников 19 учреждений здравоохранения Еврейской автономной области, с целью изучения уровня их осведомленности о ВИЧ-инфекции для последующей профилактики стигматизации пациентов, живущих с ВИЧ, и предотвращения риска собственного заражения. Результаты исследования позволили выявить определенный дефицит знаний в вопросах ВИЧ/СПИДа, что предполагает необходимость регулярного проведения мероприятий по профессиональной переподготовке сотрудников здравоохранения с целью повышения их компетенции и толерантности к ВИЧ-инфицированным лицам, улучшения качества оказания медицинской помощи и профилактики дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, осведомленность, медицинские работники, стигматизация, риск заражения

AWARENESS ON HIV-INFECTION OF MEDICAL WORKERS IN JEWISH AUTONOMOUS OB- LAST AS PREVENTION OF STIGMATIZATION OF PEOPLE LIVING WITH HIV

I.O.Taenkova¹, M.N. Pavlova², L.A.Balakhonskeva¹, A.M.Troyanova², A.I. Ivanova², E.A. Bazykina¹, O.E.Trotsenko¹

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

² OGBUZ "Center of prevention and combat against AIDS", Birobidzhan, Russia.

Current article presents data of sociological research performed during year 2022 among medical staff of 19 healthcare facilities of the Jewish Autonomous Oblast. Objective of the research was to evaluate levels of awareness on HIV of medical personnel of in order to prevent stigmatization of patients living with HIV as well as lower risks of contracting HIV among medical staff. Results of the research allowed to reveal a certain lack of knowledge concerning issues of HIV/AIDS among medical staff. This suggests a need of regular professional training for in order to improve medical personnel knowledge, skill set and tolerance towards HIV-infected people in order to improve quality of medical care and prevent further spread of HIV-infection.

Key words: HIV-infection, awareness, medical workers, stigmatization, risk of contraction of the disease.

Введение

В системе противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа участвуют сотни медицинских, научных и общественных организаций. Но, несмотря на широкую информированность о проблеме, даже в практике медицинских работников сохраняются определенный дефицит знаний и негативные стигматизирующие установки в отношении лиц, живущих с ВИЧ [6].

Длительное время роль системы здравоохранения в охране здоровья населения рассматривалась с узко клинической точки зрения. Однако она состоит не только в восстановлении здоровья (лечение, диагностика, профилактика и т.п.), но и в том, чтобы влиять на социальные сферы, формирующие здоровье. Социальная эффективность системы здравоохранения может выступать в качестве основной категории общественного прогресса. Она напрямую связана с качеством медицинской помощи и обслуживания, с удовлетворением потребности населения в услугах медицинского назначения [3].

Несмотря на информированность о ВИЧ/СПИДе в современном обществе, вопросы стигматизации людей, живущих с ВИЧ, толерантного отношения к ним все еще являются проблемными областями, требующими разностороннего изучения. Негативное отношение к ВИЧ-инфицированным со стороны медицинских работников продолжает проявляться в некоторой изоляции от этих пациентов, нарушении этики конфиденциальности, необоснованном отказе в отдельных видах медицинской помощи. Такое поведение медицинской общественности объясняется наличием множества заблуждений и ошибочных стереотипов относительно ВИЧ-инфекции, недостатком знаний и просто обычным страхом. Боязнь собственного заражения и недостаточная осведомленность сотрудников о ВИЧ/СПИДе ведет к нарастанию отгороженности (дистанцированию) от пациентов, раздражительности и даже к безразличному отношению к пациентам из-за наличия у них положительного ВИЧ-статуса [8].

Стигматизация характеризуется стереотипным восприятием явления, определяемым сложившимися в конкретном обществе историческими, социальными предрассудками, которые усваиваются, постепенно закрепляются в процессе развития человека и становятся частью его мировоззрения. Стигма, применительно к ВИЧ-инфицированным означает социальный стереотип, отражающий предвзятое отношение окружающих к носителю ВИЧ-инфекции. В среде медицинских работников есть все предпосылки для исчезновения стигматизации, т.к. они должны владеть подробной и постоянно обновляющейся информацией о ВИЧ/СПИДе для осуществления своей повседневной деятельности [1].

В настоящее время ситуация с распространением ВИЧ-инфекции на территории Дальневосточного федерального округа остается напряженной, но относительно стабильной. Ежегодно Дальневосточным окружным центром по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора проводится мониторинг развития эпидемии по всем территориям округа [7]. Кроме анализа основных показателей распространения ВИЧ-инфекции, проводится изучение уровня осведомленности по вопросам возможных путей заражения этой инфекцией, мер профилактики, толерантности к людям, живущим с ВИЧ, среди разной категории людей, в т.ч. среди работников социальной и медицинской сферы.

Предыдущие наши исследования среди работников учреждений здравоохранения, касающиеся знаний о ВИЧ/СПИДе, проведенные в 4-х территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО), начиная с 2019 года, позволили выявить определенный дефицит уровня информированности медицинских работников и зафиксировать проявление стигматизирующих установок к лицам, живущим с ВИЧ, а также выявить наличие у персонала медицинских учреждений риска собственного заражения [4,5,6].

Цель исследования – изучить уровень осведомленности о ВИЧ-инфекции работников учреждений здравоохранения Еврейской автономной области – ещё одного субъекта Дальневосточного федерального округа – для последующей профилактики стигматизации пациентов, живущих с ВИЧ, и риска собственного заражения.

Методы исследования

В 2022 году было проведено очередное социологическое исследование среди медработников Еврейской автономной области (ЕАО) с помощью заполнения ими структурированной анкеты. Анкета включала ответы респондентов на 12 вопросов касательно тестирования на ВИЧ-инфекцию, общей информированности опрошенных о ВИЧ-инфекции и путях ее распространения, отношения сотрудников к самим ВИЧ-положительным людям. В опросе добровольно и анонимно приняли участие сотрудники 19 учреждений органов здравоохранения ЕАО. Всего было получено 387 результативных анкет.

Средний возраст респондентов составил – $46,4 \pm 2,5$ года, а стаж работы в учреждении – $23,7 \pm 2,2$ года. Доля мужчин среди всех респондентов составила $4,8 \pm 1,1\%$, что вполне характерно для гендерного состава работников учреждений медицинского профиля.

Структура участников опроса: средние медицинские работники (фельдшеры, медицинские сестры, помощники анестезиологов) – $60,5 \pm 2,5\%$, врачи – $17,6 \pm 1,9\%$ (из них 25% составили специалисты хирургического профиля), младший медицинский персонал – $14,5 \pm 1,8\%$, административные работники – $4,7 \pm 1,1\%$, студенты медицинского вуза – $1,6 \pm 0,6\%$.

Статистическая обработка данных, полученных в результате опроса, проводилась с помощью программы Microsoft Excel, 2013. В исследовании использовался социологический метод и метод сравнительного анализа.

Результаты и обсуждение

В ЕАО современная ситуация, связанная с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции, как и в Дальневосточном федеральном округе, не теряет своей актуальности. Так, по состоянию на 01.01.2022 г. кумулятивное число ВИЧ-инфицированных составляет 428 человек. Прирост новых случаев в 2021 году составил 21,8%. Пораженность ВИЧ-инфекцией – 179,5, а заболеваемость 24,9 на 100 тыс. населения. Среди вновь выявленных случаев в 2021 году заражение произошло половым гетеросексуальным путем в 59,0% случаев, а парентеральным – 28,2%. Охват тестированием населения на ВИЧ – 24,0% [7].

Осуществляя свою профессиональную деятельность, работники учреждений здравоохранения должны владеть полной информацией о ВИЧ/СПИДе, снижающей доли мифов и фобий для предупреждения риска собственного заражения, устранения стигматизирующих факторов при оказании помощи пациентам, а также для организации первичной профилактики среди населения.

Опрос показал, что общая осведомленность о существующей проблеме по распространению ВИЧ-инфекции среди работников медицинских учреждений ЕАО достаточно высока и составляет $94,0 \pm 1,2\%$. Только $0,8 \pm 0,5\%$ считают, что «я не такой человек, чтобы заразиться ВИЧ», и $0,5 \pm 0,4\%$ не интересуются этой проблемой. Вариант ответа «слышал, но точно не знаю» выбрали $4,7 \pm 1,1\%$ от всех опрошенных (в их числе административные работники и младший медперсонал).

Респонденты практически единодушно считают, что основные пути передачи ВИЧ-инфекции – парентеральный и половой ($98,5 \pm 0,6\%$ и $96,4 \pm 0,9\%$ соответственно). Настораживает не вполне удовлетворительная информированность о возможности заражения перинатальным (вертикальным) путем, которая составила $87,6 \pm 1,7\%$.

Несмотря на всеобщую доступность знаний о данной инфекции, сохраняется трудность с развенчиванием мифов и ложных представлений даже среди медицинских работников. Среди опрошенных имеются лица ($6,2 \pm 1,2\%$), ложно полагающие о возможности заражения через поцелуй, а также через укусы кровососущих насекомых ($5,7 \pm 1,2\%$). В $0,5 \pm 0,4\%$ случаев встретились ответы о риске заражения через совместный прием пищи с ВИЧ-инфицированным человеком.

Анкета предусматривала ответы на ряд вопросов, касающихся отношения к людям, живущим с ВИЧ, и позволяющих косвенно оценить явление стигматизации. Например, «стремление отдалиться от ВИЧ-инфицированного человека, постараться меньше общаться с коллегой, живущим с ВИЧ» выбрали $8,3 \pm 1,4\%$ опрошенных. Испытывают «напряжение и страх» $7,8 \pm 1,4\%$ респондентов, еще $3,9 \pm 1,0\%$ опрошенных выбрали вариант ответа, выражающего «возмущение, что допустили работать в здоровый коллектив».

На рисунке 1 представлены варианты ответов всех респондентов о рукопожатии с ВИЧ-инфицированным человеком. Категорическое «нет» выбрали только $7,2 \pm 1,3\%$ участников опроса. Однако более высокий уровень страха перед рукопожатием зафиксирован среди врачей.

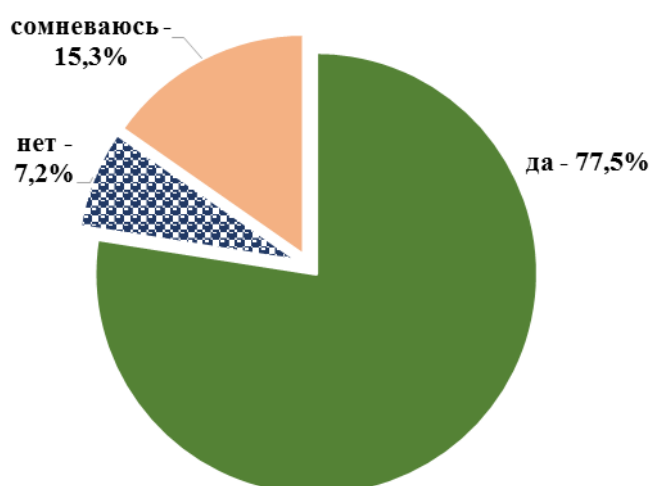


Рис. 1. Распределение вариантов ответов на вопрос «Пожмете ли вы руку ВИЧ-инфицированному человеку?» (%)

Несмотря на выраженный уровень страха заражения (наблюдавшийся практически у каждого пятого респондента), установлено позитивное отношение сотрудников к ВИЧ-инфицированным пациентам. В $31,0 \pm 2,4\%$ случаев они не откажутся от необходимой помощи ВИЧ-инфицированным пациентам.

Достаточное число ($37,5 \pm 2,5\%$) участников опроса считают, что ВИЧ-положительный человек должен уведомить коллектив о своем статусе, «если он работает с людьми», и $45,7 \pm 2,5\%$ респондентов настаивают на уведомлении, «если работа связана с инвазивными манипуляциями». Однако это не соответствует законодательству РФ, так как ВИЧ-статус может быть оглашен другим гражданам, в том числе его родственникам, только с явного согласия пациента [2].

На вопрос анкеты о возможности людей с положительным ВИЧ-статусом заключать брак и рожать детей ответы распределились следующим образом: до $54,5 \pm 2,5\%$ участников опроса дали утвердительный ответ, выбирая вариант «да, но сообщить партнеру о своем статусе», особенно при планировании беременности. Категоричное «нет, это опасно» отметили $17,6 \pm 1,9\%$ респондентов, еще $2,8 \pm 0,8\%$ опрошенных не определились с ответом.

Анкета содержала вопросы, касающиеся мер профилактики заражения данной инфекцией (рис. 2). При ранжировании вариантов ответов респондентов на первые позиции по популярности выбора отнесены: использование презервативов при каждом половом контакте, запрет на употребление наркотиков, использование одноразовых медицинских инструментов и инструментов для татуажа, пирсинга и т.п. Только $5,7 \pm 1,2\%$ респондентов считают, что надо «избегать людей, живущих с ВИЧ».

Примечание: можно было выбрать не более 3-х вариантов ответа



Рис. 2. Распределение ответов респондентов о мерах профилактики заражения ВИЧ-инфекцией (%)

Еще одной из мер противодействия распространению ВИЧ-инфекции является регулярное тестирование на ВИЧ-статус. В нашем исследовании в анкете был вопрос «Проходили ли Вы тест на ВИЧ?». Варианты ответов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение ответов респондентов на вопрос «Проходили ли Вы тест на ВИЧ-статус?» (%)

Варианты ответов	Доля (в %%)
Да, но не помню, как давно это было	$35,1 \pm 2,4$
Да, в последние полгода	$54,8 \pm 2,5$
Я бы прошел(ла), но не предлагали	$4,4 \pm 1,0$
Мне это не надо	$5,7 \pm 1,2$

Чуть больше половины работников медицинских учреждений регулярно проходят обследование на ВИЧ. Обращает на себя внимание тот факт, что небольшая доля опрошенных считают для себя тестирование на ВИЧ не обязательным, а $4,4\%$ желают знать свой статус, но ждут, когда им предложат это сделать.

Таким образом, исследование позволило выявить не только определенный дефицит знаний среди работников учреждений здравоохранения ЕАО в области ВИЧ/СПИДа, но и показало относительно сдерживающее отношение к лицам, живущим с ВИЧ. Кроме того, среди работников учрежде-

ний здравоохранения сохраняются мифы о таких путях передачи ВИЧ как поцелуй, укусы комара и др. Большинство респондентов (83,2±1,9%) считают, что ВИЧ-инфицированный человек должен открыто предупредить коллектив о своем статусе.

Заключение

Данные, полученные в результате проведенного исследования, свидетельствуют о том, что имеется недостаточный уровень осведомленности работников учреждений здравоохранения ЕАО в вопросах ВИЧ/СПИДа. Выявленный в ходе социологического опроса факт диктует необходимость проведения мероприятий по профессиональной переподготовке сотрудников медицинских учреждений, уделив большего внимания вопросам ВИЧ/СПИДа, в том числе вопросам соблюдения этики и деонтологии при работе медицинских сотрудников различных специальностей с ВИЧ-позитивными гражданами.

С помощью активных средств обучения и тренинговых программ необходимо расширить круг вопросов при периодическом повышении квалификации врачей и среднего медперсонала, особенно среди тех, у кого мало опыта работы с ВИЧ-позитивными пациентами. Качественные знания будут способствовать и уменьшению стигматизации людей, живущих с ВИЧ, и снижению риска собственного заражения.

К сожалению, полномасштабных исследований, направленных на изучение уровня стигматизации ВИЧ-инфицированных со стороны медицинских работников, еще недостаточно. В связи с этим необходимо шире внедрять детализированные социологические исследования среди разных категорий медработников для улучшения качества оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным гражданам.

Только уверенность самих работников учреждений органов здравоохранения в своей осведомленности в вопросах ВИЧ/СПИДа сможет позитивно влиять на снижение риска собственного заражения и формирование толерантного отношения к ВИЧ-инфицированным пациентам.

