

№ 38, 2020



ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ЖУРНАЛ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

The Far Eastern Journal
of Infectious Pathology

Хабаровский
Научно-Исследовательский
Институт Эпидемиологии
и Микробиологии

16+

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

Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии

№ 38, 2020

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

Редакционный совет:

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

ОСНОВНЫЕ ПРИОРИТЕТЫ В ВОПРОСАХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНОВ И УЧРЕЖДЕНИЙ РОСПОТРЕБНАДЗОРА В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2019 ГОДУ

О.Е. Троценко, Т.В. Корита, А.П. Бондаренко, Е.Ю. Сапега, В.О. Котова, Л.А. Балахонцева, А.П. Романова, Л.А. Бебенина, Л.В. Бутакова, Е.А. Базыкина, В.А. Шмыленко, Т.А. Зайцева, Т.Н. Каравянская, Ю.А. Гарбуз, Е.Н. Присяжнюк, А.Г. Ковальский5

ОБЗОРЫ

СИСТЕМА АПОПТОЗА FAS/APO-1/CD95 И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПА-РЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко13

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ КРИПТОСПОРИДИОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.А. Бебенина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко, С.И. Гаер.....19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В СУБЪЕКТАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО И СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ В 2019 Г. И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА 2020 Г.

Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко, Т.А. Зайцева, О.П. Курганова, Т.Н. Детковская, Д.В. Горяев.....27

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ЭНТЕРОВИРУСОВ В СЕЗОН ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ И СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 ГОДУ

Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко, В.О. Котова, Л.А. Балахонцева, Т.А. Зайцева, О.П. Курганова, М.Е. Егорова, Т.Н. Детковская, Н.И. Жданова, О.А. Фунтусова, П.В. Копылов, С.А. Корсунская, А.В. Семенихин, С.Э. Лапа, Д.Ф. Савиных, С.С. Ханхареєв, Л.К. Салчак, Д.В. Горяев, Т.Г. Романова, Л.В. Щучинов...36

CONTENTS

MAIN PRIORITIES IN REGARD WITH SCIENTIFIC AND PRACTICE COOPERATION OF AGENCIES AND OFFICES OF THE FEDERAL SERVICE FOR SURVEILLANCE ON CONSUMERS RIGHTS PROTECTION AND HUMAN WELLBEING (ROSPOTREBNADZOR) IN Khabarovsk Region during the year 2019

O.E. Trotsenko, T.V. Korita, A.P. Bondarenko, E.Yu. Sapega, V.O. Kotova, L.A. Balakhontseva, A.P. Romanova, L.A. Bebenina, L.V. Butakova, E.A. Bazykina, V.A. Shmilenko, T.A. Zaitseva, T.N. Karavyanskaya, Yu.A. Garbus, E.N. Prisyazhnuk, A.G. Kovalsky5

REVIEWS

FAS/APO-1/CD95 INDUCED APOPTOSIS AND IT'S ROLE IN PATHOGENESIS OF HIV-INFECTION AND PARENTERAL VIRAL HEPATITIS (LITERATURE REVIEW)

E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko13

GENERAL ISSUES OF CRYPTOSPORIDIOSIS ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY (LITERATURE REVIEW)

L.A. Bebenina, A.G. Dragomeretskaya, O.E. Trotsenko, S.I. Gaer.....19

ORIGINAL INVESTIGATIONS

ANALYSIS OF ENTEROVIRUS INFECTION EPIDEMIC SITUATION IN CONSTITUENT ENTITIES OF THE FAR EASTERN AND SIBERIAN FEDERAL DISTRICTS FOR THE YEAR 2019 AND PROGNOSIS OF INCIDENCE ON THE YEAR 2020

E.Yu. Sapega, L.V. Butakova, O.E. Trotsenko, T.A. Zaitseva, O.P. Kurganova, T.N. Detkovskaya, D.V. Goryaev.....27

PECULIARITIES OF ENTEROVIRUS CIRCULATION DURING THE SEASON OF ENTEROVIRUS INFECTION INCIDENCE RAISE IN THE FAR EASTERN AND SIBERIAN FEDERAL DISTRICTS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN THE YEAR 2019

E.Yu. Sapega, L.V. Butakova, O.E. Trotsenko, V.O. Kotova, L.A. Balakhontseva, T.A. Zaitseva, O.P. Kurganova, M.E. Egorova, T.N. Detkovskaya, N.I. Zdanova, O.A. Funtusova, P.V. Kopilov, S.A. Korsunskaya, A.V. Semenihih, S.E. Lapa, D.F. Savinikh, S.S. Khankhareev, L.K. Salchak, D.V. Goryaev, T.G. Romanova, L.V. Shuchinov.....36

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОЛОГИИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2018-2019 ГГ. В.И. Резник, Е.Н. Присяжнюк, Л.В. Савосина, Л.А. Лебедева, Т.В. Корита, З.П. Жалейко, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, С.И. Привалов.....44 РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЭНТЕРОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2018-2019 ГГ. В.И. Резник, Е.Н. Присяжнюк, Л.В. Савосина, Л.А. Лебедева, Т.В. Корита, З.П. Жалейко, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, С.И. Привалов.....53 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЗА ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ КЛЕЩАМИ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2014-2018 ГГ. Т.В. Мжельская, А.П. Романова, О.Е. Троценко, А.Г. Драгомерецкая, Н.В. Алейникова, Е.В. Голобокова, Е.Н. Фомичева, И.Г. Пивоварова, Т.Н. Каравянская.....59 ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ ВИЧ-1 В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В.О. Котова, Е.А. Базыкина, Л.А. Балахонцева, О.Е. Троценко.....69 ХАРАКТЕРИСТИКА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПЕГИВИРУСА 1 ТИПА (ВИРУСА ГЕПАТИТА G) У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко, В.Б. Туркутюков, Л.А. Балахонцева.....80 ИНФОРМИРОВАННОСТЬ РАБОТНИКОВ УЧРЕЖДЕНИЙ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА О ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: СИТУАЦИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ КОМПЕТЕНЦИИ И.О. Таенкова, О.Е. Троценко, Л.А. Балахонцева, А.А. Таенкова, Е.А. Базыкина, Е.А. Ломкина, П.Г. Берсенев, Е.И. Уртякова, Н.А. Липская, Н.В. Сопнева, А.А. Кожевников, М.Д. Григорьева.....84 ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ И БЫТА КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАМУРЬЯ КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭНДЕМИЧНЫХ ТРЕМАТОДОЗОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ Л.А. Бебенина, А.Г. Драгомерецкая, С.И. Гаер, О.Е. Троценко, Т.Н. Каравянская.....90	COMPARATIVE ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY OF ENTEROVIRUS INFECTIONS IN THE Khabarovsk Region in 2018-2019 Years V.I. Reznik, E.N. Prisyazhnuk, L.V. Savosina, L.A. Lebedeva, T.V. Korita, Z.P. Zhaleiko, E.Yu. Sapega, L.V. Butakova, S.I. Privalov.....44 RESULTS OF SEROLOGICAL RESEARCH ON ENTEROVIRUS INFECTION IN Khabarovsk Region in 2018-2019 Years V.I. Reznik, E.N. Prisyazhnuk, L.V. Savosina, L.A. Lebedeva, T.V. Korita, Z.P. Zhaleiko, E.Yu. Sapega, L.V. Butakova, S.I. Privalov.....53 EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF INFECTIONS TRANSMITTED BY TICKS IN THE Khabarovsk Territory in 2014-2018 T.V. Mzhelskaya, A.P. Romanova, O.E. Trotsenko, A.G. Dragomeretskaya, N.V. Aleinikova, E.V. Golobokova, E.N. Fomicheva, I.G. Pivovarova, T.N. Karavyanskaya59 APPLICATION OF RESULTS OF HIV-1 MOLECULAR-GENETIC TYPING IN EPIDEMIOLOGICAL PRACTICE IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION V.O. Kotova, E.A. Bazykina, L.A. Balakhontseva, O.E. Trotsenko.....69 SEROLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN PEGIVIRUS TYPE 1 (HEPATITIS G VIRUS) IN PEOPLE LIVING WITH HIV-INFECTION E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko, V.B. Turkutyukov, L.A. Balakhontseva80 AWARENESS OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT SOCIAL WORKERS CONCERNING HIV-INFECTION: SITUATION AND OPPORTUNITIES FOR STAFF COMPETENCE IMPROVEMENT I.O. Taenkova, O.E. Trotsenko, L.A. Balakhontseva, A.A. Taenkova, E.A. Bazykina, E.A. Lomakina, P.G. Bersenyev, E.I. Yrtyakova, N.A. Lipskaya, N.V. Sopneva, A.A. Kozhevnikov, M.D. Grigoryeva.....84 PECULIARITIES OF DIET AND LIFESTYLE OF INDIGENOUS POPULATION OF THE AMUR RIVER REGION AS A FACTOR INFLUENCING THE SPREAD OF ENDEMIC TREMATODIASIS AT PRESENT STAGE I.A. Bebenina, A.G. Dragomeretskaya, S.I. Gaer, O.E. Trotsenko, T.N. Karavyanskaya.....90
--	--

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РЫБ В ПЕРЕДАЧЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНЫХ ТРЕМАТОДОВ НАСЕЛЕНИЮ ПРИАМУРЬЯ Л.А. Бебенина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко, С.И. Гаер.....98 ДИСКУССИИ СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ТИПОВ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ИЗУЧЕНИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В.А. Янович, С.Л. Колпаков.....104 КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ (КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ ПО СОСТОЯНИЮ НА 01.01.2020 Г.) И.О. Таенкова, Л.А. Балахонцева, Е.А. Базыкина, В.О. Котова.....113 ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ.....116 АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ..120	ROLE OF DIFFERENT FISH SPECIES IN TRANSMISSION OF INTESTINAL TREMATODASES IN THE POPULATION OF THE AMUR RIVER REGION L.A. Bebenina, A.G. Dragomeretskaya, O.E. Trotsenko, S.I. Gaer.....98 DISCUSSIONS SYSTEMATIZATION OF TYPES OF INFECTIOUS MORBIDITY IN THE STUDY OF EPIDEMIC PROCESS V.A. Yanovich, S.L. Kolpakov104 BRIEF COMMUNICATIONS HIV-INFECTION IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT (A SHORT PAPER AS AT DATE 01.01.2020) I.O. Taenkova, L.A. Balakhontseva, E.A. Bazzykina, V.O. Kotova.....113 INSTRUCTION FOR AUTHORS116 ALPHABETICAL INDEX OF AUTHORS.....120
--	--

УДК: 061.62:614(571.620)"2019"

ОСНОВНЫЕ ПРИОРИТЕТЫ В ВОПРОСАХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНОВ И УЧРЕЖДЕНИЙ РОСПОТРЕБНАДЗОРА В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2019 ГОДУ

О.Е. Троценко¹, Т.В. Корита¹, А.П. Бондаренко¹, Е.Ю. Сапега¹, В.О. Котова¹, Л.А. Балахонцева¹, А.П. Романова¹, Л.А. Бебенина¹, Л.В. Бутакова¹, Е.А. Базыкина¹, В.А. Шмыленко¹, Т.А. Зайцева², Т.Н. Каравянская², Ю.А. Гарбуз³, Е.Н. Присяжнюк³, А.Г. Ковальский⁴

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

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск;

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

⁴ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция», г. Хабаровск

Освещены итоги научных исследований, выполняемых в 2019 году ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в рамках отраслевой научно-исследовательской программы «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» (сроки исполнения 2016-2020 гг.). Исследования осуществлялись по 7 научным темам, в том числе реализуемым в Хабаровском крае при содействии органов и учреждений Роспотребнадзора. В статье продемонстрирована важность актуальных для Хабаровского края направлений научно-практического взаимодействия, таких как: оптимизация молекулярно-эпидемиологического надзора за энтеровирусными инфекциями, вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией; оценка риска носительства основных бактериальных патогенов в развитии пневмококковой инфекции; совершенствование методических подходов к мониторингу за биогельминтозами, а также к осуществлению эпидемиологического надзора за клещевыми трансмиссивными инфекциями на территории края. Показано, что научно-практическое взаимодействие органов и учреждений Роспотребнадзора различного профиля деятельности является залогом успешной реализации социальной политики, направленной на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Ключевые слова: Хабаровский край, учреждения Роспотребнадзора, научно-практическое взаимодействие, направления взаимодействия

MAIN PRIORITIES IN REGARD WITH SCIENTIFIC AND PRACTICE COOPERATION OF AGENCIES AND OFFICES OF THE FEDERAL SERVICE FOR SURVEILLANCE ON CONSUMERS RIGHTS PROTECTION AND HUMAN WELLBEING (ROSPOTREBNADZOR) IN Khabarovsk REGION DURING THE YEAR 2019

O.E. Trotsenko¹, T.V. Korita¹, A.P. Bondarenko¹, E.Yu. Sapega¹, V.O. Kotova¹, L.A. Balakhontseva¹, A.P. Romanova¹, L.A. Bebenina¹, L.V. Butakova¹, E.A. Bazykina¹, V.A. Shmilenko¹, T.A. Zaitseva², T.N. Karavyanskaya², Yu.A. Garbus³, E.N. Prisyazhnuk³, A.G. Kovalsky⁴

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

²Khabarovsk territory regional Rospotrebnadzor office, Khabarovsk;

³FBIH "Center of hygiene and epidemiology in Khabarovsk region", Khabarovsk;

⁴FGHI "Khabarovsk region antiplague station", Khabarovsk.

FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor) carried out scientific research under the "Problem-oriented scientific research in the field of epidemiological surveillance for infectious and parasitological diseases" sectoral program according with 7 scientific themes including those realized in Khabarovsk region with the assistance of agencies and offices of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor). The article discusses importance of research fields relevant for Khabarovsk region consistent with science and

practice cooperation such as: optimization of molecular-epidemiological surveillance of viral hepatitis and HIV-infection; evaluation of main bacterial pathogens nasopharyngeal carriage risks in development of pneumococcal infection; improvement of biohelminthoses surveillance as well as realization of surveillance over ixodic vector-borne diseases on the supervised territory. It was shown that science and practice cooperation of different various agencies and offices of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor) is essential for successful realization of social policy aimed at preservation of population epidemiological wellbeing.