Литература

1. Маркова Д.П., Сутурина Л.В. Проблема стигматизации ВИЧ-инфицированных пациентов со стороны медицинских работников: литературный обзор // Acta biomedica scientifica. – 2018. – V. 3, N 3. – P. 160-164. DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.25.
2. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан: Федеральный закон от 22 июля 1993 г. N 5487-1, ст. 61. URL: <https://rg.ru/1993/08/19/osnovy-zdorouya-dok.html>.
3. Сурмач М.Ю., Тищенко Е.М. Методология исследования и оценки социальной эффективности системы здравоохранения // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 1. – С. 102-106.
4. Таенкова И.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Таенкова А.А., Ячинская Т.В., Базыкина Е.А. Уровень осведомленности медицинских и социальных работников о ВИЧ-инфекции как один из возможных факторов, влияющих на качество медико-социальной работы с подростками и молодежью // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Том 15, № 2. – С. 5-14. Doi: 10.24411/1816-2134-2019-12001.
5. Таенкова И.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Таенкова А.А., Ячинская Т.В., Базыкина Е.А. Изучение осведомленности специалистов учреждений здравоохранения и социальной защиты населения Дальневосточного региона о ВИЧ-инфекции для формирования профессиональной среды, исключающей стигматизацию (предварительные данные пилотного исследования) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2020. – № 39. – С. 75-81.
6. Таенкова И.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Кожевников А.А., Григорьева М.Д. Уровень информированности работников учреждений здравоохранения Республики Саха (Якутия) о ВИЧ-инфекции – один из индикаторов улучшения качества оказания медицинской помощи // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 40. – С. 92-99.
7. Таенкова И.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Котова В.О., Троценко О.Е. Эпидемиологическая ситуация в Дальневосточном федеральном округе на современном этапе (краткий анализ за 2021 г.) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. – № 42. – С. 104-109.
8. Хрянин А.А., Решетников О.В., Бочарова В.К., Шпикс Т.А., Русских М.В., Евстропов А.Н., Маринкин И.О. Стигма и дискриминация в отношении людей, живущих с ВИЧ: взгляд студентов-медиков // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 1. – С. 78-87. Doi: 10.31549/2542-1174-2019-1-78-87.

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

ОБЗОРЫ

УДК: 57.083:579.834.114Borrelia(048)

ВОЗБУДИТЕЛИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ: ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.В. Белкина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко

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

Значительная часть территории Российской Федерации эндемична по иксодовым клещевым боррелиозам, случаи заболеваний регистрируются в 77 административных территориях страны. Информация о географическом распространении различных видов комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* имеет важное эпидемиологическое значение, так как различные геновиды связаны с определенными клиническими проявлениями заболеваний. Внутри комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* выделяют по меньшей мере 22 вида, десять из которых являются патогенными для человека. В настоящей статье приведен обзор видового состава, генетического разнообразия и методов идентификации возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, видовое разнообразие, методы идентификации, геновиды боррелий, клещи рода *Ixodes*.

IXODIC TICK-BORN BORRELIOSIS CAUSATIVE AGENTS: SPECIES DIVERSITY AND IDENTIFICATION METHODS (LITERATURE REVIEW)

N.V. Belkina, A.G. Dragomeretskaya, O.E. Trotsenko

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

Significant part of the Russian Federation territories are endemic for ixodic tick-borne borreliosis. Cases of the disease were recorded in 77 administrative territories of the country. Information on the geographical distribution of different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex is of great epidemiological significance, due to the fact that different genotypes are associated with certain clinical manifestations of the disease. *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex includes at least 22 species, ten of which cause diseases in humans. Current article provides an overview of the species composition, genetic diversity and methods of identification of ixodic tick-borne borreliosis pathogens.

Key words: ixodic tick-borne borreliosis, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, species diversity, identification methods, borrelia genotypes, *Ixodes* ticks

Введение

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – облигатно-трансмиссивные природно-очаговые инфекции, распространенные преимущественно в лесной ландшафтной зоне умеренного климатического пояса Северного полушария и связанные с присасыванием клещей рода *Ixodes* [112]. По уровню заболеваемости и тяжести клинического течения ИКБ представляют собой одну из актуальных проблем современной инфекционной патологии населения Российской Федерации [27]. Среднепогодный показатель заболеваемости ИКБ за 2010-2019 гг. составил в РФ 4,8 на 100 тыс. населения. В 2021 г. показатель заболеваемости ИКБ в стране остался практически на уровне 2020 г., составив 2,65 на 100 тыс. населения [31].

ИКБ отличаются многообразием клинических проявлений и склонностью к затяжному рецидивирующему течению. До 1975 года различные проявления этой болезни описывали как разные заболевания [3]. Известно, что патогенез заболеваний, вызываемых различными видами боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*), многообразен. В связи с этим определение видов и генотипов, циркулирующих в том или ином регионе, необходимо для своевременной диагностики заболевания и способствует назначению адекватной терапии пациентам с ИКБ [50].

Необходимость определения видового состава боррелий в клещах, резервуарных хозяевах и клиническом материале обусловлена тремя причинами: 1) определение видового состава в клеще

или клиническом материале может повлиять на прогноз заболевания и стратегию лечения; 2) анализ видового состава боррелий в переносчиках и резервуарных хозяевах может прояснить экологические особенности отдельных видов; 3) видовая идентификация боррелий необходима для проведения дальнейшего генетического анализа [28].

Целью работы стал литературный обзор видового состава, генетического разнообразия и методов идентификации возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов.

Этиология и эпидемиология иксодовых клещевых боррелиозов

Род *Borrelia* относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaceae*. Один из видов спирохет, входящих в комплекс *B. burgdorferi s.l.*, был впервые обнаружен в начале 1980-х годов у иксодовых клещей, собранных на о. Шелтер (США, штат Нью-Йорк) – известном эндемичном по ИКБ районе. В 1982 году W. Burgdorfer с соавторами предположил, что данный микроорганизм был этиологическим агентом болезни Лайма [47]. В то время считали, что это единственный вид бактерий, вызывающий ИКБ. Разнообразие видового состава комплекса стало очевидным в ходе последующих исследований, выявивших генетическую и экологическую неоднородность боррелий Европы, Азии и Северной Америки. С тех пор название *B. burgdorferi sensu lato* используется для обозначения комплекса видов, тогда как *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi s.s.*) является отдельным видом. В настоящее время видовой комплекс *B. burgdorferi s.l.* включает более 22 подтвержденных геновариантов, десять из которых являются патогенными для человека (табл. 1) [114].

ИКБ на европейском континенте – самая распространенная из всех клещевых трансмиссивных инфекций (КТИ) со средневзвешенной заболеваемостью 22,6 случая на 100 тыс. населения в год. Показатели заболеваемости значительно варьируют в зависимости от анализируемого географического района [112]. С 2018 года нейроборрелиоз Лайма включен в список болезней, контролируемых ECDC (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний) [35].

Случаи заболеваний ИКБ регистрируются на обширной территории Евразии и широко распространены в лесной и лесостепной зонах России (от Балтийского побережья до берегов Тихого океана). Основное эпидемиологическое значение в качестве переносчиков на территории России имеют клещи *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus*, характеризующиеся наличием широкого круга прокормителей. Это обуславливает существование стойких природных очагов инфекций с циркуляцией возбудителей между клещами и резервуарными хозяевами. Известно, что природные очаги ИКБ приурочены к лесным ландшафтам умеренного климатического пояса и совпадают с ареалом клещевого энцефалита (КЭ) [22].

Антропогенное воздействие человека на леса часто приводит к мозаичному сохранению лесных территорий с развитием подлеска, что создает благоприятные условия для клещей и их прокормителей [62]. Рост числа обращений по поводу присасывания клещей связан с увеличением осваиваемых городскими жителями садово-огородных участков, посещений ими леса и парковых зон с целью отдыха. Клещи могут быть занесены в жилища людей с букетами, свежим сеном, дровами, а также собаками и другими животными [13].

Спонтанная инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может составлять от 10 до 70% и более. Из них около 50% клещей могут быть инфицированы одновременно двумя или тремя разными боррелиями [2, 4, 29, 32, 39, 83, 94, 98, 99].

Таблица 1

Видовое разнообразие комплекса *B.burgdorferi* s.l. (по А. Steinbrink, 2022 г.) [113]

Виды боррелий	Штамм	Год определения	Резервуарный хозяин	Предполагаемый переносчик <i>Ixodes</i> spp.	Географическое распространение	Патогенность для человека
<i>B.afzelii</i>	VS461	1993	ММ	<i>I.ricinus, I.persulcatus, I.hexagonus</i>	Азия, Европа	Да
<i>B.americana</i>	SCW-41	2007	Птицы, ММ	<i>I.minor, I.pacificus</i>	СА	-
<i>B.bavariensis</i>	PBi	2009	ММ	<i>I.ricinus, I.persulcatus,</i>	Азия, Европа	Да
<i>B.bissettiae</i>	DN-127	1998	ММ	<i>I.spinipalpis, I.pacificus</i>	Европа, СА	Да
<i>B.burgdorferi</i> s.s.	B31	1984	Птицы, ММ, хищники	<i>I.ricinus, I.scapularis, I.pacificus, I.persulcatus</i>	Европа, СА	Да
<i>B.californiensis</i>	CA446	2007	ММ	<i>I.pacificus, I.spinipalpis, I.jellisoni</i>	СА	-
<i>B.carolinensis</i>	SCW-22	2011	ММ	<i>I.minor</i>	СА	-
<i>B.chilensis</i> (p)	BA1 (p)	2014	ММ	<i>I.stilesi</i>	ЮА	Да
<i>B.garinii</i>	20047	1992	Птицы, ММ	<i>I.ricinus, I.persulcatus, I.uriae</i>	Азия, Европа	Да
<i>B.japonica</i>	HO14	1993	ММ	<i>I.ovatus</i>	Азия	Потенциально
<i>B.kurtenbachii</i>	25015	2010	ММ	-	СА	Потенциально
<i>B.lanei</i>	CA28-91	2007	Зайцеобразные	<i>I.spinipalpis, I.pacificus</i>	СА	-
<i>B.lusitaniae</i>	PoTiB2	1997	Ящерицы	<i>I.ricinus</i>	Европа	Да
<i>B.maritima</i>	CA690	2020	-	-	СА	-
<i>B.mayonii</i>	M14-1420	2016	ММ	<i>I.scapularis</i>	СА	Да
<i>B.sinica</i>	CMN3	2001	ММ	<i>I.ovatus</i>	Азия	-
<i>B.spielmanii</i>	ПК-Eq17	2004	ММ	<i>I.ricinus, I.hexagonus</i>	Европа	Да
<i>B.takunii</i>	Hk501	1996	ММ	<i>I.takunus</i>	Азия	-
<i>B.turdi</i>	Ya501	1996	ММ	<i>I.turdus, I.frontalis, I.ricinus</i>	Азия, Европа	-
<i>B.valaisiana</i>	BC116	1997	Птицы	<i>I.ricinus, I.granulatus, I.columnae</i>	Европа, Азия, Япония	Да
<i>B.yangtzensis</i>	CW62	2008	ММ	<i>I.granulatus</i>	Азия	Потенциально

Примечание: ММ – мелкие млекопитающие, СА – Северная Америка, ЮА – Южная Америка.

Состав видов боррелий, переносчиками которых являются *I.persulcatus* и *I.ricinus*, несколько отличается, хотя имеются и виды, общие для указанных переносчиков (*B.afzelii*, *B.garinii*) (рис. 1). В публикациях Н.Б. Горелова и соавт. (2001), Э.И. Коренберга и соавт. (2010) показано, что боррелии могут эффективно поддерживаться в популяциях клещей вида *I.pavlovskyi*. Последние обладают дизъюнктивным ареалом (алтайско-саянская и дальневосточная части) и практически повсеместно встречаются в ареалах обитания *I.persulcatus* [10, 79]. *B.burgdorferi s.l.* часто обнаруживают у клещей видов *Dermacentor reticulatus* и *Haemaphysalis concinna*. Однако, было экспериментально подтверждено, что эти виды клещей не способны передавать возбудителей ИКБ млекопитающим [56, 57].

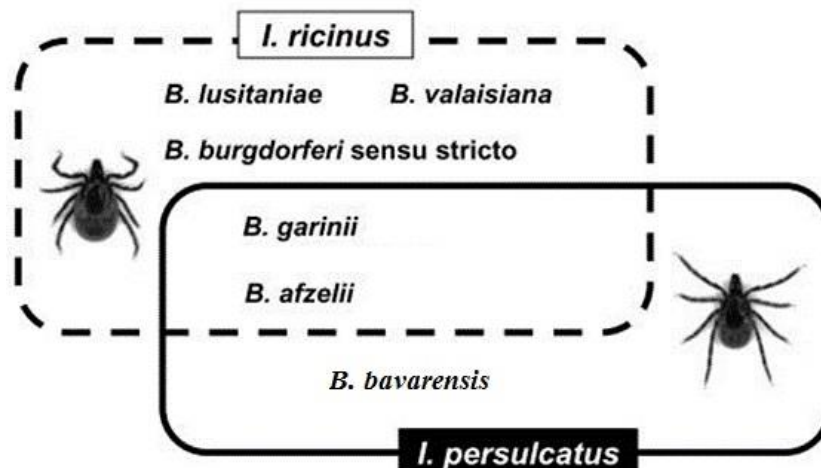


Рис. 1. Виды комплекса *B.burgdorferi s.l.*, переносимые клещами *I.persulcatus* и *I.ricinus* (по Т. Masuzawa, 2004 г.) [91].

Результаты анализа большого количества изолятов боррелий в 1997 г. впервые показали различия в распространении двух подгрупп *B.garinii*: 20047 и NT29. Первый из них распространен в природных очагах Евразии с основными переносчиками *I.persulcatus* и *I.ricinus*, а второй (NT29) – практически только в паразитарных системах с основным переносчиком *I.persulcatus* [78, 94]. В настоящее время эти подгруппы называют евразийской и азиатской, соответственно [23]. В 2009 году G. Margos предложил повысить статуса штамма NT29 до вида и дал название *Borrelia bavariensis sp. nov.* (*B.bavariensis*), так как вид был впервые обнаружен в Баварии (Германия) [90].

В России практически повсеместно распространены и совместно циркулируют в природных очагах спирохеты *B.afzelii* и *B.garinii*. Штаммы были изолированы от иксодовых клещей *I.persulcatus*, *I.ricinus* и *I.trianguliceps*. *B.garinii* встречается у трех видов переносчиков, а также у *I.pavlovskyi*; *B.bavariensis* — только у *I.persulcatus* и *I.trianguliceps* [9, 111, 78]. *I.trianguliceps* не имеет эпидемиологического значения, так как не описано случаев его нападения на людей, но при этом играет роль в поддержании циркуляции возбудителей в природных очагах [7].

Инфицирование человека боррелиями происходит в результате присасывания клеща. В начале питания клещ может передавать боррелии только в случае, если они уже находятся в слюнных железах, т.е. при генерализованной инфекции клеща. Когда возбудители ИКБ находятся лишь в кишечнике клеща, их передача осуществляется во второй фазе питания (после 1-2 дней присасывания) [17]. Поэтому для снижения риска инфицирования человека необходимо удалять клеща в наиболее ранние сроки от момента присасывания.

По мнению А. Kilpatrick (2017), большинство случаев передачи возбудителей ИКБ происходит при присасывании клещей в стадии нимфы. Ввиду небольшого размера нимфы сложнее обнаружить в начале присасывания [76].

Известно, что возможна передача боррелий через фекалии клеща при попадании их на кожу и последующем втирании в кожу при расчесах. Не исключаются случаи механической передачи боррелий при случайном раздавливании клещей во время их снятия с человека или животного и попадания содержимого кишечника клеща в микротравмы кожи или на конъюнктиву глаз [17].

Клинически ИКБ могут протекать с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердца, течение заболевания часто приобретает хронический или латентный характер [26]. Достоверным клиническим признаком ИКБ можно считать мигрирующую эритему – кольцевидное покраснение, развивающееся на коже человека в месте присасывания клеща [25].

На территории Российской Федерации располагается большая часть мирового ареала ИКБ [21, 32]. По данным официальной статистики, ежегодно количество заболевших ИКБ в Российской Федерации колеблется от 7 до 9 тысяч. Такие области РФ, как Ленинградская, Тверская, Ярославская, Костромская, Калининградская, а также Уральский, Сибирский и Дальневосточный федеральные округа характеризуются высоким уровнем заболеваемости ИКБ [14]. При этом большая часть случаев данного заболевания регистрируется на основе эпидемиологического анамнеза (присасыва-

ние клеща) и наличия клинической симптоматики (мигрирующей эритемы) без исследования удаленного клеща.