Key words: *Khabarovsk region, agencies of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), science and practice cooperation, areas of cooperation*

Хабаровский край отличается спецификой ряда эндемичных инфекционных и паразитарных болезней и располагает арсеналом различных органов и учреждений Роспотребнадзора противоэпидемического, противочумного и научного профиля. На территории края функционируют Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю с территориальными отделами, расположенными в различных административных образованиях края, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» с рядом его филиалов, ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция», Дальневосточный дорожный филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту». Каждая из вышеназванных организаций призвана выполнять государственные задачи в области санитарно-эпидемиологического законодательства. Научная составляющая такой взаимосвязанной деятельности требует наличия четко-организованного планирования и ключевой фигуры по организации такого взаимодействия, функцию которой в Хабаровском крае осуществляет ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (Хабаровский НИИЭМ).

В 2019 году ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора выполнял научные исследования в рамках отраслевой научно-исследовательской программы «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» (сроки исполнения 2016-2020 гг.), осуществляя исследования по 7 научным темам, в том числе реализуемым в Хабаровском крае при содействии органов и учреждений Роспотребнадзора. Данное взаимодействие подкреплено типовыми Соглашениями между сторонами – исполнителями.

Одним из важных направлений взаимодействия в Хабаровском крае является выявление **«Особенностей эпидемиологии и молекулярной биологии энтеровирусных инфекций на территориях Дальнего Востока Российской Федерации»**. В ходе исследования установлено, что в 2019 году заболеваемость энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) в Хабаровском крае несколько превысила уровень предыдущего года и составила 62,1 случаев на 100 тысяч населения. Летне-осенний подъем заболеваемости ЭВИ был обусловлен разными типами энтеровирусов, наибольший удельный вес в пейзаже энтеровирусов пришелся на Коксаки А6 и Коксаки В3 – соответственно, 48,7% и 15,5% (рис. 1). В соседней с Хабаровским краем территории Приморского края в этиологии ЭВИ также преобладал вирус Коксаки А-6, что подтверждает широкое распространение Коксаки А-6-вирусной инфекции в южных районах Дальнего Востока, примыкающих к границе с КНР. Следует отметить, что энтеровирус Коксаки А-6 на протяжении последних 5 лет ежегодно выявлялся в Хабаровском крае [6], в 2019 году он был идентифицирован у 72 больных, в том числе у организованных детей г. Комсомольска-на-Амуре. При сравнительном филогенетическом анализе установлено его 95% сходство с китайскими штаммами 2015-2016 годов, а также с хабаровскими штаммами 2017-2018 годов.

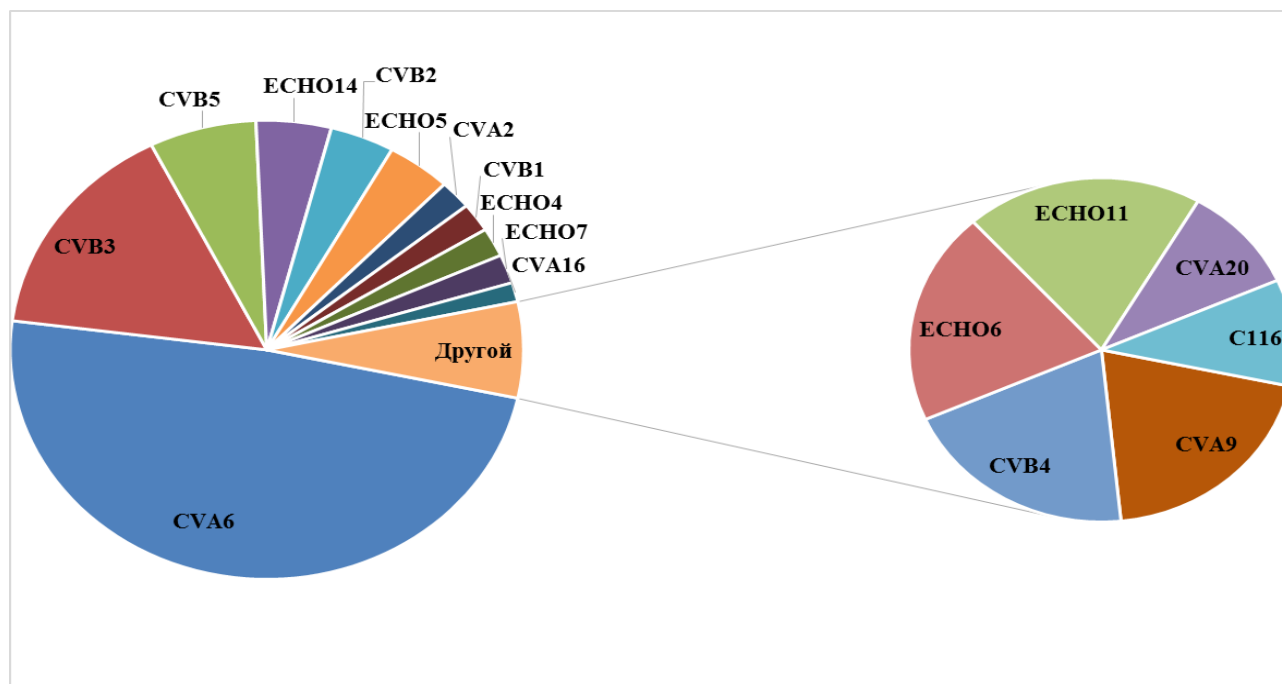


Рис. 1. Типы энтеровирусов, циркулировавшие в Хабаровском крае в 2019 г.

Молекулярно-генетический анализ второго по уровню распространенности в 2019 году энтеровируса – вируса Коксаки В-3, выявил высокий процент его идентичности (97%) с европейскими штаммами 2015 года.

Изучение на молекулярном уровне и филогенетический анализ энтеровирусов, циркулирующих в 2019 году, позволил Хабаровскому НИИЭМ выявить эпидемиологические связи случаев заболеваний в очагах групповой заболеваемости, предположить завозные случаи инфекции и пополнить международную базу данных GenBank 74 нуклеотидными последовательностями разных возбудителей ЭВИ.

Основным мероприятием по профилактике ЭВИ в Хабаровском крае стал ежегодно разрабатываемый совместными усилиями прогноз заболеваемости, позволяющий скорректировать План противодействия распространения ЭВИ на территории Хабаровского края на предстоящий сезон [7]. Проведенные на 2020 год расчеты заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае показали, что максимальные её уровни могут составить 72,9 случаев на 100 тысяч населения, несколько превысив показатель 2019 г. Данный факт необходимо будет учесть при планировании мероприятий по профилактике ЭВИ в 2020 году.

Кроме того, в 2019 г. Хабаровский НИИЭМ совместно со специалистами Управления Роспотребнадзора по Хабаровскому краю принял участие в актуализации проекта СП 3.1.2590-11 «Профилактика инфекционных и паразитарных болезней» в части, непосредственно касающейся энтеровирусной инфекции.

По совместно реализуемому в Хабаровском крае направлению НИР по теме: **«Оценка риска носительства основных респираторных бактериальных патогенов в развитии пневмококковой инфекции среди детей различных возрастных и социальных групп»**, в результате анализа четырехлетних наблюдений (2015-2018 гг.) и бактериологического обследования 7043 детей трех возрастных групп и взрослых с рецидивирующими респираторными заболеваниями в г. Хабаровске обнаружено, что уровень назофарингеального носительства бактериальных патогенов у детей выше (78,2%) и показатели его более значимы, чем у взрослых [8]. Проведенная в Хабаровском НИИЭМ оптимизация методических приемов бактериологической диагностики и эпидемиологического анализа материала позволили установить следующие ранговые положения основных возбудителей, определяющих назофарингеальное носительство патогенов среди обследованных лиц г. Хабаровска: *S.pneumoniae* (47%), *M.catarrhalis* (30,4%), *H. Influenzae* (17,5%), *S.pyogenes* (5,7%).

При этом установлено, что для *S.pneumoniae* возрастной группой риска являются дети в возрасте до 6 лет. В то же время на фоне проводимой специфической противопневмококковой вакцинации выявлено стремление к росту уровня носительства *S.pneumoniae* в 2018-2019 гг. по сравнению с 2015-2017 гг. в трех возрастных группах (младшей, средней и подростковой), что сопровождалось повышением регистрируемой заболеваемости пневмококковой пневмонией в 7,3 раза в 2018 г. по сравнению с 2017 г. На основе анализа полученных данных сделан вывод о том, что носоглоточное носительство *S.pneumoniae* представляет высокий риск развития внебольничной пневмонии и других пневмококк-ассоциированных заболеваний у детей г. Хабаровска, что следует учитывать при проведении профилактических и лечебных мероприятий при респираторных инфекциях в крае.

В ходе выполнения данного направления НИР усовершенствован метод диагностики пневмококковой инфекции, в результате чего в 2019 г. получен патент на изобретение №2707068 «Способ экспресс диагностики пневмококковой инфекции при риносинуситах». На основе материалов исследования подготовлено и разослано в Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» информационно-методическое письмо «Характеристика назофарингеального носительства бактериальных патогенов у взрослых и детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями в г. Хабаровске (2015-2018 гг.)».

По направлению **«Совершенствование методических подходов к изучению биогельминтозов на территории субъектов ДФО. Оценка инвазированности промежуточных и дополнительных хозяев биогельминтов в водоемах Дальнего Востока и роли отдельных видов, как основных факторов передачи инвазии населению»** показано, что в Хабаровском крае и граничащей с ним Еврейской автономной области (ЕАО) сохраняются природные очаги эндемичных кишечных трематодозов – метагонимоза и нанофиетоза [2]. С целью изучения современной эпидемиологической ситуации по эндемичным трематодозам среди коренного населения осуществлен экспедиционный выезд в село Дада Нанайского района Хабаровского края, являющееся одним из поселений с сохраненными традициями ведения быта и культуры питания. По данным проведенного анкетирования 100% взрослого населения указали, что значительное количество рыбы они употребляют в сыром или вяленном виде. Результаты копроовоскопического обследования населения с. Дада подтвердили функционирование очагов эндемичных трематодозов на данной территории.

По данным паразитологических исследований выявлены высокие показатели инвазированности метацеркариями возбудителей метагонимоза и нанофиетоза отдельных видов рыб, имеющих промысловое значение и составляющих значительную часть рациона питания местных жителей. Наиболее значимые показатели инвазированности *Metagonimus spp.* обнаружены у коня пестрого, укля, леща и толстолобика белого. Кроме того, инвазия отмечена у верхогляда и монгольского краснопера. В результате паразитологических исследований дополнительных хозяев *N.s.schikhobalowi* самая высокая зараженность выявлена у хариуса нижеамурского.

По материалам исследования в 2019 г. подготовлен и прошел регистрацию в ЕГИСУ НИОТР промежуточный научный отчет «Пораженность населения и инвазированность промысловых видов рыб возбудителями кишечных трематодозов на территории Хабаровского края и Еврейской автономной области» (рег.№: АААА-Б19-219091690013-1; дата регистрации: 16.09.2019).

В 2019 году сделан акцент на изучении малоизвестной паразитарной болезни – криптоспориоза, который может участвовать в этиологии острых кишечных инфекций, особенно у путешественников. Однако диагностика этого паразитарного заболевания до настоящего времени крайне затруднена. В связи с этим, совместно с ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, при участии органов и учреждений Роспотребнадзора Хабаровского края подготовлен рабочий проект МУК «Методы лабораторных исследований объектов окружающей среды и биологических субстратов человека на наличие криптоспоридий».

Одним из приоритетов научно-практического сотрудничества учреждений Роспотребнадзора в Хабаровском крае является реализация направления НИР по теме: **«Совершенствование эпидемиологического надзора за трансмиссивными инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами, на территории Хабаровского края»**. В 2019 году продолжено изучение инфицированности напивавшихся иксодовых клещей возбудителями клещевых трансмиссивных инфекций (КТИ) и динамики показателей зараженности переносчиков в течение эпидемического сезона. Так, в напивавшихся клещах, доставленных жителями Хабаровского края в 2019 году, антиген вируса клещевого энцефалита (КЭ) выявлен в 0,93±0,17% случаев. В динамике показателей вирусофорности по годам отмечено снижение – с 7,1% в 2015 г. до 0,9% в 2019 г. [5]. Напротив, частота выявления в напивавшихся клещах ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l. возросла с 21,2 до 51,6%, *B.miyamotoi* – с 5,7 до 8,6%. Наибольшая доля клещей, инфицированных *Borrelia burgdorferi* s.l., в 2019 году отмечена в июле и августе, а *Borrelia burgdorferi* s.l. – в мае месяце (рис. 2).

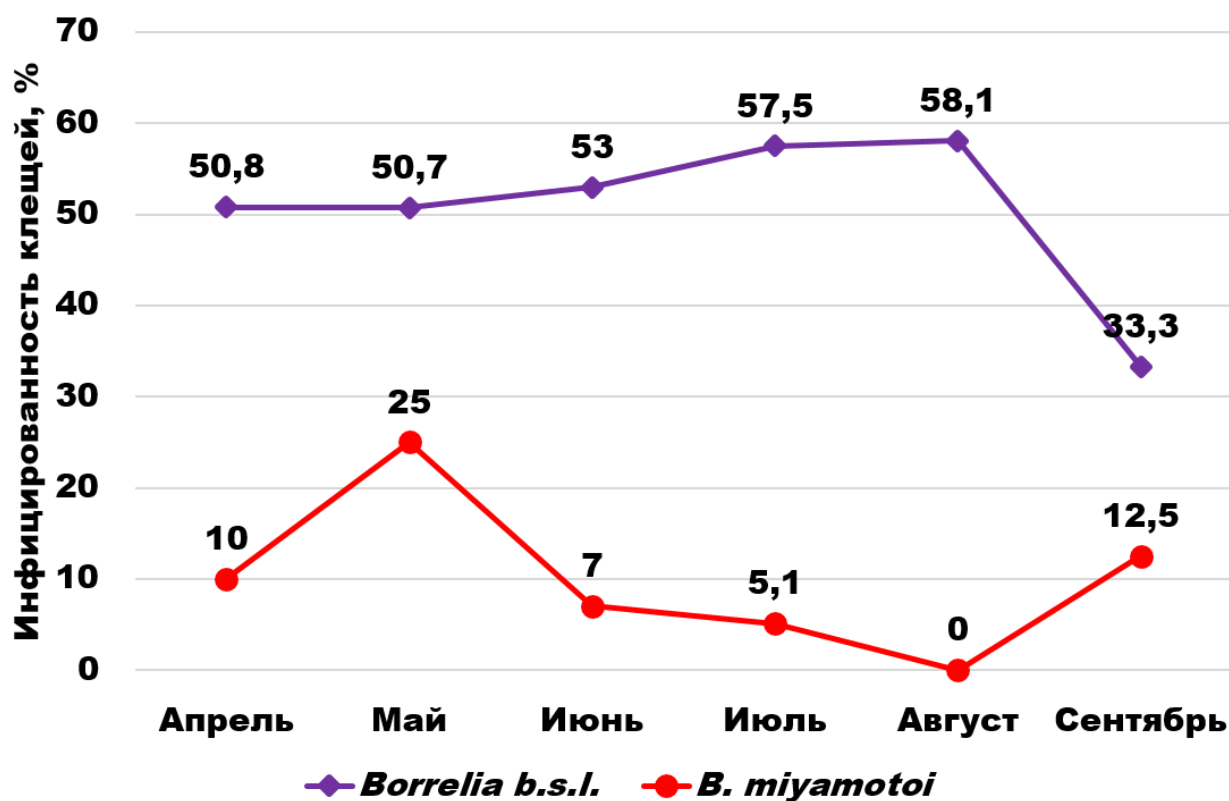


Рис. 2. Динамика инфицированности *Borrelia burgdorferi s.l.* и *Borrelia miyamotoi* иксодовых клещей с апреля по сентябрь 2019 года

Выявление ДНК таких редких возбудителей КТИ, как гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз человека, а также наличие антител к этим возбудителям у населения районов Хабаровского края, еще раз подтверждает наличие в регионе очагов данных заболеваний, в том числе сочетанных природных очагов.

Продолжено совместное изучение напряженности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) на территории края. В 2019 году данные исследования проведены среди населения северных районов Хабаровского края, в частности, в Туруго-Чумиканском районе, не относящемся к разряду эндемичных по клещевому энцефалиту. Обращает на себя внимание факт выявления в 28,2% случаев антител к ВКЭ у не привитых жителей данного района, что требует дальнейшего изучения, так как по данным ряда авторов на территории РФ в последнее время наблюдается смещение лоймопотенциала ВКЭ на север.

В 2019 г. подготовлен и прошел регистрацию в ЕГИСУ НИОТР промежуточный научный отчет «Современная эпидемиологическая ситуация по клещевым трансмиссивным инфекциям в Дальневосточном федеральном округе» (рег.№АААА-Б19-2190912490010-9, дата регистрации 24.09.2019).

По направлению «Молекулярно-генетический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией» в Хабаровском крае продолжены исследования предыдущих лет [4]. В 2019 г. проведен анализ 65 нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, изолированных от ВИЧ-инфицированных пациентов края. Установлено, что на территории края продолжает доминировать суб-субтип А6, который был выявлен в 49 (75,4±5,3%) случаях. У 5 человек определен субтип В (7,7±3,3%), у 2 (3,1±2,1%) – субтип G. Отмечается распространение рекомбинантных форм вируса. Так, у 2 пациентов (3,1±2,1%) обнаружена рекомбинантная форма CRF01_АЕ, в 1 случае выявлена рекомбинантная форма CRF63_02A1 (1,5±1,5%) и в 6 CRF02_АG (9,2±3,6%).

В результате проведенного анализа 59 нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов Хабаровского края, не получавших антиретровирусных препаратов (АРВП), первичных мутаций лекарственной устойчивости выявлено не было. Все обнаруженные мутации отнесены либо к мутациям полиморфизма, либо к вторичным мутациям, т.е. мутациям, которые могут вносить свой вклад в формирование устойчивости, но в присутствии первичных мутаций и сами по себе резистентность высокого и среднего уровня не вызывают.

Среди 6 обследованных пациентов, получающих АРВП, в 5 случаях выявлена хотя бы одна мутация резистентности к какому-либо классу препаратов. Мутации, определяющие резистентность

ВИЧ к препаратам ННИОТ, обнаружены у 2 человек, а у 3 пациентов выявлен штамм ВИЧ, резистентный сразу к двум классам препаратов – нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы.

В 2019 г. депонировано в Genbank и Российскую базу лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам 42 нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, полученные от ВИЧ-инфицированных пациентов. Подготовлено и разослано по субъектам Дальнего Востока информационно-методическое письмо «Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в ДФО в 2016-2018 гг.», содержащее анализ проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в субъектах Дальневосточного федерального округа на современном этапе и рекомендации комплексного подхода к осуществлению эпидемиологического надзора за данным заболеванием, в том числе с учетом сочетанного инфицирования ВИЧ-позитивных лиц вирусами парентеральных гепатитов и/или возбудителями туберкулеза.

По направлению **«Оптимизация диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами с использованием молекулярно-генетических методов исследования и филогенетического анализа»** в 2019 году в Хабаровском крае продолжен сравнительный анализ распространенности парентеральных вирусных гепатитов В и С (HBV и HCV) [1, 3], в частности, их молекулярно-генетических характеристик среди заключенных под стражу лиц с диагнозом ВИЧ-инфекция, ВИЧ-позитивных свободных граждан и «условно-здорового населения» с отсутствием сведений о наличии диагноза хронического вирусного гепатита любой этиологии и ВИЧ-инфекции.

Результаты исследования показали, что распространенность маркеров инфицирования вирусами парентеральных гепатитов оказалась значительно выше в группах ВИЧ-позитивных лиц (заключенных под стражу и свободных граждан). Маркеры инфицирования HCV среди них выявлены в 68,29±7,27% и 52,87±3,98%, HBV – в 7,32±4,07% и 8,28±2,2% случаях, соответственно, в то время как у «условно-здорового населения» данные показатели составили для HCV-инфекции - 20,35±2,65%, а для HBV-инфекции - 1,27±0,9%. HBsAg-негативная форма заболевания определена среди ВИЧ-позитивного свободного населения в 1,27±0,9% и у «условно-здорового населения» - в 0,87±0,61%.

За последние 10 лет наблюдения установлено увеличение доли заражения ВИЧ-позитивных заключенных под стражу лиц моноинфекцией HCV в 2 раза – с 34,18% до 68,29±7,27%, HBV в 8,7 раз – с 0,84% до 7,32±4,07%. Однако выявлено существенное снижение сочетанного инфицирования HBV и HCV данного контингента – с 63,86% до 4,88±3,36%. Показано, что с учетом такого снижения у ВИЧ-позитивных лиц пенитенциарной системы значительно (в 5,3 раза) сократилось общее бремя HBV-инфекции (как в виде моно, так и ко-инфекции с HCV) – с 64,7% до 12,2%, что можно связать с успешным проведением в России широкомасштабной вакцинации против гепатита В. Наиболее распространенными генотипами HCV среди ВИЧ-позитивных лиц оказались 1b (44,0±7,02%) и 3a (40±6,93%), а в генотипической структуре HBV превалировал генотип D.

Проведено также изучение генетического разнообразия вируса гепатита С (HCV), циркулирующего среди коренного населения Нанайского района Хабаровского края. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области NS5b генома HCV выявил превалирование у них субтипов 1в и 3а (на их доли пришлось, соответственно, 38,3±6,3% и 45,0±6,4%), в 16,7±4,8% суммарно определены субтипы 1а, 2а, 2с и впервые зарегистрированная в Хабаровском крае рекомбинантная форма вируса гепатита С CRF01_2k1b. Последний факт можно считать косвенным доказательством завозного характера HCV-инфекции, этиологически обусловленной рекомбинантным вариантом возбудителя.

В 2019 г. депонированы в Genbank 43 нуклеотидные последовательности участков геномов ВГВ и ВГС, полученных от больных хроническими вирусными гепатитами В и С, проживающих на территориях Хабаровского края. Подготовлено и передано в Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю информационно-методическое письмо «Молекулярно-генетическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов В и С среди населения Нанайского района Хабаровского края».

По направлению **«Методы фенотипического и молекулярно-биологического типирования возбудителей острых кишечных инфекций в практике санитарно-эпидемиологического надзора за нами»** в 2019 году осуществлялось слежение за уровнем заболеваемости и этиологической структурой острых кишечных инфекций (ОКИ) на территории Хабаровского края. Используя фенотипические и молекулярно-биологические маркеры возбудителей давалась эпидемиологическая оценка вспышечных случаев ОКИ. Так, при вспышке ОКИ в июле 2019 г. в интернате для психоневрологических больных пос. Эльбан Хабаровского края диагностические исследования проб от больных и пищевых продуктов методом ПЦР позволили в кратчайшие сроки определить возбудителя - *Salmonella* spp. Сальмонеллы были обнаружены в 39 из 40 исследованных проб фекалий и в одной из 10 исследованных проб пищевых продуктов (молочный соус к сырникам, приготовленный с использованием куриных яиц). При дальнейших бактериологических исследованиях данный возбудитель был идентифицирован как *S. enteritidis*, при этом исследования проводились параллельно на базе двух учреждений Роспотребнадзора – Центра гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае и Хабаровского НИИЭМ.

При молекулярно-биологическом исследовании (при проведении пульс-электрофореза на базе Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии) 13 изолятов от больных и одного штамма из пищевых продуктов было установлено, что подавляющее большинство (12)

штаммов от больных и штамм из пищевого продукта не различимы по генетическому профилю PFDE. Однако один из 13 изолятов от больных имел другой профиль PFDE, что оказалось вполне ожидаемым при вспышках сальмонеллеза такого масштаба. Ведь в период расследования очага сальмонеллеза был выявлен ряд нарушений обязательных требований санитарного законодательства, предъявляемых к пищеблоку, в том числе при изготовлении молочного соуса. Использовалось яйцо с неполной термической обработкой (нагревание до 70°). Благодаря комплексу исследований удалось подтвердить пищевой характер вспышечной заболеваемости, установить главный фактор передачи сальмонелл и в оперативном порядке локализовать эпидемический очаг.

В июле 2019 г. Хабаровский НИИЭМ принял участие в расследовании вспышечной заболеваемости норовирусной инфекции среди детей г. Хабаровска, обусловленной купанием в пешеходном фонтане. Методом секвенирования и последующего филогенетического анализа исследованы пробы фекалий от заболевших детей и пробы воды из фонтана, при этом установлена 100%-ная идентичность данных проб и принадлежность их к единому генотипу Norovirus GII.P7–GII.6. Таким образом, результаты эпидемиологического расследования вспышечного очага и молекулярно-генетические исследования материала позволили сделать вывод о том, что именно вода из фонтанного комплекса явилась наиболее вероятным источником заражения детей г. Хабаровска норовирусной инфекцией.

Часть результатов совместной работы оформлена в виде публикаций в научных изданиях. Так, совместно с учреждениями Роспотребнадзора Хабаровского края институтом опубликовано 9 научных статей в рецензируемых журналах, имеющих индекс российского цитирования, 1 публикация в международном издании и 1 статья в сборнике материалов научно-практической конференции.

Таким образом, научно-практическое взаимодействие органов и учреждений Роспотребнадзора различного профиля деятельности является залогом успешной реализации социальной политики, направленной на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Данное взаимодействие требует особых профессиональных компетенций специалистов в области науки и практики, знания сферы своей ответственности, направленной на решение оперативных задач эпидемиологии и профилактики инфекционных заболеваний среди населения региона.

Литература

1. Базыкина Е.А., Туркутюков В.Б., Троценко О.Е. и др. Эпидемиологический надзор в Дальневосточном федеральном округе за ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с гепатитами В и С // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 19, №4. – С. 14-24.
2. Каравянская Т.Н., Зайцева Т.А., Троценко О.Е., Драгомерецкая А.Г., Бебенина Л.А. Эпидемиологическая ситуация по гельминтозам и протозоозам в Хабаровском крае в 2014-2016 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2017. - №33. – С.17-21.
3. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А. и др. Молекулярно-генетическая характеристика вирусного гепатита В на территории Нанайского района Хабаровского края // Инфекция и иммунитет. -2018. – Том 8, №4. – С. 590-591.
4. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, выделенных в субъектах Дальневосточного федерального округа // Вопросы вирусологии. – 2019. – Т. 64. - №2. – С. 79-89.
5. Мжельская Т.В., Троценко О.Е., Романова А.П., Голобокова Е.В. Эпидемиологические аспекты трансмиссивных инфекций в Хабаровском крае на современном этапе // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. - №37. – С. 30-31.
6. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ энтеровирусов, циркулирующих на территории Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации, в том числе участвующих в возникновении очагов групповой заболеваемости // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2018. - №35. – С. 6-14.
7. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Прогнозирование заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации на 2019 год // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. - №36. – С. 16-22.
8. Шмыленко В.А., Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Туркутюков В.Б., Смышляев Д.Е. Этиология бактериальных риносинуситов у больных различных возрастных групп в г. Хабаровске в 2016-2018 гг. // Проблемы медицинской микологии. – 2019. – Том 21. - №2. – С. 152.

Сведения об ответственном авторе:

Троценко Ольга Евгеньевна – доктор мед. наук, директор ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru

ОБЗОРЫ

УДК: 576:[616.98:578.828HIV+616.36-002]-092(048)

СИСТЕМА АПОПТОЗА FAS/APO-1/CD95 И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

Обзор литературы посвящен изучению влияния ВИЧ, вирусов парентеральных гепатитов В, С (ВГВ, ВГС) и человеческого пегивруса 1 типа (human pegivirus-1 – HPgV-1), ранее известного как GBV-C или вирусный гепатит G, на систему апоптоза. При инфицировании человека ВИЧ, ВГВ и ВГС происходит дисрегуляция процессов апоптоза, что считается одним из звеньев патогенеза как состояний, спровоцированных указанными возбудителями, так и различных неопластических процессов. Обсуждается влияние дисрегуляции системы апоптоза на развитие поражения печени и возникновение гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной ВГС. В отличие от других вирусов HPgV-1 обладает благоприятным влиянием на течение ВИЧ-инфекции, что связано с многими процессами, происходящими в организме инфицированного пациента, например, с изменением синтеза хемокинов группы RANTES, влиянием антител к белку E2 HPgV-1 на ход инфекционного процесса.