Диагностика ИКБ затруднена ввиду разнообразия проявлений заболевания. Мигрирующая эритема (МЭ), которая является патогномоничным симптомом, проявляется не во всех случаях. В случае отсутствия МЭ постановка диагноза усложняется. Поэтому необходимо использование доступных и информативных методов лабораторной диагностики этого заболевания [38].

В Российской Федерации практически повсеместно распространены такие виды боррелий, как *B.garinii* и *B.afzelii*. От клещей, собранных на Европейской части нашей страны, также были выделены изоляты *B.valaisiana* и *B.lusitaniae*, а в 2000 году – изолят *B.burgdorferi* s.s. [20, 21, 32, 8]. Показано, что два и более вида боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l. могут находиться в организме одного клеща. Возможна реинфекция человека различными штаммами одного вида боррелий [66].

J. Branda (2021) сообщал, что понимание возможности инфицирования человека разными видами и геновариантами боррелий имеет важное значение для своевременной постановки диагноза и способствует благоприятному прогнозу течения заболевания у пациента. Инфицирование одним штаммом боррелий впоследствии не защищает от инфицирования другим штаммом того же вида. На территориях, где существует большое разнообразие боррелий, для оптимизации серологических методов исследования необходимо использование антигенов боррелий преобладающих геновариантов. Некоторые генотипы *B.burgdorferi* более вирулентны, чем другие. Факторы вирулентности, связанные с генотипом, объясняют широкое разнообразие клинических проявлений и исходов заболевания у пациентов с ИКБ [46].

Видовое разнообразие

В настоящее время выделяют более 36 видов боррелий, которые объединяются в три несистематические группы: 1) группа иксодового клещевого боррелиоза, представители которой вследствие высокого фенотипического и генетического сходства объединены в комплекс *B.burgdorferi* s.l.; 2) группа клещевых возвратных лихорадок (КВЛ), преимущественно ассоциированная с аргасовыми клещами (*B.duttoni*, *B.parkeri*, *B.turicatae*, *B.hermisii* и др.), но включающая также *B.recurrentis*, переносчиком которой являются вши, и три вида, встречающихся в иксодовых клещах (*B.miyamotoi*, *B.lonestari* и *B.theileri*); 3) недавно описанная группа боррелий, связанная с рептилиями, включающая в себя вид *B.turcica* и ряд неохарактеризованных видов [63].

Боррелии комплекса *B.burgdorferi* s.l. приурочены к лесной зоне северного полушария (рис. 2). Наиболее высокое разнообразие видов отмечено в Европе, где выделены *B.burgdorferi* s.s., *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae*, *B.spielmanii* и *B.bissettii*. В Северной Америке преобладает *B.burgdorferi* s.s., однако вдоль восточного побережья встречаются также *B.andersonii*, *B.bissettii*, *B.americana*, *B.carolinensis*, и *B.kurtenbachii* [89].

Существуют виды, встречающиеся локально, например, *B.tanukii*, *B.turdi* и *B.japonica* в Японии [64] или *B.lusitaniae* на территории Средиземноморского бассейна. В Европе встречается восемь видов патогенных боррелий, три из которых (*B.garinii*, *B.afzelii*, и *B.bavariensis*) также широко распространены в Азии [94, 117]. Интересно отметить, что *B.burgdorferi* s.s., которая встречается на двух континентах и способна поддерживаться в популяциях по меньшей мере трех переносчиков (*I.ricinus*, *I.scapularis* и *I.pacificus*), не обнаруживается в *I.persulcatus* – основном переносчике *B.afzelii*, *B.garinii* и *B.bavariensis* в таежной зоне Евразии. *B.garinii* имеет самый большой ареал. Этот вид распространен не только по всей лесной зоне Евразии, но также обнаруживается в колониях морских птиц (переносчик – *I.uriae*) в Арктике и на восточном побережье Канады [54, 109].

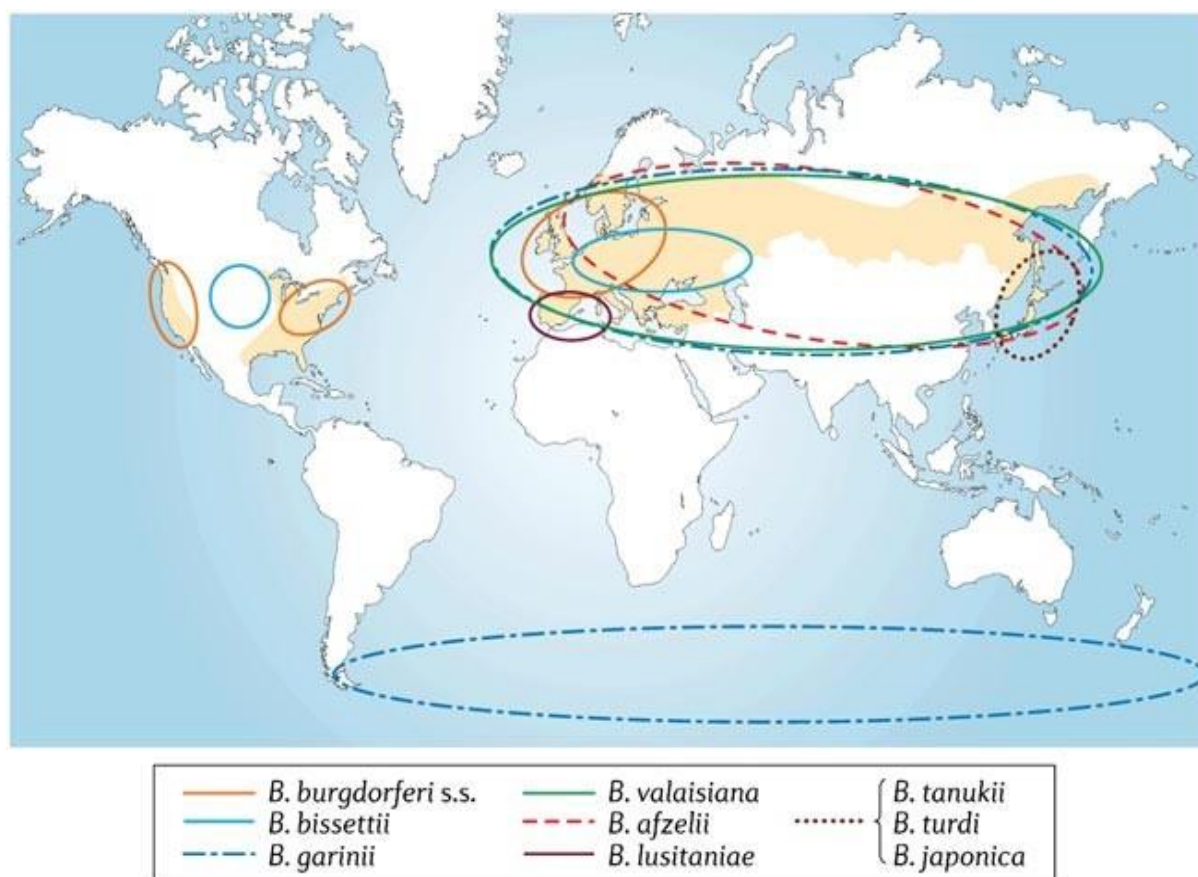
Идентификация первых российских изолятов *B.burgdorferi* s.l., полученных в 1987-1989 гг., была проведена с использованием моноклональных антител [24]. Исследование молекулярно-генетическими методами около 400 изолятов из разных регионов России и сопредельных стран, полученных к 1995-1996 гг., выявило виды *B.garinii* (подгруппы 20047 и NT29), *B.afzelii*, *B.lusitaniae*, *B.valaisiana* и *B.burgdorferi* s.s. [8, 94]. Было показано, что повсеместное распространение и преимущественное эпидемиологическое значение в России имеют *B.garinii* и *B.afzelii*, установлены их основные переносчики и резервуарные хозяева [23].

Было высказано предположение, что генетическое разнообразие комплекса *B.burgdorferi* s.l. обусловлено различием видового состава резервуарных хозяев. Так, циркуляция *B.burgdorferi* s.s. поддерживается, в основном, за счёт позвоночных животных (птицы, грызуны, насекомоядные, хищники), *B.afzelii* - мелких млекопитающих (ММ), *B.garinii* – птиц, *B.bavariensis* - ежей [72, 68, 69].

Методы видовой идентификации боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l.

В последнее десятилетие для определения фенотипической и генетической гетерогенности возбудителей ИКБ и их потенциальной связи с определенными клиническими проявлениями были разработаны и использованы различные методики исследования.

Методы, используемые для идентификации и типирования боррелий, могут быть классифицированы как фенотипические и генетические. Биотипирование, фаготипирование, анализ чувствительности к антибиотикам, которые используются для различных видов бактерий, для боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l. неприменимы из-за крайней привередливости последних.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Рис. 2. Географическое распространение комплекса *B.burgdorferi s.l.* (по К. Kurtenbach, 2006 г.) [82]
Примечание: Бежевый фон указывает на географическое распределение зарегистрированных клинических случаев клещевого боррелиоза

Для типирования комплекса *B.burgdorferi s.l.* ранее использовали электрофорез белка в полиакриламидном геле и анализ профиля жирных кислот, однако выводы, основанные на обеих этих фенотипических характеристиках, не всегда надежны. Поэтому серотипирование представляет собой наиболее часто используемый фенотипический метод [120].

В настоящее время хорошо известны два способа серотипирования комплекса боррелий, основанных на гетерогенности белка наружной поверхности А (*ospA*) и белка наружной поверхности С (*ospC*). *OspA* является одним из основных липопротеинов внешней мембраны *B.burgdorferi* и используется для серологической диагностики. Исходя из различной иммунореактивности *ospA*, было выделено семь серотипов *B.burgdorferi* [123, 122]. Вид *B.garinii* оказался иммунологически крайне неоднородной группой, внутри которой выделили пять серотипов (3-7) [120]. Особый интерес представлял серотип 4, поскольку он часто выделялся из тканей животных и цереброспинальной жидкости больных в Европе и был устойчив к действию системы комплемента сыворотки грызунов. В 2009 году G. Margos было предложено выделить серотип 4 в отдельный вид *B.bavariensis* [89].

Белок *ospC* является преобладающим серореактивным антигеном на ранней стадии инфекции человека, вызванной боррелиями. Сравнение серотипов *ospA* и *ospC* предполагает, что *ospC* гораздо более гетерогенен особенно для штаммов *B.burgdorferi s.s.* и *B.afzelii* [119].

Среди молекулярно-генетических методов для изучения внутривидового и межвидового многообразия боррелий применяют молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот, электрофорез в переменном электрическом поле, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), видоспецифичную ПЦР, секвенирование фрагментов генома, рестрикционный анализ продуктов ПЦР, а также определение нуклеотидных последовательностей ДНК линейной хромосомы и кольцевых плазмид. Выбор метода зависит от многих факторов, таких как цель исследования, наличие необходимого лабораторного оборудования и количества ДНК в пробе [28].

Диагностика методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) подходит для боррелий комплекса *B.burgdorferi s.l.* и основана на особой организации генов рРНК. D. Postic с

соавторами (1994) предложили методику амплификации 5S-23S рПНК межгенного спейсера с последующим разрезанием ампликонов рестриктазами и электрофоретическим разделением образовавшихся фрагментов. Данный метод позволил проводить дифференцировку видов *B.burgdorferi* s.s., *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.japonica* [95].

S. Rijpkema с соавторами (1995) предложил метод ПЦР-RLB (reverse line blotting, обратный лайн-блоттинг), который также основан на использовании межгенного спейсера 5S-23S рПНК боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l. в качестве мишени для гнездовой ПЦР. При этом вид определяется по гибридизации ПЦР-продукта с видоспецифичными олигонуклеотидными зондами, иммобилизованными на мембране [102]. Данным методом можно дифференцировать *B.burgdorferi* s.s., *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae*, *B.spielmanii*, *B.bissettii*, *B.bavariensis*, а также *B.miyamotoi* [95, 65].

I. Demaerschalck с соавторами (1995) предложил метод классической мультиплексной ПЦР для видовой идентификации *B.burgdorferi* s.l. Он заключается в одновременной амплификации нескольких мишеней с последующей регистрацией результатов путем электрофоретического разделения продуктов. В качестве мишени был выбран ген *ospA*, имеющий различную последовательность у видов *B.burgdorferi* s.s., *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.miyamotoi* [45, 52].

Методом ПЦР-РВ (в реальном времени с последующим анализом кривых плавления ДНК) количество ампликонов регистрируется в каждом цикле с помощью неспецифичных интеркалирующих красителей или последовательностью специфичных зондов. С. Rauter с соавторами (2002) в качестве мишени использовали фрагмент гена *ospA*, поскольку варибельные участки в его составе позволяют дифференцировать виды *B.burgdorferi* s.s., *B.garinii* и *B.afzelii* [99].

В 2006 году D. Portnoi с соавторами предложили методику, позволяющую провести идентификацию шести видов: *B.burgdorferi* s.s., *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae* и *B.spielmanii* с мишенью гена *hbb* (кодирует белок из семейства гистоно-подобных белков) [92]. После выделения *B.bavariensis* в отдельный вид было показано, что данная методика может быть использована и для детекции этого вида [105].

Методы, основанные на анализе только одного гена, позволяют получить ограниченную информацию и не всегда пригодны для филогенетических исследований. Кроме этого, результаты анализа разных генов, выбранных для исследования разными лабораториями по тем или иным причинам, с трудом поддаются сопоставлению и стандартизации [109]. При невозможности получения полногеномных последовательностей решением проблемы может стать использование методики мультилокусного сиквенса-типирования (МЛСТ) [117]. Впервые она была предложена M. Maiden с соавторами (1998) для изучения генетической структуры менингококковой инфекции [84]. МЛСТ основывается на анализе ограниченного числа фрагментов бактериальных генов длиной примерно 450-500 п.н., предпочтительно «нейтральных», не кодирующих известные факторы вирулентности или патогенности, но являющихся маркерами филогенетического родства [71].

Помимо МЛСТ применяется метод мультилокусного спейсер-анализа (или спейсер-типирования, МЛСА), использующий последовательности варибельных межгенных спейсеров. Данный метод был предложен H. Elbir с соавторами (2021) и разработан для африканских видов боррелий группы КВЛ *B.crocidurae*, *B.duttoni* и *B.recurens* [60]. Основным преимуществом метода является анализ последовательностей межгенных спейсеров, не подверженных давлению отбора, а значит накапливающим мутации с более высокой скоростью [53]. Применение МЛСА оправдано в случае, если требуется выделить генетически различные группы среди родственных штаммов, а также в случае низкой варибельности изучаемых возбудителей и, вследствие этого, непригодности стандартного подхода МЛСТ [28].

Клинические проявления ИКБ

Известно, что в очагах циркулируют разные виды и геноварианты боррелий, часто регистрируются случаи микст-инфицирования переносчиков и резервуарных хозяев [93]. Это стимулировало развитие представления о том, что термины «болезнь Лайма» («Lyme disease») и «Лайм-боррелиоз» («Lyme borreliosis») относятся к целой группе этиологически самостоятельных заболеваний [23].

Характерные для ИКБ полиморфность клинической картины, сходность симптоматики с рядом других заболеваний, одновременное поражение нескольких органов и частая латентная персистенция возбудителя в организме могут приводить к ошибкам в диагностике заболевания, поздней постановке диагноза, несвоевременной медицинской помощи и, как следствие, к серьезным социально-экономическим потерям, связанным с временной нетрудоспособностью и инвалидизацией пациентов [12, 114, 15].

Внутри комплекса *B.burgdorferi* s.l. выделяют по меньшей мере 22 вида, 10 из них (*B.afzelii*, *B.bavariensis*, *B.bissettii*, *B.burgdorferi* s.s., *B.garinii*, *B.kurtenbachii*, *B.lusitaniae*, *B.spielmanii*, *B.valaisiana* и *B.chilensis*) являются патогенными для человека. Каждый из патогенных видов тропен к определенным системам органов, хотя при этом может вызывать поражения любой локализации [5].