Особый упор сделан на изучении влияния Fas-индуцированного пути апоптоза, являющегося основным патогенетическим звеном ВИЧ-инфекции, ведущим к лавинообразной гибели CD4+ лимфоцитов. Обсуждается влияние белков ВИЧ (gp 120, Vpr, Nef) на прогрессию заболевания. Углубленное изучение механизмов, лежащих в основе нарушения запрограммированной гибели клеток, может привести к созданию новых подходов в диагностике и лечении различных патологических процессов, в частности, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, парентеральные вирусные гепатиты, апоптоз

FAS/APO-1/CD95 INDUCED APOPTOSIS AND IT'S ROLE IN PATHOGENESIS OF HIV-INFECTION AND PARENTERAL VIRAL HEPATITIS (LITERATURE REVIEW)

E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko

FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor)

The current literature review highlights the issues concerning influence of HIV and hepatitis B and C viruses (HBV, HCV), human pegivirus type 1 (HPgV-1) previously known as GBV-C or hepatitis G virus on programmed cell death. Different infections such as HIV, HBV and HCV can provoke dysregulation in apoptosis, which is known to play a part in their pathogenesis as well as induce neoplastic processes in human organism. The article discusses influence of disruption of apoptosis on liver injury and hepatic hepatocellular carcinoma formation specifically induced by HCV. Unlike other viruses, HPgV-1 infection process can favor HIV-infection course. For example, it is known that HPgV-1 alters HIV-infection state due to induction of RANTES chemokines and HPgV-1 viral E2 glycoprotein secretion.

Particular emphasis was drawn on the Fas-induced apoptosis that is a fundamental part of HIV pathogenesis and triggers massive death of CD4+ lymphocytes. Influence of HIV proteins (gp 120, Vpr, Nef) on progression of the disease was also discussed.

A thorough study of mechanisms that induce disruption of programmed cell death can lead to invention of innovative approaches of diagnosis and treatment of variety of pathologic processes including HIV-infection and viral hepatitis.

Key words: HIV infection, viral hepatitis, apoptosis.

Лавинообразная гибель CD4+лимфоцитов является основой патогенеза ВИЧ-инфекции, как инфицированных, так и свободных от вируса. Интересным является то, что не более 1% погибших Т-клеток несут в себе ВИЧ, на остальные 99% приходятся свободные от вируса CD4+ лимфоциты или так называемые «bystander cells» [1, 9, 16, 35].

Выделяют два основных механизма гибели лимфоцитов: прямые и непрямые. Первый механизм включает в себя разрушение, связанное с выходом вируса из CD 4+ лимфоцита и повреждением мембраны [1, 26]. Существующий феномен некроптозиса, также характерный для ВИЧ-инфекции, обусловлен активацией рецепторов протеинкиназы 1 и 3 (RIP-1 и RIP-3) фактором некроза опухоли- α (TNF- α), возбуждением рецептора фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) одного из «доменов смерти». Впоследствии происходит сборка некрсомы, что приводит к разрушению клетки. Данный факт доказывается тем, что при введении некростатина-1 в культуру Юркат клеток (линия лейкемических Т-лимфоцитов человека) указанного цитопатического эффекта не возникает. Более того некростатин-1 предотвращает появление ВИЧ-индуцированного синцития. Считается, что некроптозис является альтернативой апоптозу и развивается в пораженных вирусом клетках, не влияя на неинфицированные лимфоциты [25].

Непрямые пути истощения иммунной системы у людей, живущих с ВИЧ, связаны с гибелью Т-клеток путем Fas-ассоциированного апоптоза [1, 36]. Данное явление может быть связано с активацией лейкоцитов ВИЧ-инфицированными клетками, в том числе в которых отсутствует репликация вируса за счет наличия на таких клетках связанных белков вируса с рецептором клетки, например, Env/CXCR4, который при контакте с неинфицированной CD4+ клеткой приводит к ее инфицированию. В противном случае, происходит активация лимфоцита, которая при повторной активации приводит к апоптозу [15]. Циркулирующие в крови антигены ВИЧ (tat, gp 120, nef и vpr), приводящие к увеличению экспрессии факторов некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNF) или семейства TNF, также индуцируют запрограммированную гибель Т-лимфоцитов. Данный вариант гибели клеток вследствие хронической активации иммунной системы получил название индуцированной активации смерти клеток (activation-induced-cell-death – AICD) и является основой патогенеза заболевания [26].

После инфицирования человека ВИЧ в организме происходит значительное изменение гуморального гомеостаза, в том числе за счет синтеза вирусных белков. Например, вирион-ассоциированный Vpr как в совокупности с другими вирусными белками, так и самостоятельно (*in vitro*) инициирует апоптоз Т-клеток. Данный белок активирует гибель лимфоцитов через каспазы 3/7 и 9, а остановка клетки в фазе G2/M облегчает начавшийся процесс апоптоза. При этом он проходит по пути, не ассоциированному с Fas-рецепторами [5, 372]. В то же самое время, gp-120 также индуцирует запрограммированную гибель лимфоцитов, в особенности в присутствии кортизола, что было доказано путем введения смеси указанных двух веществ *in vitro* к лимфоцитам здоровых доноров. Таким образом, стресс может провоцировать более стремительное развитие СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов [23]. Другой вирусный белок Nef связывается с рецептором тирозинкиназы, расположенном на мембране CD4+ лимфоцитов, активирует их, приводя к увеличению экспрессии FasL, что делает клетки более восприимчивыми к апоптозу. Более того, в инфицированных клетках данный белок за счет связывания с ASK1 (Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 - сигнал-регулирующая апоптоз киназа-1) ингибирует про-апоптотический путь, защищая пораженные ВИЧ клетки от элиминации CD8+ Т-лимфоцитами [32, 39].

Существует два варианта Fas-ассоциированного апоптоза, которые характерны для различных типов клеток. К первой группе относят лимфоциты, где апоптоз протекает по каспазному пути, ко второй группе, в которую входят гепатоциты – по бескаспазному или митохондриальному пути. Первый вариант (каспазный) реализуется при соединении тримеров Fas-рецептора, который находится как на поверхности Т-киллеров и Fas-лиганда (FasL), также имеющего и растворимую форму, свободно циркулирующую в крови. Это приводит к активации сигнального комплекса DISC (death-induced signalling complex - сигнальный комплекс, индуцирующий смерть), включающего прокаспазу-8 (FLICE), «домен смерти» FADD (Fas-associated death domain protein - домен смерти, ассоциированный с Fas), который переводит прокаспазу-8 из неактивного состояния в активное, белок с-FLIP (cellular FLICE inhibitory proteins - клеточные белки-ингибиторы FLICE), клеточные белки-ингибиторы FLICE). Образовавшийся тетрамер каспазы-8 непосредственно катализирует переход прокаспазы-3, прокаспазы 6 и далее прокаспазы-7 в активное состояние и дальнейший протеолиз компонентов клетки, а также разрушение ДНК ДНКазой, активируемой каспазой [1, 3, 36].

Второй механизм – митохондриальный или бескаспазный, связан с недостаточной активацией DISC за счет ограниченной концентрации каспазы-8, что не приводит к образованию необходимого количества молекул активной каспазы-3. При этом, активируется проапоптотический белок Bid (семейство Bcl-2), связывающий антиапоптотические белки Bcl-2, Bcl-XL, расположенные на мембране митохондрий. Данная вязь приводит к нарушению ее целостности и выходу цитохрома С в цитозоль клетки. В дальнейшем цитохром С инициирует сборку апоптосомы, инициирующей каскад аутокаталитических реакций за счет активных каспазы-9 и последовательно каспаз 3, 6, 7, что в итоге ведет к разрушению клеток [1, 36].

Неоднозначные данные зафиксированы и относительно влияния антиретровирусных препаратов (АРВП) на маркеры апоптоза. Так, по данным итальянских, американских (США) и французских ученых, успешная высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) приводит к снижению проапоптотического влияния ВИЧ, наиболее вероятно, за счет уменьшения вирусной нагрузки, наблюдаю-

щейся у обследованных пациентов, и в определенной мере обратно коррелирует с уровнем CD4+ лимфоцитов [8, 13, 3037]. Интересным оказался факт постепенной нормализации гистологической структуры лимфатических узлов у людей, живущих с ВИЧ, получающих ВААПТ. А уровни маркеров апоптоза (проапоптотических - Fas, TRAIL, активированная каспаза 3, препятствующих апоптозу - Bcl-2, IL-7Ralpha) в тканях лимфатических узлов этих же пациентов практически нормализовались до состояния, характерного для неинфицированных лиц. [10]. Исследование, посвященное изучению экспрессии проапоптотических генов у ВИЧ-позитивных пациентов, принимающих АРВП (2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы – НИОТ, 1 ингибитор протеазы – ИП или 2 НИОТ плюс один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы – ННИОТ), показало снижение их экспрессии (генов FAS, FAS-L, FAF-1, FADD, CASPASE-8, DR3, TRAIL, TNFR-1, TRADD и BAX), а также одновременное повышение активности антиапоптотических генов BCL-2, BCL-XL и MCL-1 [7].

Однако существуют публикации о неблагоприятном побочном эффекте зидовудина (3'-azido-2',3'-deoxythymidine; AZT), который заключается в увеличении экспрессии маркеров Fas-индуцированного апоптоза в различных тканях организма человека. Например, учеными обсуждалась более высокая вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений кардиогенного генеза (кардиомиопатия, дилатация сердца) при ВИЧ-инфекции во время приема зидовудина. Причем данное осложнение имело дозозависимый эффект [27]. Несмотря на значительное снижение вирусной нагрузки при применении AZT, отсутствует его влияние на количество лимфоцитов CD4+ и CD8+, подвергающихся апоптозу с наличием Fas- и ICE-рецепторов (ICE протеиназа или каспаза-1 – белки, участвующие в воспалительных процессах, в том числе, сопутствующих Fas-индуцированному апоптозу). В то же самое время, одновременный прием препаратов группы ИП обладает протективным эффектом, снижая гибель активированных лимфоцитов (AICD) за счет уменьшения гиперполяризации мембран митохондрий клеток, что возвращает данные клетки в неактивированное состояние. Примечательным оказался факт снижения гибели клеток после воздействия ИП не только за счет активации Fas-зависимого апоптоза, но и, например, после воздействия радиации [19, 2137].

Влияет на снижение AICD и токоферол (от 25 до 65%) – он снижает транскрипцию факторов NF-карпа В и AP-1, за счет чего блокируется экспрессия CD95L, предотвращая гибель Т-лимфоцитов. Данный эффект становится значительным через 12 часов после приема 25 µM витамина Е, причем он не зависел от пола, возраста, стадии ВИЧ-инфекции, уровня вирусной нагрузки или применяемой терапии. Более того, эффект от приема токоферола оказался более высоким по сравнению с CD95Fc (специфическим ингибитором CD95L), в связи с чем авторы пришли к выводу о том, что витамин влияет и на механизмы, провоцирующие апоптоз, не связанный с Fas-системой [17].

На различных стадиях ВИЧ-инфекции уровни маркеров Fas-ассоциированного апоптоза неодинаковы [35]. На начальных стадиях инфекции происходит увеличение уровня sFasL, достигая максимума к 3 стадии, когда содержание CD4+ лимфоцитов снижается. Данное наблюдение соответствует увеличению гибели неинфицированных лимфоцитов вследствие AICD посредством Fas-опосредованного механизма апоптоза. На стадии СПИДа происходит снижение концентрации sFasL в крови [2, 26].

Уровень sFas – растворимой формы рецептора Fas прогрессивно увеличивается соответственно стадии инфекции, достигая максимума в стадии СПИДа. Такие изменения связаны с прогрессивным увеличением активации Fas-FasL на начальных стадиях инфекции и при дальнейшем прогрессировании заболевания, истощением CD4+ лимфоцитов. Нарастание концентрации sFas в крови можно охарактеризовать как компенсаторный ответ на прогрессивное снижение количества CD4+ клеток [2, 4, 38]. Сывороточный sFas связывает sFasL в крови и препятствует дальнейшей гибели лейкоцитов [34]. Этот же процесс по одной из версий является причиной иммунного ускользания при онкологических заболеваниях, например, в случае развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [14].

Данная теория иммунного ускользания при онкологических заболеваниях, в частности, при развитии ГЦК поддерживается не всеми учеными. Сторонники данной гипотезы утверждают, что гиперэкспрессия FasL на поверхности опухолевых клеток может привести к гибели лимфоцитов при попытке ее разрушения посредством Fas-ассоциированного апоптоза. Так, FasL, расположенный на опухолевой клетке, вступает во взаимодействие с рецептором лимфоцита, после чего в клетке иммунной системы, как предполагает ряд авторов, запускается либо процесс апоптоза и она умирает, либо выживает, но не провоцирует разрушение измененных гепатоцитов [14, 2424]. Необходимо отметить, что многие ученые подвергают сомнению данную теорию. Несмотря на ведущиеся споры о возможности уничтожения опухолью иммунокомпетентных клеток, дисрегуляция маркеров Fas-системы апоптоза при развитии злокачественного процесса доказана различными авторами [29, 37].

Система Fas/FasL является универсальным механизмом, запускающим апоптоз при многих патологических процессах. Помимо ВИЧ-инфекции она является патогенетическим звеном парентеральных вирусных гепатитов, фиброзе печени и ГЦК различной этиологии [2, 14].

Известно, что уровень FasL в сыворотке крови повышается при прогрессировании цирроза в ГЦК. Более того, у пациентов с диагнозом вирусный гепатит С (ГС) и развившимся циррозом печени концентрация FasL, по данным Египетских ученых, сопоставима таковой при ГЦК. Уровень Fas в сыворотке крови у лиц с хроническим гепатитом С (ХГС) без существенных морфологических изменений в тканях печени оказался выше, чем в контрольной группе [14, 28]. Выявленная особенность указывает

на нарушение нормального соотношения маркеров Fas-опосредованного апоптоза, спровоцированного вирусом гепатита С (HCV). Указанная дисрегуляция может привести к нарушению правильной работы иммунной системы и более высокой вероятности развития неоплазий различной этиологии, в частности, ГЦК у инфицированных HCV граждан.