Для возбудителей ИКБ характерно медленное распространение инфекции, способность к длительной персистенции в организме, полисистемность поражений, стадийность инфекционного процесса, нестерильный характер иммунитета [88]. После размножения возбудителя в области присасыва-

вания клеща происходит диссеминация в лимфатические узлы, внутренние органы, суставы, центральную нервную систему (ЦНС) [34, 113].

Генотипические особенности боррелий находят отражение в характере органных поражений, что обуславливает многообразие клинической картины в зависимости от этиологии заболевания (табл. 2). При поражении *B.burgdorferi* s.s. чаще всего поражаются суставы. Возбудитель заболевания *B.afzelii* вызывает первичные кожные проявления, включая МЭ и хронический атрофический акродерматит (ХААД). Для *B.garinii* основной мишенью в организме является нервная система (менингит и воспалительные поражения периферической нервной системы). В 2016 году С. Соiran и S. Jahfar выявили участие *B.bavariensis* в проявлении нейроборрелиоза. [48, 72].

Н.В. Скрипченко с соавторами (2015) считал, что неоднородность органных поражений при остром или хроническом течении ИКБ может быть обусловлена непостоянством факторов воспаления. Боррелии, испытывая на себе прессинг со стороны различных факторов резистентности организма, образуют мембранные выпячивания, которые содержат липопротеины (*ospA*, *ospB*, *ospC*), являющиеся мощными индукторами воспалительных реакций, что особенно характерно для *ospA* [37].

Таблица 2

Виды боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l., их эколого-патогенные характеристики и географическое распространение (по G. Wang, 1999 г.) [120]

Возбудитель заболевания	Вид переносчика	Животное-прокормитель	Клинические проявления ¹	Географическое расположение
<i>B.burgdorferi</i> s.s.	<i>I.scapularis</i>	Птицы, млекопитающие	Артрит , МЭ, кардит, нейроборрелиоз	США
	<i>I.pacificus</i>			Европа
	<i>I.ricinus</i>			Азия
	<i>I.persulatus</i>			
<i>B.garinii</i>	<i>I.ricinus</i>	Птицы, мм	Нейроборрелиоз , МЭ, артрит,	Европа
	<i>I.persulatus</i>			Азия
<i>B.afzelii</i>	<i>I.ricinus</i>	Мм	МЭ, ХААД , артрит, нейроборрелиоз,	Европа
	<i>I.persulatus</i>			Азия
<i>B.japonica</i>	<i>I.ovatus</i>	Мм	Нет данных	Япония
<i>B.valaisiana</i>	<i>I.ricinus</i>	Птицы	Нет данных	Европа
	<i>I.granulatus</i>			Азия
	<i>I.columnae</i>			Япония
<i>B.lusitaniae</i>	<i>I.ricinus</i>	Неизвестно	Нет данных	Центральная Европа
<i>B.andersonii</i>	<i>I.dentatus</i>	Кролик	Нет данных	США
<i>B.bissettii</i> sp. nov.	<i>I.pacificus</i>	Грызуны, птицы	Нет данных	США
	<i>I.neotomae</i>			
	<i>I.scapularis</i>		МЭ, лимфоцитомы	Словения
	<i>I.ricinus</i>			
<i>B.takunii</i>	<i>I.takunus</i>	Мм	Нет данных	Япония
<i>B.turdi</i>	<i>I.turdus</i>	Мм	Нет данных	Япония

Примечание: ¹Клинические синдромы, связанные с отдельными видами комплекса *B.burgdorferi* s.l., выделены жирным шрифтом; МЭ – мигрирующая эритема, ХААД – хронический атрофический акродерматит; Мм – мелкие млекопитающие

Поверхностный липопротеин А использовался в качестве основы для разработки вакцины LYMErix (SmithKlineBeecham, США) для профилактики ИКБ. Вакцина поступила в продажу и была доступна на рынке с 1998 по 2002 годы, после чего была снята с производства из-за низкой иммуногенности и большого количества побочных эффектов [49, 61, 107]. Сложности в создании вакцины связаны с изначальной неоднородностью боррелий и с различными молекулярными механизмами, позволяющими им уходить от иммунного ответа [84, 60]. Эффективной вакцины против ИКБ до сих пор не существует, однако в последние годы появились новые разработки в области создания вакцины для иммунизации человека [49, 107].

В настоящее время многие исследователи высказывают предположение о том, что патогенность штаммов боррелий неодинакова и внутри вида. Анализ аллелей гена *ospC* и 16S-23S межгенного спейсера *B.burgdorferi* s.s. показал, что некоторые группы аллелей могут обуславливать повышенную инвазивность штаммов и их способность вызывать диссеминированную инфекцию в организме человека [55, 75, 108, 116, 125, 126]. Данные МЛСТ, полученные в 2013 г., также позволили вы-

явить филогенетические линии *B.burgdorferi* s.s., отличающиеся по своей патогенности для человека [67]. При этом было отмечено, что данный метод является предпочтительным для предсказания возможности развития локальной или системной инфекции. Однако, для видов *B.afzelii*, *B.bavariensis* и *B.garinii* такие исследования не были проведены [28].

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость видовой идентификации возбудителей ИКБ у заболевших. Зависимость клинических проявлений заболевания от вида возбудителя ИКБ показана многими исследователями. Дифференциация возбудителей на этапе лабораторного подтверждения диагноза необходима для прогнозирования течения заболевания и назначения адекватной терапии.

Несмотря на множество методов определения видовой принадлежности боррелий, на практике основными методами лабораторного подтверждения диагноза ИКБ являются иммуноферментный анализ и ПЦР в режиме реального времени, которые не являются видоспецифичными. Это обусловлено материально-техническими возможностями учреждений здравоохранения и отсутствием зарегистрированных диагностических систем для видовой идентификации возбудителей ИКБ. Поэтому в настоящее время их разработка должна стать приоритетным направлением исследований.

Литература

1. Антыкова Л.П., Коренберг Э.И., Сергеева М.Я. и др. Эпидемиология болезни Лайма в Санкт-Петербурге // Проблемы клещевых боррелиозов. - М: Медицина, 1993. - С. 112-121.
2. Арумова Е.А., Воронцова Т.В. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) в России // Дезинфекционное дело. - 2000. - Т. 2. - С. 45-47.
3. Безбородов Н.Г., Половинкина Н.А., Попова С.П. Клинические особенности локализованной стадии клещевого боррелиоза (болезнь Лайма) // Земский врач. - 2013. - № 3. - С. 32 – 35.
4. Бессолицына Е.А., Волков С.А., Бердинских И.С. и др. Анализ зараженности бактериями рода *Borrelia* клещей, собранных на территории Кировской области // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2013. - Т. 15, № 3. - С. 1088-1091.
5. Бисенбай А.О., Жигайлов А.В., Перфильева Ю.В. и др. Эпидемиология и молекулярно-генетическая характеристика возбудителей Лайм-боррелиоза, циркулирующих в популяции клещей на территории Алматинской области Республики Казахстан // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2020. - Т. 97, № 6. - С. 535-545.
6. Генетическая структура популяций боррелий на территории России: отчет о НИР (заключит.) // Урал. фед. ун-т.; рук. Ковалев С.Ю., исполн. Мухачева Т.А. - Екатеринбург, 2013. - 16 с.
7. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. и др. Изоляция боррелий от клеща *Ixodes trianguliceps* (Ixodidae) и возможное значение этого вида в эпизоотологии иксодовых клещевых боррелиозов // Паразитология. - 1996. - Т. 30, № 1. - С. 13-18.
8. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Постик Д. и др. Первая изоляция *Borrelia burgdorferi* sensu stricto в России // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2001. - № 4. - С. 10- 12.
9. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Фадеева И.А. и др. Генетическая характеристика патогенных для человека боррелий, изолированных от клещей *Ixodes trianguliceps* Bir. и *Ixodes pavlovskyi* Rom. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2005. - № 2. - С. 9-12.
10. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Филиппова Н.А., Постик Д. Первая изоляция патогенных для человека боррелий от клещей *Ixodes pavlovskyi* Rom. // ДАН. - 2001. - Т. 378, № 4. - С. 558-559.
11. Довнар-Запольская О.Н., Манкевич Р.Н. Клещевой боррелиоз у детей. - Минск: БГМУ, 2017. - 72 с.
12. Егембердиева Р.А., Токсанбаева К.Н., Дуйсенова А.К., Ермуханова Н.Т. Клинические проявления хронических форм клещевого боррелиоза в Восточно-Казахстанской области // Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2013. - № 2. - С. 89-92.
13. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра: Библиотека инфекционной патологии. - Хабаровск, 2013. - № 36. - 248 с.
14. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Часть 2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2001–2002 гг.- М.: ФЦ ГСЭН, 2003. - 167 с.
15. Карпов И.А., Соловей Н.В., Анисько Л.А., Щерба В.В. и др. Лайм-боррелиоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии. // Клиническая инфектология и паразитология. - 2015. - № 3. - С. 64-80.
16. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным болезнью лайма. - ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015. - 74 с.
17. Клинические рекомендации Болезнь Лайма. - Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» (ННОИ), 2019. - 50 с.
18. Козлова И.В., Дорошенко Е.К., Лисак О.В. и др. Видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций на территории Восточной Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - №2. - С. 75-82.

19. Коренберг Э. И., Помелова В. Г., Осин Н. С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / под ред. А.Л. Гинцбурга. – Москва, 2013. – 463 с.
20. Коренберг Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России: Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы». – Ижевск. – 2002. – С. 165–172.
21. Коренберг Э.И. Инфекции группы Лайм боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – №3. – С.14-18.
22. Коренберг Э.И. Таксономия, филогенетические связи и области формообразования спирохет рода *Borrelia*, передающихся иксодовыми клещами // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, №4. – С. 389-406.
23. Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Фадеева И.А., Горелова Н.Б. Основные итоги генотипирования боррелий в России // Бюллетень сибирской медицины (приложение 1). – 2006. – С. 87-92.
24. Крючечников В.Н., Коренберг Э.И., Щербаков С.В. Идентификация боррелий, изолированных в СССР от клещей *Ixodes persulcatus* Schulze // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1987. – № 12. – С. 41-44.
25. Лесняк О.М., Беликов Е.С. О классификации Лайм-боррелиоза (Лаймской болезни) // Терапевтический архив. – 1995. – № 11. – С. 49-51.
26. Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г., Антонов В.С. и др. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов: Рекомендации для врачей. – Санкт-Петербург, 2000. – 78 с.
27. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). - СПб: «Издательство Фолиант», 2000. – 160 с.
28. Мухачева Т.А. Молекулярно-генетическая характеристика возбудителей иксодового клещевого боррелиоза в природных очагах на территории России: Дис. ... канд. биол. наук. – Екатеринбург, Урал. фед. ун-т. – 2015. – 121 с.
29. Нефедова В.В., Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И. Изоляция возбудителя иксодового клещевого боррелиоза из крови больных // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – №. 1. – С. 63-66.
30. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»: Государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
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. Природная очаговость болезней: Исследования института Гамалея РАМН / Под ред. проф. Э.Н. Коренберга. – М.: Русаки, 2003. – С. 99–121.
33. Рудакова С.А., Матущенко Е.В., Якименко В.В. и др. Изучение возможной трансвариальной и трансфазовой передачи боррелий клещами *Dermacentor reticulatus* (Ixodidae) // Паразитология. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 427-432.
34. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И. и др. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010 – 2020 гг. и прогноз на 2021 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – №2. – С. 52-61.
35. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И. и др. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2019 г. в сравнении с периодом 2002-2018 гг. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С.131-138
36. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. и др. Генотипное разнообразие боррелий в иксодовых клещах на территории юга Западной Сибири // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – №4. – С. 92-96.
37. Скрипченко Н. В., Усков А. Н., Иванова М. В., Вильниц А. А. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным болезнью лайма. - СПб: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015. – 74 с.
38. Соловей Н.В. Лайм-боррелиоз: Учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2015. – 31 с.
39. Фоменко Н.В., Романова Е.В., Караваева Ю.Ю. и др. Разнообразие *Borrelia burgdorferi sensu lato* в природных очагах Новосибирской области // Бюллетень сибирской медицины (приложение 1). – 2006. – С. 93-98.
40. Хаммадов Н.И., Хамидуллина А.И. Подбор генетических маркеров для выявления ДНК патогенных боррелий // Проблемы особо опасных инфекций. – 2022. – № 2. – С. 134-141.
41. 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. – 2012. – №4. – С. 91-93.

42. Adeolu M., Gupta R.S. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex) // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 2014. – Vol. 105. – P. 1049-1072.
43. Barbour A. *Borreliaceae* // *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. – 2018. – Vol. 1. – P. 1-22.
44. Bobe J.R., Jutras B.L., Horn E.J. et al. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – P. 2296-2358.
45. Borgoyakov V.Yu, Fomenko N.V., Panov V.V., Chikova E.D. Infestation of Taiga Ticks with *Borrelia* in the Territory of Novosibirsk Scientific Center (Siberian Branch, Russian Academy of Sciences) // *Entomological Review*. – 2011. – Vol. 91, № 3. – P. 396–404.
46. Branda J.A., Steere A.C. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis // *Clin Microbiol Rev*. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P.369-385.
47. Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F. et al. Lyme Disease – a Tick-Borne Spirochetosis? // *Science*. – 1982. – Vol. 216, № 4552. – P. 1317-1319.
48. Coipan E.C., Jahfari S., Fonville M. et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multi-locus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis // *Infect. Genet. Evol.* – 2016. – № 42. – P.66–76.
49. Comstedt P., Hanner M., Schuler W. et al. Design and development of a novel vaccine for protection against Lyme borreliosis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1-12.
50. Crowder C.D., Matthews H.E., Schutzer S. et al. Genotypic variation and mixtures of Lyme *Borrelia* in *Ixodes* ticks from North America and Europe// *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P.645-670.
51. Cutler S.J. Relapsing fever borreliae: a global review // *Clim Lab Med*. – 2015. – Vol. 35. – P. 847-865.
52. Demaerschalck I., Messaoud A. Ben, Kesel M. De et al. Simultaneous presence of different *Borrelia burgdorferi* genospecies in biological fluids of Lyme disease patients // *J Clin Microbiol*. – 1995. – Vol. 33, № 3. – P. 602-608.
53. Drancourt M., Roux V., Dang L.V. et al. Genotyping, *Orientalis*-like *Yersinia pestis*, and plague pandemics // *Emerging Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 1585-1592.
54. Duneau D., Bouludier T., Gomez-Diaz E. et al. Prevalence and diversity of Lyme borreliosis bacteria in marine birds // *Infect Genet Evol*. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 352-359.
55. Earnhart, C.G., Buckles E.L., Dumler J.S., Marconi R.T. Demonstration of OspC type diversity in invasive human lyme disease isolates and identification of previously uncharacterized epitopes that define the specificity of the OspC murine antibody response // *Infect Immun*. – 2005. – Vol. 73, № 12. – P. 7869-7877.
56. Eisen L., Lane RS. Vectors of *Borrelia burgdorferi* sensu lato // *Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control*. – Oxon, UK: CABI Publishing. – 2002. – P. 91-115.
57. Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochetes: a review // *Ticks Tick Borne Dis*. – 2020. – Vol. 11, №3. – P. 1877-1959.
58. Eisen L., Dolan MC. Evidence for personal protective measures to reduce human contact with blacklegged ticks and for environmentally based control methods to suppress host-seeking blacklegged ticks and reduce infection with Lyme disease spirochetes in tick vectors and rodent reservoirs // *J. Med. Entomol*. – 2016. – Vol. 53. – P. 1063–1092.
59. Eisen L., Eisen RJ. Critical evaluation of the linkage between tick-based risk measures and the occurrence of Lyme disease cases // *J. Med. Entomol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1230–1235.
60. Elbir H., Gimenez G., Sokhna C. et al. Multispacer sequence typing relapsing fever *Borrelia* in Africa // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2012. – Vol. 6, № 6. – P. 760-779.
61. Feil E.J., Li B.C., Aanensen D.M., Hanage W.P. et al. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data // *Journal of Bacteriology*. – 2004. – Vol. 186, № 5. – P. 1518-1530.
62. Fish D., Des Vignes F., Schwartz I. et al. International Scientific Conference «Tick-borne Viral, ricketts and bacteriological infections» // 2-nd: Abstract Book. – Irkutsk. – 1996. – P. 65-57
63. Franke J., Hildebrandt A., Dorn W. Exploring gaps in our knowledge on Lyme borreliosis spirochaetes-updates on complex heterogeneity, ecology, and pathogenicity // *Ticks Tick Borne Dis*. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 11-25.
64. Fukunaga M., Hamase A., Okada K., Nakao M. *Borrelia tanukii* sp. nov. and *Borrelia turdae* sp. nov. found from ixodid ticks in Japan: rapid species identification by 16S rRNA gene-targeted PCR analysis // *Microbiol Immunol*. – 1996. – Vol. 40, № 11. – P. 877-881.
65. Gern L., Douet V., Lopez Z. et al. Diversity of *Borrelia* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in a Lyme borreliosis endemic area in Switzerland identified by using new probes for reverse line blotting // *Ticks and Tick-borne Diseases*. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 23-29.