Более выраженные изменения гуморального статуса относительно маркеров апоптоза выявляются у пациентов с ВИЧ-HCV ко-инфекцией. В одной из работ подчеркивается значимость данного варианта сочетанного инфицирования в увеличении концентрации иницирующей каспазы-8 (входит в каскад Fas-зависимого пути апоптоза), которая оказалась статистически значимо большей по сравнению с HCV моно-инфицированными пациентами и сопровождалась, соответственно, повышенными уровнями апоптоза CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Более того, помимо влияния на иммунную систему данный вариант сочетанного инфицирования вызывает необратимый апоптоз гепатоцитов за счет увеличения экспрессии рецепторов Fas на мембранах, а наименьшее количество CD4+ лимфоцитов (<200 клеток /мл) ассоциировалось с экспрессией Fas и апоптозом гепатоцитов. [11, 18]. Молекулярные механизмы гибели клеток печени довольно подробно описываются в других работах, где ученые доказали, что белок E2 HCV и gp 120 ВИЧ приводят к активации экспрессии FasL, активации каспаз 2, 7 и, как следствие, каспазы 3 в культуре клеток ГЦК (HepG2) с последующим формированием DISC. Более того, данные вирусные белки провоцируют увеличение синтеза проапоптотической молекулы Bid, которая вызывала как активацию инициаторной каспазы 8 для Fas-ассоциированного пути апоптоза, так и транспортировку Bid непосредственно в митохондрию, что запускало внутренний (митохондриальный) путь апоптоза [619, 22].

В случае инфицирования людей, живущих с ВИЧ, вирусом гепатита В (HBV) также происходят значительные нарушения в системе Fas-ассоциированного апоптоза, заключающиеся в увеличении концентрации сывороточных sFas, TNF- α и sPDL1, а также провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и IL-12p70. Данный профиль можно ассоциировать с повышенной вероятностью развития опухолевого процесса за счет гиперэкспрессии sPDL1. Связывание указанного растворимого фактора с мембранным рецептором PD1 предотвращает активацию лимфоцитов и формирование иммунного ответа на антиген, например, раковых клеток. TGF- β 1 – мощнейший индуктор фиброза одновременно снижает ответ по пути Th1 и облегчает формирование ГЦК. В свою очередь повышенный уровень sFas, как уже обсуждалось выше, также ассоциируется с увеличенным риском развития неопластических процессов в организме человека [33].

Однако не все варианты ко-инфицирования людей, живущих с ВИЧ, являются неблагоприятными. Ряд исследований свидетельствует о положительных эффектах, возникающих при инфицировании таких пациентов человеческим пегивирусом 1 типа (Human pegivirus -1 – HPgV). Так, у ВИЧ-HPgV-1 ко-инфицированных пациентов, не получающих ВААРТ, количество рецепторов Fas на мембране периферических Т-лимфоцитов оказалось статистически значимо ниже по сравнению с ВИЧ-позитивными лицами группы контроля, как и уровень активации клеток, приводящий к AICD [20]. При этом, положительные эффекты данного вируса не ограничиваются лишь влиянием на систему апоптоза. Данный вирус конкурентно блокирует рецепторы (CCR5), изменяет цитокиновый гомеостаз в организме, приводя к увеличению синтеза RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted - экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации хемокин), который также связывается с CCR5 рецепторами. Помимо прочего снижается и синтез рецепторов CCR5, что снижает возможность проникновения вируса в целевые клетки [31].

В заключении следует отметить, что механизмы, лежащие в основе патогенеза ВИЧ-инфекции, тесно связаны с апоптозом неинфицированных лимфоцитов, что приводит к прогрессированию заболевания и возникновению клинической симптоматики. Данное явление может привести к созданию нового подхода к терапии, которая, если и не приведет к элиминации инфекции, то поможет контролировать её течение.

Литература

1. Бобкова МР. «Иммунитет и ВИЧ-инфекция». - М.: Олимпия Пресс, 2006. - 240 с.
2. Жаворонок СВ, Москалева НВ, Тумаш ОЛ, Барышников АЮ. Перспективы клинико-лабораторного использования растворимой формы антигена CD95 // Наука и инновации. – 2014. – № 3, Vol. 133. - Р. 67-72.
3. Лаврик И, Краммер П. Решение «жизнь-или-смерть» в системе CD95: основные про- и антиапоптотные модуляторы // ACTA NATURAE. – 2009. –№ 1. - Р.80-83
4. Москалева НВ. Растворимая форма Fas/Апо-1-антигена в периферической крови при ВИЧ-инфекции / Н. В. Москалева, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш // Актуальные вопросы инфекционной патологии: 6-й съезд инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г. - Витебск: ВГМУ, 2014. - С. 129-130.
5. Arokium H, Kamata M, Chen I. Virion-associated Vpr of human immunodeficiency virus type 1 triggers activation of apoptotic events and enhances Fas-induced apoptosis in human T cells // J Virol. – 2009. – № 83. Vol. 21. – Р. 11283-11297. doi: 10.1128/JVI.00756-09;

6. Balasubramanian A, Koziel M, Groopman JE, Ganju RK. Molecular mechanism of hepatic injury in coinfection with hepatitis C virus and HIV // *Clin Infect Dis. Suppl* 1– 2005. – № 41. – P. 32–S37. doi:10.1086/429493
7. Balestrieri E, Grelli S, Matteucci C, et al. Apoptosis-associated gene expression in HIV-infected patients in response to successful antiretroviral therapy // *J Med Virol.* – 2007. – № 79, Vol. 2. – P. 111-117. doi: 10.1002/jmv.20768.
8. Chavan SJ, Tamma SL, Kaplan M, et al. Reduction in T cell apoptosis in patients with HIV disease following antiretroviral therapy // *Clin Immunol.* – 1999. – № 93, Vol. 1. – P. 24-33. doi: 10.1006/clim.1999.4770.
9. Dockrell DH, Badley AD, Algeciras-Schimmich A, et al. Activation-induced CD4+ T cell death in HIV-positive individuals correlates with Fas susceptibility, CD4+ T cell count, and HIV plasma viral copy number // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 1999. – № 15, Vol 17. – p. 1509-1518. doi: 10.1089/088922299309793.
10. Ehrhard S, Wernli M, Kaufmann G, et al. Effect of antiretroviral therapy on apoptosis markers and morphology in peripheral lymph nodes of HIV-infected individuals // *Infection.* – 2008. – №36, Vol. 2. – P. 120-129. doi: 10.1007/s15010-008-7368-9.
11. Feuth T, Van Baarle D, Hoepelman AI, et al. Activation of extrinsic apoptosis pathway in HCV monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients, irrespective of liver disease severity // *Apoptosis.* – 2014. – № 19, Vol. 7. – P. 1128–1135. doi:10.1007/s10495-014-0992-1
12. Fukumori T, Akari H, Yoshida A, et al. Regulation of cell cycle and apoptosis by human immunodeficiency virus type 1 Vpr // *Microbes Infect.* – 2000. – № 2, Vol 9. – P. 1011-1017. doi: 10.1016/s1286-4579(00)01255-7.
13. Grelli S, Campagna S, Lichtner M, et al. Spontaneous and anti-Fas-induced apoptosis in lymphocytes from HIV-infected patients undergoing highly active anti-retroviral therapy // *AIDS.* – 2000. – № 14, Vol. 8. – P. 939-949. doi: 10.1097/00002030-200005260-00005.
14. Hammam O, Mahmoud O, Zahran M et al. The Role of Fas/Fas Ligand System in the Pathogenesis of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma // *Hepatitis Monthly.* – 2012. – № 12, Vol. 11: e6132. doi:10.5812/hepatmon.6132
15. Holm GH, Gabuzda D. Distinct mechanisms of CD4+ and CD8+ T-cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 virions // *J Virol.* – 2005. – № 79, Vol, 10. – P. 6299-6311. doi: 10.1128/JVI.79.10.6299-6311.2005.
16. Ikomey GM, Okomo-Assoumou MC, Atashili J, et al. Plasma concentrations of soluble Fas receptors (Fas) and Fas ligands (FasL) in relation to CD4+ cell counts in HIV-1 positive and negative patients in Yaounde, Cameroon // *BMC Res Notes.* – 2012. – №5. – P. 322. doi: 10.1186/1756-0500-5-322.
17. Li-Weber M, Weigand MA, Giaisi M, et al. Vitamin E inhibits CD95 ligand expression and protects T cells from activation-induced cell death // *J Clin Invest.* 2002. – № 110, Vol. 5. – P. 681-690. doi: 10.1172/JCI15073.
18. Macias J, Japón MA, Sáez C, et al. Increased hepatocyte Fas expression and apoptosis in HIV and hepatitis C virus coinfection // *J Infect Dis.* – 2005. – № 192, Vol 9. – P. 1566-1576. doi: 10.1086/491736.
19. Matarrese P, Gambardella L, Cassone A, et al. Mitochondrial membrane hyperpolarization hijacks activated T lymphocytes toward the apoptotic-prone phenotype: homeostatic mechanisms of HIV protease inhibitors // *J Immunol.* - 2003. – № 170, Vol. 12. – P. 6006-6015. doi: 10.4049/jimmunol.170.12.6006.
20. Moenkemeyer M, Schmidt RE, Wedemeyer H, et al. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients // *J Med Virol.* – 2008. – № 80, Vol. 11. – P. 1933–1940. doi:10.1002/jmv.21305
21. Moretti S, Alesse E, Marcellini S, et al. Combined antiviral therapy reduces HIV-1 plasma load and improves CD4 counts but does not interfere with ongoing lymphocyte apoptosis // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 1999. – № 21, Vol. 4. – P. 645-665. doi: 10.3109/08923979909007132.
22. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism // *J Infect Dis.* – 2003. – № 188, Vol. 8. – P. 1192–1204. doi:10.1086/378643
23. Nair MPN, Mahajan S, Hou J, et al. The stress hormone, cortisol, synergizes with HIV-1 gp-120 to induce apoptosis of normal human peripheral blood mononuclear cells // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2000. – № 46, Vol. 7. – P. 1227-1238.
24. O'Connell J, Houston A, Bennett MW, et al. Immune privilege or inflammation Insights into the Fas ligand enigma // *Nat. Med.* – 2001. – № 7. – P. 271–274.
25. Pan T, Wu S, He X, et al. Necroptosis takes place in human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1)-infected CD4+ T lymphocytes // *PLoS One.* – 2014. – № 9, Vol. 4: e93944. doi: 10.1371/journal.pone.0093944.
26. Poonia B., Pauza CD, Salvato MS. Role of the Fas/FasL pathway in HIV or SIV disease // *Retrovirology.* – 2009. – № 6. – P. 91. doi:10.1186/1742-4690-6-91.
27. Purevjav E, Nelson DP, Varela JJ, et al. Myocardial Fas ligand expression increases susceptibility to AZT-induced cardiomyopathy // *Cardiovasc Toxicol.* – 2007. – № 7, Vol. 4. – P. 255-263. doi: 10.1007/s12012-007-9004-9.

28. Raghuraman S, Abraham P, Daniel HD, et al. Characterization of soluble FAS, FAS ligand and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic HCV infection // J Clin Virol. – 2005. – № 34, Vol 1. – P. 63–70. doi:10.1016/j.jcv.2005.01.009
29. Restifo NP. Countering the 'counterattack' hypothesis // Nat. Med. – 2001. – № 7, Vol 3. – P. 259 doi: 10.1038/85357.
30. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al; Groupe d'Etudes Niçois Polyvalent en Infectiologie. Early CD4(+) T cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation // J Infect Dis. – 2002. – № 185, Vol. 4. – P. 463-470. doi: 10.1086/338573.
31. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Rockstroh JK. Role of GB virus C in modulating HIV disease // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2012. – № 10, Vol. 5. – P. 563–572. doi:10.1586/eri.12.37
32. Sevilya Z, Chorin E, Gal-Garber O, et al. Killing of Latently HIV-Infected CD4 T Cells by Autologous CD8 T Cells Is Modulated by Nef // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P.2068. doi: 10.3389/fimmu.2018.02068. PMID: 30254642;
33. Shata MTM, Abdel-Hameed EA, Rouster SD, et al. HBV and HIV/HBV Infected Patients Have Distinct Immune Exhaustion and Apoptotic Serum Biomarker Profiles. Version 2 // Pathog Immun. – 2019. – № 4, Vol. 1. – P. 39-65. doi: 10.20411/pai.v4i1.267.
34. Sieg S, Smith D, Yildirim Z, Kaplan D. Fas ligand deficiency in HIV disease // Proc Natl Acad Sci USA. – 1997. – № 94, Vol. 11. – P. 5860-5865. doi: 10.1073/pnas.94.11.5860.
35. Silvestris F, Cafforio P, Frassanito MA, et al. Overexpression of Fas antigen on T cells in advanced HIV-1 infection: differential ligation constantly induces apoptosis // AIDS. – 1996.– №10, Vol. 2. – P. 131-141. doi: 10.1097/00002030-199602000-00002.
36. Strasser A., Jost P.J., Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system // Immunity. j.immuni. – 2009. – № 30, Vol. 2. – P. 180-192. doi:10.1016/ 2009.01.001.
37. Wang XZ, Chen XC, Chen YX. Overexpression of HBxAg in hepatocellular carcinoma and its relationship with Fas/FasL system // World J. Gastroenterol. 2003. – № 9, Vol. 12. – P. 2671–2675. doi: 10.3748/wjg.v9.i12.2671.
38. Wu NP, Li D, Bader A, et al. Effect of HIV-1 infection on apoptosis of CD4+ T lymphocytes mediated by Fas // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2003. – № 32, Vol 2. – P. 90-93.
39. Xu XN, Laffert B, Screaton GR, et al. Induction of Fas ligand expression by HIV involves the interaction of Nef with the T cell receptor zeta chain // J Exp Med. 1999. – № 189, Vol. 9. – P.1489-1496. doi: 10.1084/jem.189.9.1489.

Сведения об ответственном авторе:

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

УДК: 616.34-036.11:616.993-02-036.22-07(048)

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ КРИПТОСПОРИДИОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.А. Бебенина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко, С.И. Гаер

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

*Высокая доля острых кишечных инфекций неустановленной этиологии в общей структуре ОКИ связана в первую очередь с их недостаточной диагностической расшифровкой. Это создает определенные трудности в изучении эпидемического процесса отдельных нозологических форм. В настоящее время недостаточно изучена роль в структуре ОКИ возбудителей протозоозов, в частности, простейших рода *Cryptosporidium*. Проведен анализ современного состояния проблемы криптоспоридиоза. Систематизированы имеющиеся данные об этиологии и эпидемиологии возбудителя. Дана сравнительная характеристика методов лабораторных исследований биологических субстратов человека на наличие ооцист криптоспоридий с целью оптимизации комплекса профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости населения криптоспоридиозом.*

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, криптоспоридиоз, лабораторная диагностика, этиология, эпидемиология

GENERAL ISSUES OF CRYPTOSPORIDIOSIS ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY (LITERATURE REVIEW)

L.A. BEBENINA, A.G. DRAGOMERETSKAYA, O.E. TROTSSENKO, S.I. GAER

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

*A high percent of acute intestinal infections (AII) of unknown origin in the general structure of AII is associated with incomplete disease diagnosis, which raises particular difficulties in evaluation of epidemic process of selected nosological entities. At present the role of protozoa in the structure of AII, in particular of genus *Cryptosporidium* is understudied. An analysis of current state of the cryptosporidiosis issue was performed. The obtained data concerning etiology and epidemiology of the disease were systemized. A comparative characteristic of laboratory diagnosis of human biological material aimed on detection of cryptosporidium oocysts was performed in order to optimize the complex of preventive measures designed to lower the cryptosporidiosis incidence levels in population.*

Key words: acute gastrointestinal infections, cryptosporidiosis, laboratory diagnosis, etiology, epidemiology

Острые кишечные инфекции (ОКИ) – группа острых инфекционных заболеваний человека, вызываемых различными инфекционными агентами (вирусы, бактерии, простейшие) [19]. Кишечные инфекции в настоящее время считаются одними из самых распространенных заболеваний в мире. В течение многих лет показатели заболеваемости ОКИ характеризуются устойчивой тенденцией к росту как в мире в целом, так и в Российской Федерации (РФ).

В структуре заболеваемости кишечными инфекциями более половины всех зарегистрированных случаев заболеваний в нашей стране приходится на ОКИ неустановленной этиологии. Интенсивность эпидемического процесса данного заболевания на разных территориях РФ существенно отличается. Так, наиболее высокие показатели ОКИ не установленной этиологии отмечены в г. Москве, Республике Ингушетия, Карачаево-Черкесской и Чеченской республиках, Ставропольском крае, Рязанской, Владимирской, Калужской, Смоленской, Псковской, Кировской, Самарской областях, Ненецком автономном округе. В Хабаровском крае в 2017 году на кишечные инфекции неустановленной этиологии приходилось 80,55% всех зарегистрированных случаев ОКИ [17]. Высокая доля острых кишечных инфекций без выявленного возбудителя в общей структуре ОКИ связана в первую очередь с недостаточным количеством диагностических мероприятий, проводимых в медицинских организациях, что препятствует проведению комплекса адекватных мер по их лечению и профилактике, а также создает

определенные трудности в изучении эпидемического процесса отдельных нозологических форм. Одним из вероятных возбудителей ОКИ неясной этиологии являются простейшие рода *Cryptosporidium* [20].

Этиология и эпидемиология

В настоящее время криптоспоридиоз – актуальная проблема здравоохранения во всем мире. Криптоспоридии являются одной из существенных этиологических причин диареи путешественников [50]. Криптоспоридиоз внесен в число СПИД-маркерных заболеваний, а возбудители данного заболевания включены в группу агентов биотерроризма [35].

Впервые криптоспоридии были обнаружены в 1907 году Е. Tyzzer в слизистой оболочке желудка у лабораторной мыши без признаков патологии желудочно-кишечного тракта [3, 52]. Более 50 лет возбудитель считался абсолютно безвредным, однако в 1955 году криптоспоридии были выделены при фатальном гастроэнтерите у домашних птиц [49]. Начиная с 1970 года криптоспоридии обнаруживались в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и/или дыхательных путях большинства млекопитающих, птиц, рыб и рептилий.

Долгое время считалось, что заболеванию подвержены лишь животные, однако в 1976 году были описаны два случая криптоспоридиоза у людей, один из которых протекал в форме энтероколита у ребенка, другой – в виде обильной водной диареи у взрослого. К 1980 году в литературе было суммировано 7 случаев криптоспоридиоза, возникших в основном на фоне иммунодепрессии, что позволило авторам сделать предположение об оппортунистической природе данного заболевания у лиц с нарушениями иммунной защиты. К концу 1984 года было установлено, что криптоспоридиоз в тяжелой форме часто (83% от всех опубликованных случаев) проявляется у лиц с иммунодефицитом и представляет реальную угрозу для жизни ВИЧ-инфицированных, в 55% случаев вызывая летальные исходы [38].

В большинстве (80%) случаев заболеваемость криптоспоридиозом проявляет себя спорадически [3, 14, 22], но отмечаются и крупные эпидемические вспышки [4, 24, 26].

Криптоспоридиоз – зоонозная протозойная болезнь, характеризующаяся преимущественным поражением пищеварительного тракта с обезвоживанием организма [39]. Возбудители криптоспоридиоза – кокцидии рода *Cryptosporidium* – облигатные паразиты, инфицирующие микроворсинки слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дыхательных путей.

Криптоспоридиоз зарегистрирован в разных климатических зонах на всех обитаемых континентах [13]. Известно, что наиболее высокая заболеваемость отмечается в странах с жарким климатом и низкой санитарной культурой, где на долю криптоспоридиоза приходится до 22% всех случаев диареи. В то же время этот показатель в Европе и Северной Америке составляет в среднем 2-4% [18].

Результаты ранее опубликованных серологических исследований, проведенных в разных странах, подтверждают, что криптоспоридиоз встречается значительно чаще, чем диагностируется. При скрининговом исследовании сывороток крови доноров Австралии антитела к антигенам криптоспоридий обнаруживались в 86% случаев, у жителей Венесуэлы, Бразилии, Перу и сельских районов Китая – в 64%, Великобритании и США – в 25-35% [53].

Широкое распространение криптоспоридиоза может быть связано с большим количеством природных резервуаров инфекции, низкой инфицирующей дозой и высокой резистентностью возбудителя к дезинфектантам и противопаразитарным препаратам [15].

По многочисленным сообщениям, криптоспоридии обладают широким кругом хозяев [5, 6, 32]. Основными источниками возбудителя выступают различные виды домашних и диких животных. При изучении природных очагов криптоспоридиоза учеными был сделан вывод, что экстенсивные показатели обсемененности проб разных видов животных не одинаковы. Ооцисты криптоспоридий были обнаружены у всех исследуемых видов диких животных, однако количество положительных проб варьировало в зависимости от вида. Это связано с особенностями питания и способом добывания пищи, т. е. контактом животного с обсемененным объектом окружающей среды [15]. В сообщениях ряда авторов имеются сведения о пораженности криптоспоридиями домашних и сельскохозяйственных животных, которые в свою очередь являются источником инвазии для человека [9, 48]. Так, в литературе встречается информация о широком распространении криптоспоридиоза среди телят в Иране, Аргентине, Пакистане, Китае и Турции [33, 44, 46, 48, 51].

В 80-х годах прошлого столетия было установлено, что криптоспоридии, паразитирующие у разных видов животных, морфологически и антигенно не различимы. В настоящее время род *Cryptosporidium* официально включает 6 видов: *C. nasorum*, инфицирующая рыб; *C. serpenti*, инфицирующая рептилий; *C. baileyi* и *C. meleagridis*, инфицирующие птиц; *C. muris* и *C. parvum*, инфицирующие млекопитающих [7]. Однако современные исследования, основанные на результатах молекулярно-генетических исследований (ПЦР и ДНК-секвенирования), подтверждают наличие как минимум двух типов *C. parvum*: генотипа I (человеческого типа), характерного только для человека и некоторых приматов, и генотипа II (коровьего типа), инфицирующего крупный рогатый скот и человека [37, 43, 45].

Ооцисты криптоспоридий устойчивы во внешней среде, сохраняя инвазионную активность до 18 месяцев при температуре 4°C и до 1 недели при минус 10°C, однако при нагревании (72°C) погибают в течение 1 мин. [13, 23, 34].

Механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Заражение происходит при непосредственном контакте с инфицированным человеком или животным, а также с объектами окружающей среды, контаминированными криптоспоридиями. В редких случаях заражение возможно аэрогенным и половым путями [36]. Некоторые авторы указывают на возможность и трансмиссивного механизма передачи в распространении криптоспоридиоза ввиду того, что кокцидии являются ближайшими родственниками малярийных паразитов рода *Plasmodium* [6, 21].

Водный путь распространения криптоспоридиоза, впервые описанный в 1983 году, на данный момент считается значимым путем передачи возбудителя [42]. При использовании большинства современных технологий не удается добиться очистки воды от криптоспоридий, что связано как с малыми размерами ооцист, позволяющими им проходить через многие фильтры, так и с уникальной устойчивостью ооцист к дезинфектантам, особенно к хлорированию [16].

При изучении водных вспышек криптоспоридиоза ооцисты были выделены из водопроводной и речной воды, из сточных вод на полях орошения, воды из колодцев, куда попадала дождевая вода, а также из льда, полученного с поверхности открытых водоисточников [42].

Эпидемиологическая ситуация по криптоспоридиозу в РФ

В России исследования по проблеме заболеваемости криптоспоридиозом весьма немногочисленны [22, 28]. Следует отметить, что практически все случаи заболевания криптоспоридиозом у россиян были вызваны *C. parvum*, однако у части больных СПИДом были выделены и *C. baileyi* [10].

Согласно данным официальной статистики, на территории РФ в структуре протозоозов на долю криптоспоридиоза приходится менее 1%. Учитывая достаточно широкий спектр клинических проявлений криптоспоридиоза и зависимость интенсивности их проявлений от иммунологического статуса пациента, можно предположить более широкое распространение возбудителя среди населения.

Результаты крупномасштабного исследования М.В. Лавдовской с соавт. (1994) показали, что средняя инфицированность населения Европейской части РФ составила 3,34% [10].

Комплексные исследования, проведенные специалистами ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (Москва), позволили выявить наличие ооцист криптоспоридий у 29,2% детей, поступивших в стационар с признаками ОКИ, причем наиболее часто выделяли возбудителя больные ОКИ неустановленной этиологии и ротавирусной инфекцией [11].

Целевое обследование населения проводили и в северных регионах России, где официально регистрируют лишь единичные случаи инвазии. Так, в результате обследования детского населения Алеутского и Олюторского районов Камчатской области, проводимого Т.А. Семеновым и Д.Б. Гончаровым (2012), ооцисты криптоспоридий были выявлены у 17,6% и 25,3% детей соответственно. У большинства обследованных в анамнезе были установлены нарушения желудочно-кишечной функции [25]. По сообщению В.С. Шулежко с соавт. (2010), при проведении исследований в г. Кривой рог (Украина) пораженность детей составила 19,9%, а взрослых – 20,7% [31].

Особый интерес представляет исследование Л.В. Феклисовой (2017), в ходе которого были обследованы несколько групп детей с измененной иммунной защитой, возникшей вследствие разных причин. Интересно, что наиболее высокие показатели пораженности ооцистами криптоспоридий были отмечены в группе у повторно болеющих острыми респираторными заболеваниями детей без клинических проявлений криптоспоридиоза (17,9%), тогда как у больных ОКИ ооцисты криптоспоридий были обнаружены в 11,7% случаев [27]. Результаты данного исследования подтвердили возможность бессимптомного течения заболевания, указывающего на необходимость расширения контингента лиц, подлежащих обследованию на криптоспоридиоз.

В целом, невысокая частота официальной регистрации заболеваемости криптоспоридиозом, вероятно, связана с отсутствием настороженности медицинских работников и несовершенством диагностических техник. При значительной доле больных с острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии диагностика протозоозов в клинико-диагностических лабораториях медицинских организаций производится крайне редко.

Сравнительная характеристика методов лабораторных исследований

В настоящее время лабораторная диагностика криптоспоридиоза осуществляется иммунологическими, серологическими, молекулярно-генетическими и микроскопическими методами.

Наиболее распространенный метод диагностики криптоспоридиоза – выявление ооцист при микроскопическом исследовании окрашенного препарата фекалий. В связи с особенностями строения ооцист, наиболее часто используемые обычные методы окраски в большинстве случаев либо очень слабо окрашивают криптоспоридии, либо окрашивают таким образом, что их невозможно дифференцировать от дрожжеподобных грибов. В связи с этим, для визуализации криптоспоридий оптимальными считают модификации методов окрашивания кислотоустойчивых организмов [18] согласно МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Наиболее оптимальным методом дифференциации ооцист криптоспоридий является модифицированный метод окрашивания по Цилю-Нильсену. Данный приём является методом специфической окраски ооцист кокцидий: криптоспоридий и изоспор [2].

На сегодняшний день опубликовано много научных работ, посвящённых диагностике криптоспориоза в ветеринарной практике. Так, в Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана проведено исследование, в результате которого метод окрашивания по Кестеру был признан наиболее эффективным приемом окраски криптоспоридий в мазках фекалий [8]. Данный метод позволил исследователям различить внутреннее содержимое ооцист – спорозоитов. Напротив, при использовании метода Романовского-Гимзе ооцисты и вся микрофлора окрашивалась в синий цвет, что значительно затрудняло диагностику инвазии, а при применении негативного окрашивания с нигрозином внутреннее содержимое ооцист было практически не различимо.

Выявленная закономерность подтверждена и учеными из города Львова (Украина) [12]. Авторы продемонстрировали данные, полученные при сравнительной оценке трех копроскопических методов лабораторной диагностики криптоспориоза крупного рогатого скота, отметив наибольшую эффективность метода окраски мазков по Кестеру. Среднее количество ооцист криптоспоридий, выявленных данным методом, было в 1,9 раз выше, чем по методу Гимза, и в 1,4 раза – чем по методу Циля-Нильсена.

Вышеуказанные исследования, особенно с учетом низкой выявляемости криптоспоридий при расшифровке ОКИ неустановленной этиологии, обуславливают необходимость расширения перечня допустимых методов при диагностике криптоспориоза у людей в лабораториях практического здравоохранения.

Острый криптоспориоз у пациентов без иммунодефицита клинически проявляется в виде ОКИ и сопровождается высокой концентрацией ооцист в фекалиях, что позволяет эффективно использовать прямую микроскопию образца фекалий в качестве метода диагностики. Однако, при легком течении заболевания либо при хронической форме криптоспориоза, как правило, отмечается низкая концентрация ооцист в кале. В таких случаях целесообразно использование методов флотации (в растворах сахарозы по Sheaher, сульфата цинка, насыщенном растворе хлорида натрия) и методов концентрации (формалин-этилацетатный и эфирформалиновый). Согласно данным ряда авторов, использование приемов обогащения позволяет почти в два раза увеличить число положительных находок при обследовании на криптоспориоз [3, 29, 30].