66. Golde W.T., Robinson-Dunn B., Stobierski M.G. et al. Culture-confirmed reinfection of a person with different strains of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36, №4. – P. 1015–1019.
67. Hanincova K., Mukherjee P., Ogden N.H. et al. Multilocus sequence typing of *Borrelia burgdorferi* suggests existence of lineages with differential pathogenic properties in humans // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1126–1143.
68. Hanincova K., Schäfer S., Etti S. et al. Association of *Borrelia afzelii* with rodents in Europe // Parasitology. – 2003. – Vol. 126. – P. 11–20.
69. Hanincova K., Taragelova V., Koci J. et al. Association of *Borrelia garinii* and *B. valaisiana* with songbirds in Slovakia // Applied and Environmental Microbiology. – 2003. – Vol. 69. – P. 2825–2830.
70. Huegli D., Hu C.M., Humair P.F. et al. Apodemus species mice are reservoir hosts of *Borrelia garinii* OspA serotype 4 in Switzerland // J Clin Microbiol. – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 4735–4737.
71. Ivanova L.B., Tomova A., González-Acuña D. et al. *Borrelia chilensis*, a new member of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex that extends the range of this genospecies in the Southern Hemisphere // Environ. Microbiol. – 2014. – Vol. 16, №4. – P. 1069–1080.
72. Jahfari S., Krawczyk A., Coipan E. C. et al. Enzootic origins for clinical manifestations of Lyme borreliosis // Infection, Genetics and Evolution. – 2017. – Vol. 49. – P. 48–54.
73. Johnson R. C., Schmid G. P., Hyde F. W. et al. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiological agent of Lyme disease // Int J Syst Bacteriol. – 1984. – Vol. 34. – P. 496–497.
74. Jones K.L., Glickstein L.J., Damle N. et al. *Borrelia burgdorferi* genetic markers and disseminated disease in patients with early Lyme disease // J Clin Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 12. – P. 4407–4413.
75. Kilpatrick A.M., Dobson A.D.M., Levi T. et al. Lyme disease ecology in a changing world: consensus, uncertainty and critical gaps for improving control // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2017. – Vol. 372, № 1722. – P. 2016–2117.
76. Korenberg E.I. The problem of Lyme disease in Russia // Problems of Tick-Borne Borrelioses. – Moscow. – 1993. – P. 22–30.
77. Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevsky Yu.V. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia // Lyme Borreliosis Epidemiology and Control. Oxford. – 2002. – P. 175–200.
78. Korenberg E.I., Nefedova V.V., Romanenko V.N., Gorelova N.B. The tick *Ixodes pavlovskyi* as a host of spirochetes pathogenic for humans and its possible role in the epizootiology and epidemiology of borrelioses // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 453–458.
79. Kurtenbach K., De Michelis S., Etti S. et al. Host association of *Borrelia burgdorferi sensu lato* – the key role of host complement // Trends Microbiol. – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 74–79.
80. Kurtenbach K., De Michelis S., Sewell H.-S. et al. The key roles of selection and migration in the ecology of Lyme borreliosis // International journal of medical microbiology. – 2002. – Vol. 291. – P. 152–154.
81. Kurtenbach K., Hanincova K., Tsao J. I. et al. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis // Nature Reviews Microbiology. – 2006. – Vol. 4. – P. 660–669.
82. Lesnyak O., Laikovskaya E., Kufko I. et al. Clinical Features of Lyme Borreliosis in the Middle Urals and Distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* Species in Local *Ixodes persulcatus* Ticks // Zentralblatt für Bakteriologie. – 1998. – Vol. 288, №1. – P. 111–119.
83. Liang F.T., Jacobs M.B., Bowers L.C. et al. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis // J Exp Med. – 2002. – Vol. 195, № 4. – P. 415–422.
84. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1998. – Vol. 95, № 6. – P. 3140–3145.
85. Marconi R.T., Hohenberger S., Jauris-Heipke S. et al. Genetic analysis of *Borrelia garinii* OspA serotype 4 strains associated with neuroborreliosis: evidence for extensive genetic homogeneity // J Clin Microbiol. – 1999. – Vol. 37, № 12. – P. 3965–3970.
86. Margos G., Gatewood A.G., Aanensen D.M. et al. MLST of housekeeping genes captures geographic population structure and suggests a European origin of *Borrelia burgdorferi* // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2008. – Vol. 105. – P. 8730–8735.
87. Margos G., Lane R.S., Fedorova N. et al. *Borrelia bissettiae* sp. nov. and *Borrelia californiensis* sp. nov. prevail in diverse enzootic transmission cycles // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2016. – Vol. 66, №3. – P. 1447–1452.
88. Margos G., Vollmer S.A., Ogden N.H., Fish D. Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* // Infect Genet Evol. – 2011. – Vol. 11, № 7. – P. 1545–1563.
89. Margos G., Vollmer S.A., Cornet M. et al. A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes // Appl Environ Microbiol. – 2009. – Vol. 75, № 16. – P. 5410–5416.
90. Masuzawa T. Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi sensu lato* in East Asia // Jpn J Infect Dis. – 2004. – Vol. 57, № 6. – P. 229–235.

91. Mukhacheva T.A., Kovalev S.Y. *Borrelia* spirochetes in Russia: Genospecies differentiation by real-time PCR // *Ticks and Tick-borne Diseases*. – 2014. – Vol.5. – P. 722-726.
92. Portnoi D., Sertour N., Ferquel E. et al. A single-run, real-time PCR for detection and identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species, based on the hbb gene sequence // *FEMS Microbiol Lett.* – 2006. –Vol. 259, № 1. – P. 35-40.
93. Postic D., Korenberg E., Gorelova N., et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Russia and neighbouring countries: high incidence of mixed isolates // *Res Microbiol.* – 1997. –Vol. 148, № 8. – P. 691-702.
94. Postic D., Assous M.V., Grimont P.A. et al. Diversity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato evidenced by restriction fragment length polymorphism of rrf (5S)-rrl (23S) intergenic spacer amplicons // *Int J Syst Bacteriol.* – 1994. –Vol. 44, № 4. – P. 743-752.
95. Poupon M.A., Lommano E., Humair P.F. et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ticks collected from migratory birds in Switzerland // *Applied and environmental microbiology*. – 2006. –Vol. 72, № 1. – P. 976-979.
96. Pritt B.S., Respicio-Kingry L.B., Sloan L.M. et al. *Borrelia mayonii* sp. nov., a member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2016. – Vol. 66, № 11. – P. 4878–4880.
97. Rar V.A., Fomenko N.V., Dobrotvorskyy A.K. et al. Tickborne pathogen detection, Western Siberia, Russia // *Emerg Infect Dis.* – 2005. –Vol. 11, № 11. — P. 1708-1715.
98. Rauter C., Hartung T. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis // *Appl Environ Microbiol.* – 2005. –Vol. 71, № 11. – P. 7203-7216.
99. Rauter C., Oehme R., Diterich I. et al. Distribution of clinically relevant *Borrelia* genospecies in ticks assessed by a novel, single-run, real-time PCR // *J Clin Microbiol.* – 2002. –Vol. 40, № 1. – P. 36-43.
100. Richter D., Debski A., Hubalek Z. et al. Absence of Lyme disease spirochetes in larval *ixodes ricinus* ticks // *Vector-Borne Zoonotic Dis.* – 2012. – Vol. 12. - P. 21–27.
101. Richter D., Postic D., Sertour N. et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2006. – Vol. 56, № 4. – P. 873–881.
102. Rijpkema S.G., Molkenboer M.J., Schouls L.M. et al. Simultaneous detection and genotyping of three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Dutch *Ixodes ricinus* ticks by characterization of the amplified intergenic spacer region between 5S and 23S rRNA genes // *J Clin Microbiol.* – 1995. –Vol. 33, № 12. – P. 3091-3095.
103. Rollend L, Fish D, Childs JE. Transovarial transmission of *Borrelia* spirochetes by *Ixodes scapularis*: a summary of the literature and recent observations // *Ticks and Tick-Borne Diseases*. – 2013. – Vol. 4. – P. 46–51.
104. Rudenko N., Golovchenko M., Grubhoffer L. et al. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2011. – Vol. 2, №3. – P.123–128.
105. Scholz H.C., Margos G., Derschum H. et al. High prevalence of genetically diverse *Borrelia baviariensis*- like strains in *Ixodes persulcatus* from Selenge Aimag, // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2013. –Vol. 4, № 2. – P. 89-92.
106. Schuijt, T.J., Hovius J.W., Van der Poll T. et al. Lyme borreliosis vaccination: the facts, the challenge, the // *Trends Parasitol.* – 2011. –Vol. 27, №1. – P. 40-47.
107. Seinost G., Dykhuizen D.E., Dattwyler R.J., Golde W.T. et al. Four clones of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto cause invasive infection in humans // *Infect Immun.* – 1999. –Vol. 67, № 7. – P. 3518-3524.
108. Smith R.P.Jr., Muzaffar S.B., Lavers J. et al. *Borrelia garinii* in seabird ticks (*Ixodes uriae*), Atlantic Coast, North America // *Emerg Infect Dis.* – 2006. – Vol. 12, № 12. – P. 1909-1912.
109. Spratt B.G. Multilocus sequence typing: molecular typing of bacterial pathogens in an era of rapid DNA sequencing and the internet // *Curr Opin Microbiol.* – 1999. –Vol. 2, № 3. – P. 312-316.
110. Stackebrandt E., Goebel B.M. Taxonomic note: a place for DNA-DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology // *International Journal of Systematic Bacteriology.* – 1994. –Vol. 44, № 4. – P. 846-849.
111. Stanek G., Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. –Vol.17, №4. – P. 487-493.
112. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis // *Lancet.* – 2012. –Vol.379, № 9814. – P. 461-473.
113. Steinbrink A., Brugger K., Margos G. et al. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe // *Parasitol Res.* – 2022. – Vol.121, №3. – P. 781-803.
114. Strle F., Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis // *Curr. Probl. Dermatology.* – 2009. – Vol. 37. – P. 51–110.
115. Strle K., Jones K.L., Drouin E.E. et al. *Borrelia burgdorferi* RST1 (OspC type A) genotype is associated with greater inflammation and more severe Lyme disease // *Am J Pathol.* – 2011. –Vol. 178, № 6. – P. 2726-2739.

116. Takano A., Nakao M., Masuzawa T. et al. Multilocus sequence typing implicates rodents as the main reservoir host of human-pathogenic *Borrelia garinii* in Japan // J Clin Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 5. – P. 2035-2039.
117. Urwin R., Maiden M.C.J. Multilocus sequence typing: a tool for global epidemiology // Trends Microbiol. – 2003. – Vol. 11. – P. 479-487.
118. Wang G., Liveris D., Mukherjee P. et al. Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi* // Curr. Protoc. Microbiol. – 2014. – Vol.34. – P. 1-31.
119. Wang G., van Dam A. P., Schwartz I. et al. Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato: Taxonomic, Epidemiological, and Clinical Implications // Clinical Microbiology Reviews. – 1999. – Vol. 12, №4. – P. 633-653.
120. Will G., Jauris-Heipke S., Schwab E. et al. Sequence analysis of *ospA* genes shows homogeneity within *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* strains but reveals major subgroups within the *Borrelia garinii* species // Med Microbiol Immunol. – 1995. – Vol. 184, № 2. – P. 73-80.
121. Wilske B., Busch U., Fingerle V. et al. Immunological and molecular variability of *OspA* and *OspC*. Implications for *Borrelia* vaccine development // Infection. – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 208-212.
122. Wilske B., Preac-Mursic V., Gobel U.B. et al. An *OspA* serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and *OspA* sequence analysis // J Clin Microbiol. – 1993. – Vol. 31, №2. – P. 340-350.
123. Wilske B., Preac-Mursic V., Schierz G. et al. Antigenic variability of *Borrelia burgdorferi* // Ann N Y Acad Sci. – 1988. – Vol. 539. – P. 126-143.
124. Wormser G.P., Liveris D., Nowakowski J., Nadelman R.B. et al. Association of specific subtypes of *Borrelia burgdorferi* with hematogenous dissemination in early Lyme disease // J Infect Dis. – 1999. – Vol. 180, №3. – P. 720-725.
125. Wormser G.P., Brisson D., Liveris D. et al. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease // J Infect Dis. – 2008. – Vol. 198, № 9. – P. 1358-1364.
126. Zhang J.R., Hardham J.M., Barbour A.G., Norris S.J. Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes // Cell. – 1997. – Vol. 89, № 2. – P. 275-285.

Сведения об ответственном авторе:

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

УДК: 616.995.121:001.8(571.6+5)

ДИФИЛЛОБОТРИОЗ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИИ И В СОПРЕДЕЛЬНЫХ СТРАНАХ АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКОГО РЕГИОНА: ВОЗБУДИТЕЛИ И ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю. И. Москвина, А. Г. Драгомерецкая, С. И. Гаер, О. Е. Троценко
ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Дифиллоботриоз является распространённым паразитарным заболеванием человека, вызываемым ленточными гельминтами рода *Diphyllobothrium*. В настоящей статье охарактеризованы основные составляющие паразитарных систем дифиллоботриозов: видовой состав возбудителей, промежуточные и definitive хозяева, а также факторы, влияющие на поражённость населения дифиллоботриозами. Приведены сведения об ареалах возбудителей дифиллоботриоза на Дальнем Востоке России и в сопредельных странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Рассмотрены основные направления профилактики дифиллоботриоза среди населения.

Ключевые слова: дифиллоботриоз, биогельминтоз, паразитарное заболевание, ленточные гельминты, *Diphyllobothrium*

DIPHYLLOBOTHRISIS IN THE RUSSIAN FAR EAST AND IN NEIGHBORING COUNTRIES OF THE ASIA PACIFIC REGION: CAUSATIVE AGENTS AND ISSUES OF EPIDEMIOLOGY

Yu.I. Moskvina, A.G. Dragomeretskaya, S.I. Gaer, O.E. Trotsenko
FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russia

Diphyllobothriasis is a common human parasitic disease caused by tapeworms of the genus Diphyllobothrium. Current article describes main elements of diphyllobothriasis parasitic system: the species composition, intermediate and definitive or final hosts, as well as factors affecting the population's susceptibility to diphyllobothrium species. Data on the diphyllobothriasis causative agent habitat in the Russian Far East and neighboring countries of the Asia Pacific region was given. Main prevention strategies concerning diphyllobothriasis prevention among population were reviewed.

Key words: diphyllobothriasis, biogelminthiasis, parasitic disease, tapeworms, *Diphyllobothrium*

Введение

Дифиллоботриоз – кишечный биогельминтоз человека и животных, заражение которым происходит при употреблении необеззараженной рыбы, содержащей личинки лентецов рода *Diphyllobothrium* (класс Cestoidea, отряд Pseudophyllidea, семейство Diphyllobothriidae). Характеризуется нарушением функций верхнего отдела пищеварительного тракта, а при тяжёлом течении – развитием анемии [1, 31, 35].

В настоящее время дифиллоботриозы относятся к распространённым биогельминтозам человека, диких и промысловых животных [2, 7, 9, 38, 39]. Известно более 50 видов рода *Diphyllobothrium*, 14 из которых способны инвазировать человека. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют четыре вида возбудителей дифиллоботриоза человека – *Diphyllobothrium latum* (Linneus, 1758) и *D. dendriticum* (Nitzsch, 1824), распространённые в Евразии и Северной Америке; *D. nihonkaiense* (Yamane, Kamo, Bylund et Wikgren, 1986 (*D. luxi* Rutkewich, 1937)) – в Восточной Азии; *D. pacificum* (Nybelin, 1931) – в Южной Америке [14, 27, 31, 36, 61, 62, 75].

Особую актуальность проблема дифиллоботриозов приобретает на Дальнем Востоке России. Шесть субъектов региона (Чукотский автономный округ, Камчатский край, Сахалинская область, Приморский край, Хабаровский край, Магаданская область) расположены вдоль северо-западного побережья Тихого океана и его морей, где локализуются природные очаги дифиллоботриоза [6].

Регион является важным рыбопромысловым районом Российской Федерации, где рыбодобывающая промышленность занимает одно из лидирующих мест в экономике. Здесь

сосредоточены крупные рыбопромышленные предприятия, осуществляется лов рыбы рыбаками-любителями, а для коренных малочисленных народов рыболовство вообще является традиционным образом жизни. Отмечается и незаконный вылов биологических ресурсов, так называемый ННН-промысел (незаконный, несообщаемый, нерегулируемый), следствием которого является образование стихийных рынков, где происходит реализация рыбы населению без проведения санитарно-паразитологической экспертизы и обеззараживания [7, 15, 22, 24].

Биология

Дифиллоботрииды были известны с древних времён. Ранее исследователи называли лентецов «*Lumbricus latus*» или «*Taenia*». И только после опубликования работы К. Linneus «Sistema Naturae» (1758), их стали относить к роду «*Taenia*». В 1808 году К.А. Rudolphi сгруппировал дифиллоботриид в обширный род «*Bothriocephalus*», в результате чего лентецы приобрели определённое систематическое положение [8].

Лентецы относятся к числу самых крупных паразитов человека, их длина может составлять до 15-20 м. Есть сведения об извлечённом от больного лентеце длиной 25 м, стробила паразита состояла из 4000 члеников. Темп роста лентецов может достигать до 22 см/день или почти 1 см/ч. Длительность паразитирования *D.latum* в организме человека может составлять более 20 лет, *D.dendriticum* и *D.nihonkaiense* – от нескольких месяцев до 5 лет [1, 31, 45, 75].

Цикл развития лентецов, впервые был изучен благодаря экспериментальным исследованиям М. Braun в 1881-1883 гг. на примере лентеца широкого. Он включает окончательных хозяев (рыбоядные животные и человек), ряд промежуточных хозяев (веслоногие рачки и рыбы) и свободноживущие стадии паразита (яйцо гельминта и выходящий из него в воде корацидий). Яйца с фекалиями окончательного хозяина для дальнейшего развития обязательно должны попасть в воду, где под влиянием света и кислорода из них выходит корацидий. Он попадает в первого промежуточного хозяина, которыми, по данным Т. Scholz с соавторами (2009), могут являться около 40 видов копепод (веслоногих рачков) родов *Acanthodiaptomus*, *Arctodiaptomus*, *Diaptomus*, *Eudiaptomus*, *Eurytemora* и *Boeckella* (Copepoda: Diaptomidae) и, вероятно, *Mesocyclops* (Copepoda: Cyclopidae) [47, 75].

Корацидий проникает через стенку кишечника и развивается в процеркоид. Планктоноядные рыбы поедают копепод, и процеркоид, проникая в мышцы тела рыбы, превращается в инвазионную для человека и рыбоядных животных личинку – плероцеркоид. Если планктоноядные рыбы поедаются хищными рыбами, то в организме последних через 3,5 месяца также развиваются заразные личинки, которые концентрируются, как правило, на внутренних органах. Личинка из рыбы (плероцеркоид) попадает в организм человека, проходит пищевод, желудок и фиксируется с помощью щелевидных присосок (ботрий) в тонкой кишке. Через 2-6 недель паразит достигает половой зрелости [1, 21, 35, 45, 75].

Патогенез

Для дифиллоботриозов, как и других паразитарных болезней, характерно хроническое течение, связанное с длительным, иногда многолетним паразитированием возбудителя в организме больного, обусловленным продолжительностью жизни паразита и возможностью реинвазии [45]. Гельминты оказывают на организм заражённого человека многообразное воздействие: механическое, токсико-аллергическое, длительное паразитирование приводит к дефициту витаминов и ферментов.

Механическое действие проявляется препятствием к нормальному продвижению по кишечнику перевариваемой пищи, ущемлением слизистой оболочки тонкой кишки присосками лентеца – ботриями, а также скоплением паразитов в кишке вплоть до непроходимости кишечника.

При дифиллоботриозе возможно развитие эпилептиформных судорог. С. П. Боткин указывал, что симптомокомплекс эпилепсии при дифиллоботриозе развивается в результате раздражения гельминтами нервов кишечной стенки. Однако эпилептиформные припадки наблюдаются редко и главным образом у детей, что объясняется особенностями функционирования их центральной нервной системы (ЦНС) (склонностью к генерализованным реакциям раздражения и торможения) [1].

Токсико-аллергическое действие возникает в результате выделения лентецом продуктов обмена, обладающих сенсибилизирующим и токсическим действием. Это приводит к угнетению нормальной витаминообразующей флоры и нарушению биоценоза кишечника.

Дефицит витамина В₁₂ развивается у инвазированных лентецом детей в результате поглощения этого витамина (гельминт выделяет релизинг-фактор, препятствующий связыванию витамина с гастромукопротеином в тонком кишечнике и усвоению витамина организмом человека). Дефициту витамина В₁₂ способствует нарушение биоценоза кишечника за счёт угнетения кишечной палочки, вырабатывающей витамин группы В. Клиническим выражением этого дефицита может быть развитие В₁₂-дефицитной анемии [1, 2, 18, 21, 32, 33, 42].

Лабораторная диагностика

В клинко-диагностических лабораториях учреждений здравоохранения применяются копроовоскопические методы, основанные на микроскопическом исследовании яиц гельминта в фекалиях человека [13].

Исследование фекалий проводят методом толстого мазка по Като и Миура, а также методом формалин-эфирной седиментации в соответствии с МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов» [23]. Яйца *Diphyllobotrium spp.* трематодного типа, крупные, широко-овальные, размером 68-75х45-50 мкм, серовато-жёлтого цвета, имеют на одном конце полюса крышечку, на противоположном – небольшой бугорок. Определение видовой принадлежности по яйцам возбудителей дифиллоботриоза невозможно ввиду их морфологической идентичности. Кроме того, яйца *Diphyllobotrium* имеют морфологическое сходство с яйцами возбудителей нанофиетоза. От близких по размеру яиц *Diphyllobotrium spp.*, яйца *Nanophyetus salmincola schikhobalowi* отличны более вытянутой формой, светло-коричневой окраской, наличием шероховатости оболочки и формой бугорка [18, 36, 37, 41].

Для определения видовой принадлежности дифиллоботриид по фрагментам стробилы и личиночным стадиям в рыбе используют молекулярно-генетический анализ. В настоящее время опыт применения ПЦР для исследования биологического материала от людей не накоплен. Однако имеются сообщения о принципиально возможном использовании метода ПЦР для прямого определения наличия возбудителей дифиллоботриоза в клиническом материале от заболевших [44, 66, 86].

В клинической диагностике дифиллоботриоза особое значение имеют данные эпиданамнеза (сведения об употреблении в пищу свежеприготовленной щуцьер икры, недостаточно проваренной или просоленной рыбы, указания на отхождение фрагментов гельминтов и др.). Окончательный диагноз устанавливается при обнаружении в кале яиц гельминта или при отхождении фрагментов стробилы. Обладая большой репродуктивной способностью, за сутки лентец может выделять до 1 млн. яиц [1, 2, 20, 21, 32, 33, 35, 42, 63]. Отмеченное пациентами отхождение фрагментов паразита с каловыми массами наблюдается в 70-80% случаев [19, 31]. При этом важно учесть, что после отхождения больших фрагментов паразита (дестробиляции) яйца лентеца в кале могут отсутствовать до 1,5-2 месяцев [31, 35].

Нозоареал дифиллоботриозов

Заболеваемость дифиллоботриозом регистрируется во многих странах мира. По вопросу происхождения очагов дифиллоботриоза на территориях Северной и Южной Америк существует несколько мнений. Некоторые исследователи полагают, что возбудитель дифиллоботриоза был завезён иммигрантами из Европы [48, 68]. Первый случай дифиллоботриоза в Южной Америке был зарегистрирован в 1911 году [76]. Имеются сообщения о случаях инвазирования возбудителем *D.latum* в Чили, Перу, Аргентине и Эквадоре, а также о вспышках заболеваемости в Рио-де-Жанейро и Сан-Паулу в Бразилии [65, 67, 74, 76].

В то же время известно, что для тихоокеанского побережья Южной Америки эндемичным видом возбудителя является *Diphyllobotrium pacificum*, который присутствовал до европейской колонизации. Яйца *D.pacificum* были обнаружены в окаменелостях 2000-3000 г. до н.э., что указывает на древний возраст этого вида. Данный вид является единственным возбудителем дифиллоботриоза, описанным на сегодняшний день в Перу [45, 53, 71, 75, 77]. В настоящее время инвазия *D.pacificum* регистрируется у населения отдалённых от побережья городов в связи с широким распространением привычки употребления севиче (блюдо из сырой рыбы или морепродуктов, маринованное в лимонном соке и других ингредиентах, родиной которого считается Перу) [53, 73, 78].

В Северной Америке первый случай дифиллоботриоза был выявлен в 1930 году в штате Миннесота [79]. В 1977-1981 гг. регистрировали уже 125-200 случаев данного заболевания в год [70]. В конце XX века количество сообщений о случаях заболевания дифиллоботриозом значительно снизилось, большинство случаев регистрировались в районе Великих Озёр, Центральной Канаде (Манитоба) и Аляске. Исследователи считают, что для Северной Америки дифиллоботриоз, вызванный возбудителем *D.latum*, является эндемичным заболеванием и был распространён среди коренных народов до колонизации [45, 81].

Дифиллоботриоз, вызываемый *D.latum*, был широко распространён в субарктической зоне Северной Америки. Средняя поражённость населения 60 лет назад составляла 30%, достигая в отдельных провинциях Канады 83%, но затем начала неуклонно снижаться и с 1990 г. случаи заражения жителей широким лентецом практически не регистрируются. Однако ситуация может ухудшиться в связи с изменением пищевых привычек населения в последние годы и предпочтением блюд из сырой рыбы [31]. До 1982 г. 40-50 случаев дифиллоботриоза в год отмечалось и в США, в основном в районе Великих озёр.

В странах Южной Америки все описанные случаи дифиллоботриоза с установлением в качестве возбудителя *D.latum* рассматриваются как завозные [31].

R. Rausch (1954) сообщал о случаях инвазирования людей возбудителем *D.ursi* (медвежий цепень) на тихоокеанском побережье Северной Америки. Вторыми промежуточными хозяевами лентеца являются нерка (*Oncorhynchus nerka*) и кижуч (*Oncorhynchus kisutch*). Плероцеркоиды *D.ursi* инцистируются под серозной оболочкой желудка лосося. Медвежий цепень был описан в 1952 году на Аляске как новый вид при изучении морфологии взрослых лентецов, выделенных от бурого медведя (*Ursus arctos middendorffi*), и личинок плероцеркоидов, обнаруженных у нерки. В 2012 году при прове-

дении филогенетического анализа последовательностей гена *cox1* было подтверждено, что *D. ursi* является отдельным видом возбудителя [70, 84].

В Европе наибольшее число зарегистрированных до 70-х годов XX века случаев заболевания было отмечено в странах Прибалтики, Польше, Румынии, Швеции, Норвегии, Финляндии. В. Bonsdorff (1977) отмечал, что в Финляндии в 1959 году число инвазированных лиц оценивалось в 34 тыс. человек, а в 1975 году – в 2-3 тысячи [52]. Резкое снижение показателей заболеваемости было связано с проведением широкого спектра профилактических мероприятий (санитарно-паразитологическая экспертиза и обеззараживание рыбы, контроль сточных вод, гигиеническое воспитание населения). В последнее десятилетие XX века уровень заболеваемости значительно снизился и составлял, по опубликованным данным, около двадцати случаев в год [75]. Значительный рост заболеваемости отмечался вокруг крупных озёр в Швейцарии, Италии и Франции. Более 200 случаев инвазии дифиллоботриозом зарегистрировано в этих странах с 1987 по 2002 гг., в период с 2002 по 2007 гг. – 330 случаев инвазии. Основным видом лентеца, циркулирующим на территории центральной Европы, считается *D. latum*, в северной Европе – *D. dendriticum* [31, 57].

Однако, применение молекулярных методов исследования стробил гельминта, полученных от заражённых людей в Финляндии, Франции и Швейцарии, показало наличие и других видов (*D. nihonkaiense*), вероятно завозного происхождения [45, 85].

В Азии дифиллоботриоз широко распространён в связи с особенностями традиционной кухни. В Японии исследователи указывали на значительное количество инвазированных среди населения, проживающего вдоль побережья Японского моря, с 1970-х годов регистрируется около ста случаев в год [45, 83].

К середине XIX века уже было известно, что инвазирование населения лентецами происходит при употреблении в пищу лосося. Однако до 1986 года все случаи заболевания считали инвазией *D. latum*. Затем Y. Yamane с соавторами (1986) описали новый вид дифиллоботриид – *D. nihonkaiense*, личиночная стадия которого паразитирует в мышцах лососеобразных. После чего случаи заражения в результате употребления в пищу лососевых рыб связывали с инвазированием *D. nihonkaiense* [4, 26, 28, 45, 49, 58, 83].

В 2008 году в г. Токио японскими учёными было проведено исследование стробил лентецов, обнаруженных в фекалиях людей, в анамнезе которых было употребление в пищу «суши» или «сашими». На основании проведённых молекулярно-генетических исследований возбудитель был идентифицирован как *D. nihonkaiense* [50].

В Китае первый случай дифиллоботриоза был зарегистрирован в 1927 году. Ранее все случаи дифиллоботриоза регистрировались как инвазия *D. latum* на основании морфологических характеристик лентецов [54, 55, 60, 64, 80, 82]. После исследований с применением молекулярных методов, основанных на секвенировании митохондриальных и ядерных генов, была подтверждена инвазия *D. nihonkaiense*. В 2012-2014 гг. было проведено исследование фрагментов стробил дифиллоботриумов от троих инвазированных в провинции Хэйлунцзян. Первые два случая – жительницы г. Харбин (27 лет и 17 месяцев), третий случай – жительница г. Фуянь (39 лет), все заболевшие указывали на употребление в пищу рыбы лососевых пород. Все три фрагмента были идентифицированы как *D. nihonkaiense* [80].

В Южной Корее первый случай заражения данным гельминтозом был зарегистрирован в 1971 году [59]. Отличительной культурной особенностью жителей Корейского полуострова является употребление сырой рыбы в качестве закуски к крепким алкогольным напиткам. Источником инвазии чаще всего служит форель [56].

Границы ареала *D. nihonkaiense* пока не ясны в связи со слабой изученностью этого вопроса.

Недавние исследования продемонстрировали полные митохондриальные геномы *D. nihonkaiense* и *D. latum*. Было получено большое количество генетических маркеров, которые могут быть значимы для изучения популяционной генетики и эпидемиологии дифиллоботриид [50, 51].

Имеются сообщения о единичных случаях заболевания дифиллоботриозом в странах Ближнего Востока, Индии, Индонезии, Малайзии, Монголии и Тайваня, завозных случаях дифиллоботриоза на африканском континенте и в Австралии [45, 72].