Из иммунологических методов диагностики криптоспориоза предложены: метод флуоресцирующих антител (МФА), отличающийся высокой чувствительностью и специфичностью, реакция латекс-агглютинации (РЛА), иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунохемилюминесцентный анализ (ИХА) [29, 41, 47]. Согласно МУК 4.2.3533-18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней», иммунологические методы диагностики криптоспориоза относятся к косвенным методам и выявляют не сами паразиты, а их растворимые антигены. Данные методы являются дополняющими к комплексу паразитологических, клинических и лабораторно-инструментальных методов диагностики, широко используются для скрининговых исследований как вспомогательный метод для постановки диагноза. Эффективность данных методов зависит от стадии инвазии, состояния иммунной системы инвазированного человека, а также от характеристик диагностического набора. Следует отметить, что использование данных методов лабораторной диагностики криптоспориоза в практическом здравоохранении крайне ограничено и применяется в основном при проведении эпидемиологических исследований.

Оценка эффективности различных неинвазивных методов определения криптоспориоза у больных проведена и в ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Т.Н. Габричевского Роспотребнадзора [12]. В своем исследовании авторы сравнили разные методы диагностики криптоспориоза, в результате чего удалось выявить наибольшую информативность классического метода модифицированной окраски мазков по Цилю-Нильсену. При этом криптоспориоз был диагностирован комплексными исследованиями в 22,65% случаев, из них с использованием микроскопии фекалий – в 17,52%, ИХА – в 10,68% и ИФА – в 7,69%. Совпадение положительных результатов при использовании одновременно трех методов отмечено в 29,64%, одновременно двух методов – в 41,5% случаях. Анализ результатов данного исследования показал целесообразность применения комплексного методического подхода к диагностике криптоспориоза, включавшего использование иммунохроматографического теста для экспресс-диагностики криптоспориоза в скрининговых исследованиях.

Многие авторы считают весьма перспективным использование молекулярных методов исследования, в частности полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноблоттинга (ИБ). Обнаружение ДНК криптоспоридий методом ПЦР в сравнении с микроскопическим исследованием обладает более высокой чувствительностью. Применение ПЦР-исследования для обнаружения ДНК возбудителя или микроскопии в комбинации с предварительным обогащением образцов считаются более предпочтительными у пациентов с ВИЧ-инфекцией, течение криптоспориоза у которых носит затяжной характер и может сопровождаться низким содержанием ооцист криптоспоридий в фекалиях [40, 54].

В последнее время для обнаружения криптоспоридий в пробах кала все чаще применяют метод иммунофлуоресцентного мечения. М.М. Аслановой (2015) произведен сравнительный анализ этого метода и метода окрашенных мазков на криптоспориоз по Цилю-Нильсену и Романовскому-Гимзе.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о достаточной диагностической эффективности метода и позволяют рекомендовать его применение при клинико-лабораторной диагностике криптоспориоза [1].

Учитывая широкое распространение возбудителя криптоспориоза в окружающей среде, а также доминирующую позицию ОКИ неустановленной этиологии в структуре прочих кишечных инфекций, необходимо оптимизировать комплекс диагностических мероприятий. Своевременное обследование больных ОКИ неустановленной этиологии, включающее в себя специальные методы исследования биологического материала на наличие патогенных простейших кишечника, позволят проводить более эффективный комплекс терапевтических и противоэпидемических мероприятий.

Литература

1. Асланова М.М. Сравнительный анализ методов лабораторной диагностики криптоспориоза // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 7. – С. 49-52.
2. Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней: Санитарные правила: СП 1.3.2322-08. – 2008. – введ. 2008-01-28. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2008. – 107 с.
3. Бейер Т.В., Пашкин П.И., Рахманова А.Г. и др. Диагностика, клиника и профилактика криптоспориоза: Метод. рекомендации. – Ленинград, 1987.
4. Бейер Т.В., Антыкова Л.П., Гербина Г.И. и др. Обнаружение криптоспориоза человека в Ленинграде // Мед. паразитол. – 1990. – № 2. – С. 45-48.
5. Бейер Т. В. Новое в изучении возбудителя криптоспориоза (*Cryptosporidium*, *Sporozoa*, *Apicomplexa*) // Вестник ветеринарии. – 1998. – №1. – С. 48-52.
6. Бейер Т.В. Клетка в клетке, или “Бомба” замедленного действия // Природа. – 2000. – №7. – С. 13-19.
7. Дехнич А.В. Клинические и микробиологические аспекты криптоспориоза // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 51-57.
8. Кириллов Е.Г., Латыпов Д.Г. Значение методов окрашивания ооцист при диагностике криптоспориоза телят // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – 2014. – Т. 218, №2. – С. 131-135.
9. Кириллов Е.Г. Криптоспориоз: общая характеристика и особенности его распространения // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – 2014. – Т. 218, №2. – С. 128-131.
10. Лавдовская М.В. Медико-экологические параллели двух оппортунистических инфекций – криптоспориоза и пневмоцистоза: Автореф. дис. к.м.н. – М., 1994. – С. 3-9.
11. Лиханская Е.И., Пожалостина Л.В., Феклисова Л.В., Бочкарева Н.М. Выявление криптоспориоза и характеристика микрофлоры кишечника у детей с острыми кишечными инфекциями // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5(87). – С. 63-67.
12. Лиханская Е.И., Филиппов В.С., Леонтьева Н.И. и др. Совершенствование методов детекции криптоспориоза при лабораторной диагностике острых инфекционных заболеваний // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, №3. – С. 59.
13. Лысенко А.Я. Оппортунистические паразитозы и СПИД: Учеб. Пособие. – М., 1988.
14. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. – Женева: ВОЗ, 2002.
15. Малышева Н.С., Дмитриева Е.Л., Елизаров А.С. и др. Распространение криптоспориоза в природных биоценозах Курской области // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: материалы докладов международной научной конференции, г. Москва, 16-17 мая 2017 г. – 2017. – Вып. 18. – С. 238-240.
16. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И. Паразитарные компоненты питьевой воды: оценка риска и методов обеззараживания // Питьевая вода. – 2008. – № 1. – С. 2-13.
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.
18. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / Под. ред. П.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб: Фолиант, 2016. – 640 с.
19. Партин О.С., Пожалостина Л.В., Щербаков И.Т., Грачева Н.М. Криптоспориоз: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 5. – С. 55-58.
20. Печеник А.С. Региональные особенности эпидемического процесса острых кишечных инфекций // Медицинский альманах. – 2011. – № 5 (18). – С. 195-198.
21. Печеник А.С., Черных М.В., Борзова Н.В. и др. Криптоспориоз в Сибири. Некоторые аспекты диагностики и эпидемиологии // Актуальные проблемы инфекционной патологии: сб. материалов рос. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию кафедры инфекц. болезней и эпидемиологии СибГМУ (г. Томск, ноябрь 2009 г.). – 2009. – С. 125-128.

22. Покровский В.И., Годованный Б.А. Оппортунистическая инфекция при СПИДе. Эпидемиология и клиника криптоспориоза // Журн. микробиол. – 1995. – № 2. – С. 106-109.
23. Романенко Н.А., Евдокимов В.В. Проблемные территории и паразитарные болезни. – М., 2004.
24. Романова Т.В., Шкарин В.В., Хазенсон Л.Б. Групповая вспышка криптоспориоза у детей // Мед. паразитол. – 1992. – № 3. – С. 50-52.
25. Семенова Т.А., Гончаров Д.Б. Криптоспориоз на севере Камчатки // Новые и возвращающиеся паразитозы. – 2012. – Т. 2, № 1-2. – С. 377-378.
26. Тюрин Е.О., Горелов А.В. Особенности клинического течения и лечения криптоспориоза у детей / Сб. науч. статей. – Махачкала, 1996. – С. 238-239.
27. Феклисова Л.В., Лиханская Е.И., Яний В.В. Криптоспориоз у детей в лечебно-профилактических учреждениях // Лечение и профилактика. – 2017. – № 4 (24). – С. 43-48.
28. Чайка Н.А., Бейер Т.В. Криптоспориоз и СПИД. – Л., 1990.
29. Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б., Бутцлер Ж.П. Кампилобактериоз. Гл. 16. – М., 1998. – С. 311-342.
30. Чистенко Г.Н., Якубовский М.В., Мойсюк В.Т. и др. Организация и методика обследования населения на криптоспориоз: Метод. рекоменд. – Минск, 1993.
31. Шулежко В.С., Снисаренко В.Г. Криптоспориоз: диагностика и интерпретация результатов исследования // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 17. – С. 22-23.
32. Acedo C, Clavel A, Quflez G. Detection of Cryptos. oocystis in extra intestinal tissues of sheep and pigs // Vet. Parasitol. – 1995. – №3-4, Vol. 59. – P. 201-205.
33. Aiqin L, Rongjun W, Yihong L. Prevalence and distribution of Cryptosporidium spp. in dairy cattle in Heilongjiang Province, China // Parasitol Res. – 2008. – Vol. 105. – P. 797- 802.
34. Arrowood M.J., Donaldson K. 1996. Improved purification methods for calf-derived Cryptosporidium parvum oocysts using discontinuous sucrose and cesium chloride gradients. // J. Eukaryot. Microbiol. – 1996. – Vol. 43(5). – P. 89
35. Atlas R.M. Bioterrorism: from threat to reality // Annu. Rev. Microbiol. – 2002. – Vol. 56. – P. 167-185.
36. Casemore D.P. Epidemiological aspects of human cryptosporidiosis // Epidem. Infect. – 1990. – Vol. 104. – P. 1-28.
37. Casemore D.P. Epidemiologic aspects of human cryptosporidiosis and the role of waterborne transmission // Commun. Dis. Publ. Hlth. – 1998. – Vol. 1. – P. 218.
38. Davis L.J., Soave R. Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora, Microsporidia and Dientamoeba. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. Infectious diseases. – 2nd ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.
39. Fayer R, Ungar BL. Cryptosporidium spp. and cryptosporidiosis // Microbiol Rev. – 1986. – Vol. 50. – P. 458-483.
40. Garcia, L. Laboratory identification of the microsporidia // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1892-1901.
41. Ignatius R., Eisenblatter M., Regnarh T., et al. Efficacy of different methods for detection of low Cryptosporidium parvum oocyst numbers or antigen concentrations in stool specimens // Eur. J. Clin. Infect. Dis. Microbiol. – 1997. – Vol. 16. – P. 732-736.
42. Juranek D.D. Cryptosporidiosis and public health: workshop report // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 21 – P. 957-961.
43. Morgan U.M., Constantine C.C., O'Droghue P., et al. Molecular characterization of Cryptosporidium isolates from humans and other animals using random amplified polymorphic DNA analysis // Am. J. Trop. Hyg. – 1995. – Vol. 52. – P. 559-564.
44. Nasir A., Avas M., Khan M.S. and Ahmad N. Prevalence of Cryptosporidium parvum infection in Lahore (Pakistan) and its association with diarrhea in dairy calves // Int. J. Agric. Biol. – 2009. – Vol. 11. – P. 221-224.
45. Patel S., Pedraza-Diaz S., McLauchlin J., et al. The identification of Cryptosporidium species and Cryptosporidium parvum directly from whole faeces by analysis of a multiplex PCR of the 18S rRNA gene and by PCR/RELP of the Cryptosporidium outer wall protein (COWP) gene // Commun. Dis. Publ. Hlth. – 1998. – Vol.1. – P. 231-233.
46. Ranjbar-Bahadori Sh., Sangsefidi H., Shemshadi B., Kashefinejad M. Cryptosporidiosis and its potential risk factors in children and calves in Babol, north of Iran // Tropical Biomedicine. – 2011. – Vol. 28(1). – P. 125-131.
47. Rochelle R.A., De Leon R., Stewart M.M., et al. Comparison of Cryptosporidium parvum and Giardia lamblia in water // Environ. Microbiol. – 1997. – Vol. 63. – P. 106-114.
48. Sari B., Arsalan M.O., Gicik Y., Kara M. & Tsci G.T. The prevalence of Cryptosporidium species in diarrhoeic lambs in Kars province and potential risk factors // Tropical Animal Health and Production – 2009. – Vol. 41 – P. 819-826.
49. Slavin D. Cryptosporidium meleagridis (sp. nov.) // J Comp Pathol Ther – 1955. – Vol. 65. – P. 262.

50. Soave R., Ma P. Cryptosporidiosis travelers diarrhea in 2 families // Arch. Intern. Med. – 1985. – Vol. 145. – P. 70-72.
51. Tiranti K., Larriestra A., Vissio C., et al. Prevalence of Cryptosporidium spp. and Giardia spp., spatial clustering and patterns of shedding in dairy calves. // Rev. Bras. Parasitol. Vet. – 2011. – Vol. 20(2) – P. 140-147.
52. Tyzzer E.E. A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. // Proc Soc Biol Med 1907 – 1908. – Vol. 5. – P. 12.
53. Weber R. Protozoa: intestinal coccidia and microsporidia. In: Armstrong D., Cohen J., editors. Infectious diseases. London: Harcourt Publishers Ltd. – 1999. – P. 32.1-32.8.
54. Xiao L. Identification of Species and Sources of Cryptosporidium Oocysts in Storm Waters with a Small-Subunit rRNA-Based Diagnostic and Genotyping Tool // Appl. Environ. Microbiol. – 2000 – Vol. 66 – P. 5492-5498.

Сведения об ответственном авторе:

Бибенина Лариса Александровна – младший научный сотрудник лаборатории паразитологии ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, тел.: 8(4212)46-18-57; e-mail: alferieva.23@mail.ru orcid.org/0000-0002-8252-2165

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 001.8:616.98:578.835.1Enterovirus-036.22(571)"2019/2020"

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ЭНТЕ- РОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В СУБЪЕКТАХ ДАЛЬ- НЕВОСТОЧНОГО И СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬ- НЫХ ОКРУГОВ В 2019 Г. И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВА- ЕМОСТИ НА 2020 Г.

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова¹, О.Е. Троценко¹, Т.А. Зайцева²,
О.П. Курганова³, Т.Н. Детковская⁴, Д.В. Горяев⁵

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

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск;

³Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск;

⁴Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, г. Владивосток;

⁵Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, г. Красноярск

Цель исследования – изучить проявления эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов (ДФО и СФО) в 2019 г. и выполнить краткосрочный прогноз заболеваемости на 2020 год.