В Российской Федерации за последнее десятилетие в структуре биогельминтозов на долю дифиллоботриоза приходится 17,5% [12, 30]. На территории РФ циркулирует 4 вида лентецов, опасных для здоровья человека: *D. latum*, *D. dendriticum*, *D. nihonkaiense* и *D. ditremum* [31].

Выделяют пять крупных эндемичных районов распространения дифиллоботриозов [1]:

1. Регион Северо-Запада Европейской части России с водными системами бассейнов Балтийского, Белого и Баренцева морей;
2. Волжско-Камский регион;
3. Обь-Иртышский регион;
4. Енисейско-Ленский регион;
5. Дальневосточный регион.

В. К. Ястребов (2013) сообщал, что географическое распространение дифиллоботриозов, в основном, отражает их региональный генезис и естественные пути расширения ареалов возбудителей [46].

Дальневосточный очаговый регион включает бассейны нерестовых рек и акватории северной части Тихого океана; островные и прибрежные материковые территории в пределах Хабаровского края и Приморского края, Сахалинской, Магаданской областей и Камчатского края (табл. 1) [46].

Таблица 1.

Очаги дифиллоботриозов в Дальневосточном регионе РФ

(по В. К. Ястребову, 2013)

Дальневосточный регион РФ	
Очаги с возбудителем <i>D.nihonkaiense</i>	Очаги с возбудителем <i>D. latum</i>
Бассейны нерестовых рек и акватории северной части Тихого океана; островные и прибрежные материковые территории в пределах Хабаровского, Приморского и Камчатского краев, Сахалинской, Магаданской областей. Дефинитивные хозяева: наземные животные (чёрный и бурый медведи, волк, лисица и др), человек. Основной хозяин – бурый медведь.	Ареал ограничен бассейнами рек Северного Ледовитого океана (Колыма, Лена) – территория Ягодинского, Тенькинского, Хысынского, Средне-Колымского, Сусуманского, Билибинского районов Магаданской области и Аяно-Майского района Хабаровского края. Дефинитивный хозяин – человек.
Очаги с возбудителем <i>D.dendriticum</i>	Очаги с возбудителем <i>D.ditremum</i>
Ареал распространения – бассейн р. Лена, оз. Байкал и его притоки. Основные дефинитивные хозяева – рыбацкие птицы (большой крохаль, сизая чайка, серебристая чайка и др.). Также инвазия была зарегистрирована у диких и домашних млекопитающих, человека.	Ареал распространения - бассейн р. Лена, оз. Байкал и его притоки. Дефинитивными хозяевами являются рыбацкие птицы (большой крохаль, сизая чайка, серебристая чайка и др.). Характер взаимоотношений «паразит (<i>D.ditremum</i>) – хозяин (человек)» носит абортивный характер (взрослой стадии паразит не достигает).

Совокупность физико-географических и социальных факторов обеспечивает высокий уровень риска заражения возбудителями паразитозов местного населения [5].

В последние десятилетия изменились представления о видовой принадлежности дифиллоботриид, паразитирующих у населения Дальнего Востока. Установлено, что возбудителем дифиллоботриоза на большей части территории региона является не *D.latum*, а новый вид, ранее включённый в зоологическую номенклатуру, как *D.klebanovskii* Muratov et Posochov, 1988 г. [25, 26]. В 2008 году на основании молекулярно-генетических исследований японскими и российскими учёными была показана идентичность *D.nihonkaiense* и *D.klebanovskii*. В связи с более ранним описанием *D.nihonkaiense* в мировую научную литературу для обозначения дальневосточного лентеца, передающегося через проходных лососей, вошло название *D.nihonkaiense* [3, 5, 24, 26, 69].

D.nihonkaiense – это эндемичный дальневосточный вид паразита, вторыми промежуточными хозяевами служат проходные и полупроходные дальневосточные лососи: горбуша (*Oncorhynchus gorbuscha*), кета (*Oncorhynchus keta*), сима (*Oncorhynchus masou*), кунджа (*Salvelinus leucomaenis*), сахалинский таймень (*Parahucho perryi*) и другие [25, 26, 28, 51]. Это основной вид возбудителя дифиллоботриоза населения субъектов ДФО, имеющих приморское положение.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, среднемноголетние показатели заболеваемости в ДФО составляют от 1 до 181 случая на 100 тыс. населения [30].

Субъектами ДФО с высокими показателями заболеваемости дифиллоботриозом являются Республика Саха (Якутия) и Республика Бурятия. В Республике Саха (Якутия) этот показатель составляет от 65 до 181 случаев на 100 тыс. населения, в Республике Бурятия – от 6 до 47 случаев. На территории этих субъектов возбудителями дифиллоботриоза являются *D.latum*, *D.dendriticum*, *D.ditremum*.

Основную роль в передаче инвазии населению в Республике Саха (Якутия) играют налима (*Lota lota*), щука (*Esox lucius*), ряпушка (*Coregonus albula*), тугун (*Coregonus tugun*), омуль (*Coregonus autumnalis*), ёрш (*Gymnocephalus cernua*) [17].

Наибольшая экстенсивность инвазии (ЭИ, число заражённых рыб в выборке, выраженное в процентах) плероцеркоиды типа А (*D.latum*) наблюдается у налима и щуки – 100% и 63,1% соответственно, при амплитуде интенсивности инвазии (АИ, минимальное и максимальное число метацерка-

рий в одной заражённой особи) от 15 до 56 экземпляров. ЭИ окуня, тугуна и ерша личинками *D.latum* составляла 47,8%, 11,1% и 7,6% соответственно при АИ 1-6 экземпляров.

Плероцеркоиды типа Е (*D.ditremum*) были обнаружены у ряпушки (ЭИ 70,3%), муксуна (ЭИ 25%) и омуля (ЭИ 53,3%), также у омуля была отмечена инвазированность личинками лентеца чаечного (*D.dendriticum*) при ЭИ 13,3% и АИ 1-2 экземпляра. В наибольшей степени плероцеркоидами *D.dendriticum* заражены муксун (до 80% в низовьях р. Лена), сиг (40-50%), ряпушка (20-30%), тугун (5,5%) [11, 15, 17].

В настоящее время, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, заболеваемость населения республики остаётся на высоком уровне [10, 30]. В Якутии поражённость взрослого населения дифиллоботриозом колеблется в разных населённых пунктах от 2% до 17,6%. Исследования Г.Л. Плющевой и соавт. (2013) показали, что при проведении целенаправленных обследований, выявленная поражённость населения значительно выше данных официальной статистики [16, 31].

Высокие показатели поражённости населения обусловлены широким распространением любительского лова рыбы, а также традициями питания народов Севера – употребления рыбы в малосоленом и сыром виде («сугудай») [15, 27]. Кроме этого, распространению инвазии способствуют социально-экономические факторы: низкий уровень жизни, санитарно-гигиенической культуры и недостаточная информированность населения [16, 29].

Основными возбудителями дифиллоботриоза в Республике Бурятия являются *D.latum*, *D.dendriticum* и *D.ditremum*. Однако ведущая роль в этиологии дифиллоботриоза человека в данном регионе отводится *D.dendriticum*. Источником инвазии являются лососеобразные рыбы (омуль (*Coregonus autumnalis*), хариус (*Thymallus*), сиг (*Coregonus lavaretus*)), обитающие в озере Байкал и его притоках [34, 43].

В озере Байкал плероцеркоидами *D.dendriticum* в наибольшей степени заражены омуль, хариус и сиг. Поражённость рыб повышается с возрастом: молодь практически не заражена, а максимум экстенсивности инвазии приходится на 4-5-летних рыб (80-90% у омуля, 40-50% у хариуса и 20-30% у сига). Максимальная численность плероцеркоидов во всех видах рыб (индекс обилия) наблюдается летом, а минимальная – зимой. Популяции омуля в разных районах Байкала заражены плероцеркоидами *D.dendriticum* неравномерно: максимальная поражённость наблюдается у омуля Селенгинского мелководья – до 95%, 50-55% в Малом море (часть акватории озера Байкал, отделённая островом Ольхон) и наименьшая 30-40% – на севере озера, что в значительной степени объясняется распределением мест гнездования чаек. В природе дефинитивными хозяевами являются чайковые и другие рыбоядные птицы с доминантной ролью серебристой чайки. Значительно меньшую роль в качестве источника инвазии играют дикие и домашние млекопитающие, а также человек. Длительность паразитирования *D.dendriticum* у человека составляет 4-4,5 месяца при невысокой яйцепродуктивности [31, 40].

D.dendriticum был впервые описан медиком-зоологом профессором А. А. Холодковским в 1916 году. Автор описал новый вид – лентец малый *D.minus* – по одной зрелой стробиле, отошедшей у одного из участников Баргузинской соболиной экспедиции. Позднее профессор Ф. Ф. Талызин в результате изучения морфологии фрагмента стробилы от заболевшего с острова Ольхон описал ещё один новый вид, названный им *D.strictum* (лентец узкий). Несколькими годами позже Ф. Ф. Талызиным и А. А. Скворцовым было описано два вида плероцеркоидов от байкальского омуля. Паразитов из крупных цист они идентифицировали как *D.minus*, а из мелких цист – как *D.strictum*. Т. П. Чижова и П. Б. Гофман-Кадошников, изучая плероцеркоиды от рыб и взрослых форм лентецов от птиц, установили морфологическое сходство этих видов с *D.dendriticum*, сведя их в синонимы лентеца чаечного. Эти же исследователи установили природную очаговость дифиллоботриоза на Байкале, вызываемого *D.dendriticum*. Позднее лентец *D.minus* был сведён к синониму *D.dendriticum*, а *D.strictum* – к синониму *D.ditremum* [40].

Существует мнение, что инвазия человека *D.ditremum* идет по абортивному типу. Однако, ввиду того, что видовая идентификация дифиллоботриид в материале от заболевших не всегда возможна, оценить истинное число инвазий населения *D.ditremum* не представляется возможным. В то же время показатели инвазированности плероцеркоидами *D.ditremum* ряпушки (*Coregonus albula*) – главного объекта промысла рек, впадающих в моря Северного Ледовитого океана, свидетельствуют о его высоком значении как фактора передачи инвазии населению.

Истинную поражённость населения чаечным лентецом установить достаточно трудно, т.к. ареал *D.latum* и *D.dendriticum* в значительной степени перекрывается, а определить возбудителя до вида не всегда возможно, поэтому большинство случаев заболевания дифиллоботриозом в этих регионах регистрируются, как инвазия *D.latum*.

Высокий уровень заболеваемости дифиллоботриозом населения Республики Бурятия обусловлен значительной долей блюд из рыбы в рационе, в том числе блюд из сырой рыбы («расколотка»). Инвазированное дифиллоботридами население выявляли при проведении профилактических медосмотров и при обследовании по поводу интеркуррентных заболеваний [14, 20, 30].

Ведущую роль в борьбе с дифиллоботриозом играет выявление и дегельминтизация инвазированных людей, в первую очередь работников рыбодобывающих и рыбоперерабатывающих предприятий, плавсостава речных судов и других групп повышенного риска инвазирования. Указанные группы рекомендуется обследовать два раза в год: перед началом сезона навигации, ловли и переработки рыбы и после окончания этого сезона. В эндемичных очагах также необходимо дегельминтизировать собак и кошек, как возможных дефинитивных хозяев дифиллоботриид [1].

Для предотвращения загрязнения яйцами лентецов открытых водоёмов необходимо ликвидировать сброс в них канализационных сточных вод, в том числе судовых сточных вод и рыбоперерабатывающих предприятий. Особое внимание должно уделяться мероприятиям при строительстве различных гидросооружений [1, 10]. Важное значение имеет гигиеническое воспитание населения. Личная профилактика должна осуществляться путем употребления в пищу рыбы, прошедшую термическую обработку. По возможности необходимо исключить строганину, свежую, слабо посоленную рыбу и икру [1, 10, 21, 32, 33, 42].

Заключение

Таким образом, дифиллоботриоз является распространённым паразитарным заболеванием и регистрируется во многих странах мира.

Основными возбудителями инвазии на Дальнем Востоке России и в сопредельных странах Азиатско-Тихоокеанского региона являются следующие виды: *D.latum*, *D.nihonkaiense*, *D.dendriticum* и *D.ditremum*. Высокие показатели заболеваемости населения дифиллоботриозом обусловлены социально-экономическими факторами: увеличением в рационе рыбы и рыбопродуктов домашнего приготвления, употреблением в пищу сырой рыбы, увеличением количества рыбаков-любителей и браконьеров, а также реализацией рыбы и рыбопродуктов на несанкционированных рынках без санитарно-паразитологической экспертизы и обеззараживания.

Основой профилактики дифиллоботриоза является проведение мероприятий, которые направлены на выявление и дегельминтизацию заражённых людей и животных, охрану окружающей среды от загрязнения фекалиями инвазированных, проведение санитарно-паразитологической экспертизы рыбы и контроль над её обеззараживанием, особое внимание необходимо уделять гигиеническому воспитанию населения.

Литература

1. Адоева Е.Я., Баранова А.М., Бронштейн А.М. и др. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Учебное пособие / под ред. Сергиева В.П., Лобзина Ю.В., Козлова С.С. – СПб: Фолиант, 2016. – 640 с.
2. Аракельян Р.С., Коннова О.В., Михайловская Т.И. и др. Клиническая и эпидемиологическая характеристика дифиллоботриоза человека в Астраханской области // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2019. – № 2. – С. 15-19.
3. Витомскова Е.А. Гельминты промысловых рыб северного Приохотья, опасные для человека и животных: Дисс. на соискание уч. степени канд. ветер. наук. – Магадан, 2000. – 212 с.
4. Вялова Г.П. Паразитозы кеты (*O. keta*) и горбуши (*O. gorbuscha*) Сахалина. - Южно-Сахалинск: СахНИРО, 2003. – 192 с.
5. Гаер С.И., Москвина Ю.И., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е. Эпидемическая ситуация по паразитарным болезням в Хабаровском крае в 2016-2020 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 41. – С. 82-88.
6. Географический справочник. Текст: электронный. – URL: https://spravochnik.ru/geografiya/dalniy_vostok_rossii_osobennosti_geograficheskogo_polozheniya_dalnego_vostoka/ (дата обращения: 01.06.2022 г.).
7. Гузеева Т.М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации в условиях реорганизации службы // Мед. паразитология. – 2008. – № 1. – С. 3-11.
8. Делямуре С.Л., Скрябин А.С., Сердюков А.М. Дифиллоботрииды – ленточные гельминты человека, млекопитающих и птиц. - Основы цестодологии. – М.: Наука, 1985. – Т. XI. – 200 с.
9. Довгалева А.С., Валова М.А. Видовая принадлежность возбудителя дифиллоботриоза человека в зоне Тихоокеанского побережья России // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – № 3. – С. 31-34.
10. Довгалева А.С. Система мероприятий по профилактике биогельминтозов в России в современных условиях: Автореф.... дисс. на соиск. уч. степени док. мед. наук. – М., 1998. – 50 с.
11. Доровских Г.Н. Итоги изучения видового состава паразитов рыб бассейнов рек северо-востока европейской России. Цестоды (Cestoda) // Паразитология. – 2005. – Т. 34, № 5. – С. 441-446.
12. Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И. Социально-экономическая значимость кишечных гельминтозов в Российской Федерации // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – № 1. – С. 3-7.
13. Ершова И. Б., Осычнюк Л.М., Мочалова А.А. Методы диагностики гельминтозов на современном этапе // Актуальная инфектология. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 86-89.

- 14.Зеля О.П., Завойкин В.Д., Плющева Г.Л. Современная ситуация по дифиллоботриозу: эпидемиология и эпиднадзор // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2017. – № 1. – С. 52-59.
- 15.Игнатъева М.Е., Самойлова И.Ю., Будацыренова Л.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по биогельминтозам в Республике Саха (Якутия) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2017. – № 33. – С. 25-32.
- 16.Климова Т.М., Егорова А.Г., Федулова А.Г., Кузьмина А.А. Поведенческие детерминанты дифиллоботриоза у населения Якутии // Якутский медицинский журнал. – 2020. – Т. 2, № 70. – С. 54-56.
- 17.Простейшие, трематоды, нематоды, акантоцефалы, паразитические ракообразные, моногенеи, рыбы, водоплавающие птицы: отчет о НИР за 2016 г. - Якут. науч.-исслед. ин-т сель. хоз. им. М.Г. Сафронова (рук. Черосов М. М., исполн. Коколова Л.М.). – Якутск, 2017. – 30 с.
- 18.Краснопеев Ю.И., Долгих Т.А. Дифиллоботриоз в Амурской области: клинические наблюдения. - Благовещенск: Изд-во Дальневосточного государственного аграрного университета, 2018. – Т. 2. – 385 с.
- 19.Кураченко И.В. Паразитология и природная очаговость болезней: учебное пособие. - Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины, 2011. – 221 с.
- 20.Ладыгина А.С., Бебякова Н.А., Шабалина И.А. и др. Дифиллоботриоз в Архангельской области: исторический аспект и современная ситуация // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2019. – Т. 2, № 38. – С. 41-46.
- 21.Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашина А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. - Женева, 2002. – 735 с.
- 22.Миропольская Н.Ю., Молочный В.П. Гельминтозы Дальнего Востока России // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 116-122.
- 23.МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов» от 26 ноября 2013. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 118 с.
- 24.Муратов И.В. Эколого-эпидемиологическая характеристика нозоареала дифиллоботриоза на Дальнем Востоке России: Автореф.... дисс. на соиск. учён. степени док. мед. наук. – Хабаровск, 1995. – 41 с.
- 25.Муратов И.В. Дифиллоботриоз на Дальнем Востоке СССР // Мед. паразитология. – 1990. – № 6. – С. 54-57.
- 26.Муратов И.В., Посохов П.С. Возбудитель дифиллоботриоза человека – *Diphyllobothrium klebanovskii* SP. N. // Паразитология. – 1988. – Т. 22, № 2. – С. 165-170.
- 27.Николаева Г.Г., Самойлова Ю.И. Эпидемиологическая ситуация по дифиллоботриозу в Республике Саха (Якутия) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – Т. 29, № 29. – С. 99-100.
- 28.Номоконова Л.А. О заражённости мускулатуры тихоокеанских лососей Охотского моря в ранний морской период жизни // Паразитология. – 2009. – Т. 43, № 6. – С. 460-472.
- 29.Однокурцев В.А. Эпизоотическая и эпидемиологическая ситуация по дифиллоботриозам в Якутии // Биологические науки Казахстана. – 2019. – № 4. – С. 26-31.
- 30.«О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.
- 31.Плющева Г.Л., Зеля О.П., Завойкин В.Д. Дифиллоботриоз: особенности биологии возбудителей, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и эпиднадзор. Учебное пособие. - М.: Издательство ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – 87 с.
- 32.Поляков В.Е., Иванова И.А., Полякова Н.П. Дифиллоботриоз // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 104-108.
- 33.Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминты у детей и подростков. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
- 34.Пронин Н.М., Пронина С.В., Кутырев И.А. Структура Байкальского природного очага дифиллоботриоза и взаимоотношения *Diphyllobothrium dendriticum* с дефинитивными хозяевами // Серия «Биология. Экология». – 2009. Т. 2, № 2. – С. 53-56.
- 35.Пустовалова В.Я., Степанова Т.Ф., Шонин А.Л. Дифиллоботриоз: учебно-методическое пособие, 2-е изд. – Тюмень, 1999. – 10 с.
- 36.Савченков М.Ф., Чумаченко И.Г., Турчинова Д.А. Дифиллоботриоз в Байкальском регионе (эпидемиологическое наблюдение) // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 88-90.
- 37.Саловарова В.П., Чумаченко П.А., Богомазова О.Л. Мониторинг заражённости гельминтами рыбы, реализуемой на территории Иркутской области // Товаровед продовольственных товаров. – 2012. – № 6. – С. 32-36.
- 38.Сергиев В.П. Проблемы медицинской паразитологии // Журнал микробиологии. – 2013. – № 1. – С. 102-104.

- 39.Сердюков А.М. Дифиллоботриозы Западной Сибири. - Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1979. – 119 с.
- 40.Тулохонов А.К. Паразиты и инфекции Байкала // Байкал: природа и люди: энциклопедический справочник. – Улан-Удэ: ЭКОС: Изд. БНЦ СО РАН, 2009. – С. 185-188.
- 41.Филимонова Л.В. Распространение нанофиетоза на территории советского Дальнего Востока // Тр. ГЕЛАН СССР. – 1966. – Т. 17. – С. 134-139.
- 42.Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека: Справочник эпидемиолога. - М.: Медицинская газета, 1994. – 617 с.
- 43.Чижова Т.П., Гофман-Кадошников П.Б. Природный очаг дифиллоботриоза на Байкале и его структура // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1960. – № 2. – С. 165-176.
- 44.Чумаченко П.А., Саловарова В.П., Белькова Н.Л. Использование метода ПЦР для видовой диагностики возбудителя дифиллоботриоза в пробах рыбы и биоматериала человека // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2016. – Т. 1, № 16. – С. 75-81.
- 45.Чумаченко П.А. Эколого-эпидемиологическая характеристика очагов дифиллоботриозов на территории Иркутской области: Дисс.... канд. биол. наук. – Иркутск, 2016 г. – 126 с.
- 46.Ястребов В.К. Эпидемиология дифиллоботриозов в Сибири и на Дальнем Востоке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – Т. 72, № 5. – С. 25-30.
- 47.Adams A.M., Rausch R.L. Diphyllbothriasis // Pathology of infectious diseases. – 1997. – Vol. 2. – P. 1377-1390.
- 48.Andersen K.A. Marine Diphyllbothrium plerocercoid (Cestoda, Pseudophyllidae) from blue whiting (*Micromestius poitasson*) // Z. Parasitenkd. – 1977. – Vol. 52. – P. 289-296.
- 49.Ando K., Ishikura K., Nakakugi T. et al. Five cases of Diphyllbothrium nihonkaiense infection with discovery of plerocercoids from an infective source, *Oncorhynchus masou ishikawae* // J Parasitol. – 2001. – P.96-100.
- 50.Arizono N., Yamada M., Nakamura-Uchiyama F., Ohnishi K. Diphyllbothriasis Associated with Eating Raw Pacific Salmon // Emerg infect Dis. – 2009. – Vol.15, № 6. – P.866-870.
- 51.Arizono N., Shedko M., Yamada M. et al. Mitochondrial DNA divergence in populations of the tapeworm Diphyllbothrium nihonkaiense and its phylogenetic relationship with Diphyllbothrium klebanovskii. // Parasitology International. – 2009. – Vol.58, № 1. – P. 22-28.
- 52.Bonsdorff B. Diphyllbothriasis in Man // N.Y.: Academic Press, 1977. – P. 33-39.
- 53.Cabrera R., Tantalean M., Rojas R. Diphyllbothrium pacificum (Nybelin, 1931) Margolis, 1956 en *Canis familiaris* de la ciudad de Chinchá, Perú Bol Chil // Parasitol. – 2001. – P.26-28.
- 54.Chen S., Ai L., Zhang Y. et al. Molecular detection of Diphyllbothrium nihonkaiense in humans, China // Emerg Infect Dis. – 2014. – P.315-318.
- 55.Chen B.J., Li L.S., Ling J.X. et al. A human case report of Diphyllbothrium latum infected by consumption of raw *Plecoglossus altivelis* // J Trop Dis Parasitol. – 2005. – Vol. 3. – P. 126.
- 56.Chung D.I., Kong H.H., Moon C.H. et al. The first human case of Diplogonoporus balaenopterae (Cestoda: Diphyllbothriidae) infection in Korea // Kor. J. Parasitol. – 1995. – Vol. 33. – P. 225-230.
- 57.Dick T. Diphyllbothriasis: the Diphyllbothrium latum human infection conundrum and reconciliation with a worldwide zoonosis // Food-borne parasitic zoonoses: fish and plant-borne parasites (world classparasites). – 2008. – Vol. 11. – P. 151-184.
- 58.Eguchi S. Studies on *Dibothriocephalus latus*, with special referens to the second intermediate host in Japan // Trans Soc Pathol Jpn. – 1929. – P.67-70.
- 59.Eun B.L., Jung H.S., Nam S.P. et al. A case of Diphyllbothrium latum infection with a brief review of diphyllbothriasis in the Republic of Korea // Korean J Parasitol. – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 219-223.
- 60.Guo A.J., Liu K., Gong W. et al. Molecular identification of Diphyllbothrium latum and a brief review of diphyllbothriosis in China // Acta Parasitol. – 2012. – P.293-296.
- 61.Hotez P.J. Human Parasitology and Parasitic Diseases: Heading Towards 2050 // Advances in Parasitology. – 2018. – P.29-38.
- 62.Ikuno H., Akao S., Yamasaki H. Epidemiology of Diphyllbothrium nihonkaiense Diphyllbothriasis, Japan, 2001 – 2016 // Emerg Infect Dis. – 2018. – Vol.24, № 8. – P. 1428-1434.
- 63.Kuhlow F. Bau und Differentialdiagnose heimischer Diphyllbothrium plerocercoiden // Parasitol. Und Tropenmed. – 1953. – Vol. 4. – P.186-202.
- 64.Li H., Chen S.H., Zhang Y.N. et al. A human case report of Diphyllbothrium latum at Shanghai, China // J Anim Vet Adv. – 2012. – P. 3073-3075.
- 65.Lukas C., Fung L., Gagliardi B. Diphyllbothriasis, Brazil // Emerg infect Dis. – 2005. – Vol. 11, № 10. – P. 1598-1600.
- 66.Matsuura T., Bylund G., Sugane K. Comparison of restriction-fragment-length-polymorphisms of ribosomal DNA between Diphyllbothrium nihonkaiense and D. latum // Journal of helminthology. – 1992. – Vol. 66, №4. – P. 261-266.
- 67.Neghme A., Bertin V., Tagke I. et al. Diphyllbothrium latum en Chile. II. Primera en cuetaen el Lago Colico // Bol. Inform.Parasitol. Chile. – 1950. – Vol. 5. – P. 16-17.

68. Nickerson W.S. The broad tapeworm in Minnesota, with the report of a case of infection acquired in the state // JAMA. – 1906. – Vol. 46. – P. 711-713.
69. Nomura Y., Fujiya M., Ito T. et al. Capsule endoscopy is a feasible procedure for identifying a *Diphyllobothrium nihonkaiense* infection // BMJ Case Rep. – 2010. – Vol. 4. – P. 17-23.
70. Rausch R. Studies on the helminth fauna of Alaska. XXI. Taxonomy, morphological variation, and ecology of *Diphyllobothrium ursi* // J. Parasitol. – 1954. – P. 540-544.
71. Reinhard K., Urban O. Diagnosing ancient diphyllobothriasis from Chinchorro mummies // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2003. – Vol. 98, № 1. – P. 191-193.
72. Rohela M., Jamaiah I., Goh K.L., Nissapatorn V. A second case of diphyllobothriasis in Malaysia // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2006. – Vol. 37. – P. 896-898.
73. Sagua H., Neira I., Araya J., Gonzalez J. Nuevos casos de infección humana por *Diphyllobothrium pacificum* // Bol. Chil. Parasitol. – 2001. – Vol. 56. – P. 22-25.
74. Sampaio J.L., V. P. de Andrade, Lucas M.C. et al. Diphyllobothriasis, Brazil // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11. – P. 1598-1600.
75. Scholz T., Garcia H.H., Kuchta R., Wicht B. Update on the human broad tapeworm (genus *diphyllobothrium*), including clinical relevance // Clin Microbiol Rev. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 146-160.
76. Semenas L., Ubéda C. Diphilobotriasis humana en la Patagonia, Argentina // Rev. Saude Publica. – 2001. – Vol. 31. – P. 302-307.
77. Skerikova A., Brabec J., Kuchta R. et al. Is the human-infecting *Diphyllobothrium pacificum* a valid species or just a South American population of the holarctic fish broad tapeworm, *D. latum* // Am J Trop Med Hyg. – 2006. – P. 307-310.
78. Torres P., Cuevas C., Tang M. *Figueroa* Introduced and native fishes as infection foci of *Diphyllobothrium* spp. in humans and dogs from two localities at Lake Panguipulli in Southern Chile // Comp. Parasitol. – 2004. – Vol. 71. – P. 111-117.
79. Ward H.B. The introduction and spread of the fish tapeworm (*Diphyllobothrium latum*) in the United States // Baltimore, MD: Williams & Wilkins Company, 1930. – P. 1-25.
80. Weizhe Z., Fei C., Song T. et al. Molecular Identification of *Diphyllobothrium nihonkaiense* from 3 Human Cases in Heilongjiang Province with a Brief Literature Review in China Korean // J Parasitol. – 2015. – Vol. 53, № 6. – P. 683-688.
81. Wicht B. Ecology, epidemiology and molecular identification of the genus *Diphyllobothrium* Cobbold, 1858 in the Sub-Alpine Lakes region // Ph. D. thesis. University of Geneva. – 2008. – P. 74.
82. Wu G.L. Human Parasitology. 4th ed. Beijing, China. - People's Medical Publishing House. - 2013. – P. 55.
83. Yamane Y., Kamo H., Bylund G., Wikgren B.-J. P. *Diphyllobothrium nihonkaiense* sp. nov. (Cestoda: Diphyllobothriidae) – revised identification of Japanese broad tapeworm // Shimane J. Med. Sci. – 1986. – Vol. 10. – P. 29-48.
84. Yamasaki H., Muto M., Yamada M., Arizono N. Validity of the bear tapeworm *Diphyllobothrium ursi* (Cestoda: Diphyllobothriidae) based on morphological and molecular markers // J Parasitol. – 2012. – Vol. 98, № 6. – P. 1243-1247.
85. Yazaki S., Fukumoto S., Kamo H. et al. Morphological and biological differences between *Diphyllobothrium* sp. ind. and *Diphyllobothrium ditremum* (Creplin, 1825) // Jpn. J. Parasitol. – 1986. – Vol. 35. – P. 534-541.
86. Yera H., Nicoulaud J., Dupouy-Camet J. Use of nuclear and mitochondrial DNA PCR and sequencing for molecular identification of *Diphyllobothrium* isolates potentially infective for humans // Parasite. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 402-407.

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.

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 показывать 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, опубликованные 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. **Заемствование.** Заемствованные 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», высылаются 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

Базыкина Е.А.14,71,84,93 Балахонцева Л.А.71,84,93 Белкина Н.В.99 Бондаренко А.П.27,40 Будацыренова Л.В.14 Бутакова Л.В.52 Бурдинская Е.Н. 71 Гаер С.И. 113 Голубева А.О. 27,40 Горяев Д.В. 52 Господарик Я.Н.52,62 Детковская Т.Н. 52,62 Драгомерецкая А.Г.99,113 Зайцева Т.А.52,62 Игнатьева М.Е.14,52,62 Иванова А.И.93	Кичинекова Е.Н.52 Ковальский Ю.Г.5 Копылов П.В.52,62 Корита Т.В.5,14 Корсунская С.А.52,61 Котова В.О.71,84 Курганова О.П.52,62,71 Лапа С.Э.52,62 Москвина Ю.И.113 Натыкан Ю.А.71 Огиенко О.Н.27 Павлова М.Н.93 Романова Т.Г.52	Савиных Д.Ф.52 Салчак Л.К.52 Сапега Е.Ю.52,62 Семенихин А.В.52,61 Таенкова И.О.92 Троценко О.Е.5,14 Троянова А.М.93 Фунтусова О.А.52,62 Ханхареев С.С.52,62 Чурсина И.М.71 Юргина О.М.71
---	---	---

Подписано в печать 12.12.2022

Сдано в набор 12.12.2022

Дата выхода 26.12.2022 г.

Бумага писчая. Печать офсетная. Формат 60х84

Тираж 500 экз. Бесплатно

Типография ООО «ОМЕГА-ПРЕСС»

Адрес типографии: 680000, г. Хабаровск, ул. Промышленная, 8-Б

№ 43, 2022

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ЖУРНАЛ
ИНФЕКЦИОННОЙ
ПАТОЛОГИИ

THE FAR EASTERN JOURNAL
OF INFECTIOUS PATHOLOGY



ХАБАРОВСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