Материалы и методы. Эпидемиологическому анализу были подвергнуты данные государственных статистических форм наблюдения, карты эпидемиологического расследования групповых случаев заболеваемости ЭВИ, отчетные материалы Управлений Роспотребнадзора и вирусологических лабораторий Центров гигиены и эпидемиологии в субъектах ДФО и СФО РФ.

Результаты исследования. Установлено, что сезонный подъем заболеваемости ЭВИ в 2019 г. регистрировался в 12 из 16 территорий ДФО и СФО, курируемых ФБУН Хабаровским НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. Осложнение эпидемической ситуации по ЭВИ в ряде субъектов ДФО и СФО в 2019 г. обусловлено групповой заболеваемостью, зарегистрированной в Хабаровском, Приморском и Красноярском краях, Амурской области. Вероятными причинами групповой заболеваемости в этих территориях стали заносы энтеровирусов в детские образовательные и оздоровительные учреждения, выявление штаммов энтеровирусов, в том числе давно не выявляемых, и даже завозных, к которым у большей части детского населения отсутствовал иммунитет.

Закключение. Эпидемиологическое и молекулярно-генетическое расследование случаев групповой заболеваемости подтвердило существование единого источника для заболевших в очагах. Выполненный краткосрочный прогноз заболеваемости ЭВИ на 2020 годы продемонстрировал выраженную тенденцию к росту заболеваемости практически во всех субъектах ДФО и СФО, за исключением Хабаровского края.

Ключевые слова: Энтеровирусная инфекция, эпидемический процесс, Дальневосточный федеральный округ, Сибирский федеральный округ, прогнозирование заболеваемости

ANALYSIS OF ENTEROVIRUS INFECTION EPIDEMIC SITUATION IN CONSTITUENT ENTITIES OF THE FAR EASTERN AND SIBERIAN FEDERAL DISTRICTS FOR THE YEAR 2019 AND PROGNOSIS OF INCIDENCE ON THE YEAR 2020

E.Yu. Sapega¹, L.V. Butakova¹, O.E. Trotsenko¹, T.A. Zaitseva², O.P. Kurganova³, T.N. Detkovskaya⁴, D.V. Goryaev⁵

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 Primorsky region, Vladivostok, Russia

⁵Regional Rospotrebnadzor office in the Krasnoyarsk krai, Krasnoyarsk, Russia;

Objective of the research – to study features of enterovirus infection (EVI) epidemic process in constituent entities of the Far Eastern and Siberian federal districts (FEFD and SFD) during the year 2019 as well as to conduct a short-term prognosis of incidence for the year 2020.

Materials and methods. Official state statistical reporting forms, charts of epidemiological investigation of EVI outbreaks and records of the Rospotrebnadzor offices and laboratories of viral diseases of hygiene and epidemiology centers of constituent entities of the FEFD and SFD of the Russian Federation were submitted to epidemiologic analysis.

Research results. A seasonal EVI incidence elevation was observed in 12 of 16 constituent entities of the FEFD and SFD supervised by the FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Rospotrebnadzor (Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing). Deterioration of EVI epidemic situation in several territories of the FEFD and SFD in 2019 was associated with group incidence that was registered in the Khabarovsk, Primorsky and Krasnoyarsk regions, Amur oblast. A potential reason of the group incidence in children's educational and healthcare institutions in the mentioned territories were carriage of enterovirus strains including those not isolated for a long period of time and imported strains against which children did not have immunity.

Conclusion. Epidemiologic and molecular-genetic investigation of group incidence cases confirmed existence of common source of infection in observed infection sites. The conducted short-term prognosis of EVI incidence for the year 2020 demonstrated a significant tendency towards an increase of incidence almost in all constituent entities of the FEFD and SFD excluding the Khabarovsk region.

Key words: enterovirus infection, epidemic process, Far Eastern federal district, Siberian federal district, prognosis of incidence

Введение

С наступлением летнего сезона в большинстве субъектов Дальневосточного и Сибирского федеральных округов (ДФО и СФО) Российской Федерации наблюдается подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ). Ежегодный рост заболеваемости ЭВИ связан со многими факторами, такими, как купание в водоемах, употребление некипяченой воды, близкие контакты с инфицированными лицами, а также смена доминирующего типа энтеровируса [1, 2, 4, 7]. Кроме внутренних рисков распространения ЭВИ, приводящих к подъему заболеваемости и формированию групповых очагов заболеваний, в ДФО и СФО существуют постоянные внешние угрозы, связанные с активными трансграничными миграционными потоками. Последние способствуют распространению энтеровирусов по всем территориям ДФО и СФО РФ, в результате чего в последние годы наблюдается подъем заболеваемости ЭВИ не только в эндемичных районах, но и в тех регионах, где ранее энтеровирусная инфекция не регистрировалась, например, в Чукотском автономном округе [5, 6].

Следует отметить, что в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР) сохраняется наиболее высокий эпидемический потенциал вспышечной заболеваемости ЭВИ. В частности, напряженная эпидемическая ситуация наблюдается в приграничной к ряду территорий России КНР, где одной из форм ЭВИ – экзантемой полости рта и конечностей (HFMD) – ежегодно заболевают около полутора миллионов человек и свыше ста случаев заканчиваются летальным исходом [8]. Вспышки HFMD за последнее десятилетие были зарегистрированы во многих провинциях материковой части Китая, а основными этиологическими агентами являлись энтеровирус А71, Коксаки А-16, А-6 и А-10 [9]. На втором месте по частоте регистрации всех клинических форм ЭВИ стоит серозно-вирусный менингит (СВМ), обусловленный в большинстве случаев энтеровирусами группы Коксаки В (Коксаки В-5, В-3, В-4), эховирусами (ЕСНО-30, ЕСНО-9, ЕСНО-6), Коксаки А-9 и энтеровирусом А71 [14]. Менее напряженная ситуация по ЭВИ наблюдается в странах Европы и Америки. Однако во Франции, Италии, Греции, Болгарии, Великобритании и Испании в 2012-2013 гг. зафиксированы вспышки СВМ, вызванные энтеровирусом ЕСНО-30 [10, 11]. В Польше в 2012 г. и в Нидерландах в 2016 г. этиологической причиной вспышек СВМ также стал энтеровирус ЕСНО-6 [13]. Во Франции в 2014 и 2015 гг. были выявлены случаи HFMD, вызванные Коксаки А-6 [12].

Учитывая неблагополучие эпидемической ситуации по ЭВИ во многих странах мира, а также нестабильную обстановку в отношении этой инфекции среди населения ряда субъектов ДФО и СФО, требуется максимальная настороженность и готовность к проведению адекватных противоэпидемических мероприятий даже при незначительных рисках завоза ЭВИ из зарубежных государств.

С целью выявления особенностей проявлений и территориального распространения заболеваемости ЭВИ в 2019 году продолжено изучение эпидемического процесса ЭВИ в ДФО и СФО РФ с применением методов краткосрочного прогнозирования заболеваемости ЭВИ на 2020 год.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов РФ в 2019 г. проведен с использованием данных государственных статистических форм наблюдения №№ 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»,

карт эпидемиологического расследования групповых случаев заболеваемости ЭВИ, отчетных материалов Управлений Роспотребнадзора и вирусологических лабораторий Центров гигиены и эпидемиологии в субъектах ДФО и СФО.

Среднегодовое значение показателя (СМП) заболеваемости ЭВИ был рассчитан за десять лет наблюдения для всех курируемых субъектов по формуле:
$$Y_{\text{смп}} = \frac{\sum Y}{n}$$
, где $\sum Y$ – сумма показателей заболеваемости ЭВИ за 10 лет наблюдения, n – количество лет наблюдения. Для оценки интенсивности эпидемического процесса использованы показатели темпов роста/снижения заболеваемости ЭВИ по сравнению со среднегодовыми уровнями и с показателем предшествующего года, а также наличие либо отсутствие групповой заболеваемости и случаев импорта ЭВИ из зарубежных стран. 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 $I_{\text{выб}}$ – выборочный показатель, Q – 100 - $I_{\text{выб}}$ (или 100 000 - $I_{\text{выб}}$ и т.д.), n – объем выборки: $m = \sqrt{I_{\text{выб}} \times Q / n}$. При количестве выборки в группе $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена, где $I_{\text{выб}}$ – выборочный показатель, Q – 100 - $I_{\text{выб}}$ (или 100 000 - $I_{\text{выб}}$ и т.д.), n – объем выборки: $m = \sqrt{I_{\text{выб}} \times Q / (n-1)}$. Кроме того, был использован 95% доверительный интервал (95% ДИ) который рассчитывался по формуле: $95\% \text{ ДИ} = P \pm t m$, где P – показатель в относительных величинах, m – ошибка относительной величины, t – коэффициент для вычисления 95% ДИ, равный 1,96. Для статистической обработки полученных результатов применены пакеты прикладных программ Excel 2013 (Microsoft Office 2013) с использованием параметрических методов вариационной статистики.

В соответствии с методикой краткосрочного прогнозирования, для выполнения прогноза заболеваемости ЭВИ на будущий год учтены данные о числе зарегистрированных случаев не менее, чем за десятилетний период. В связи с этим, для ряда территорий СФО и ДФО, где заболеваемость ЭВИ в отдельные годы вообще не регистрировалась (Республики Алтай и Тыва, Чукотский автономный округ), определить предположительные уровни заболеваемости ЭВИ на 2020 год не представлялось возможным. Для расчета ожидаемых показателей заболеваемости ЭВИ в 2018 и 2019 годах, осуществляемого с помощью метода краткосрочного прогнозирования, проводили выравнивание показателей фактической заболеваемости, определяли темпы их роста или снижения, вычисляли средний, минимальный и максимальный прогностические уровни [3]. Выраженность тенденции оценивали по следующим критериям: при темпе роста (снижения) от 0 до $\pm 1\%$ судили о стабильной заболеваемости; от $\pm 1,1$ до $\pm 5\%$ – об умеренной тенденции роста или снижения уровня заболеваемости; от $\pm 5,1$ и более – о выраженной тенденции (знак $\pm$ указывает направленность тенденции).

Результаты и обсуждение

В целях совершенствования эпидемиологического надзора за энтеровирусными (неполио) инфекциями (ЭВИ) и повышения качества её диагностики в декабре 2016 г. приказом руководителя Роспотребнадзора А. Ю. Поповой №1236 «О совершенствовании эпидемиологического надзора за ЭВИ» за Дальневосточным региональным научно-методическим центром по изучению энтеровирусных инфекций (далее – ДВРНИМ Центр ЭВИ), помимо субъектов Дальневосточного федерального округа, был закреплен ряд субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации (республики Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Забайкальский и Красноярский края, Иркутская область).

Динамика многолетней заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) на территориях ДФО и СФО имеет волнообразный характер. Наибольшее число случаев энтеровирусной инфекции в ДФО было отмечено в 2006 г., а в СФО – в 2019 г. (рис. 1).

В 2019 г. ЭВИ регистрировалась во всех субъектах ДФО и СФО РФ, курируемых ДВРНИМ Центром ЭВИ. Всего было подтверждено 3253 случая ЭВИ в ДФО и 1687 – в курируемых территориях СФО, средние по федеральным округам показатели заболеваемости составили 39,8 и 27,5 на 100 тыс. населения соответственно (рис. 1). При этом показатель заболеваемости ЭВИ в ДФО в 2019 г. (39,8 на 100 тыс. населения) остался примерно на уровне 2018 г. (40,1 на 100 тыс. населения), а в курируемых субъектах СФО установлен рост заболеваемости на 50,5% (95%ДИ 37,6-63,4).

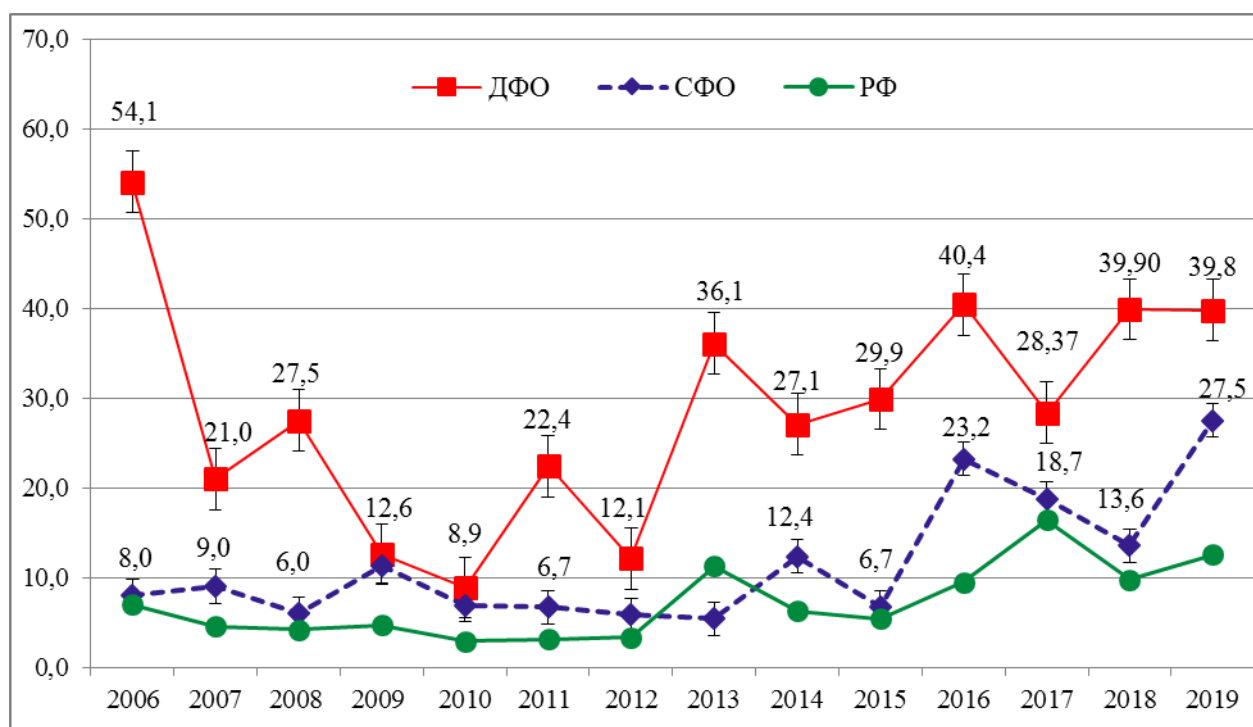


Рис. 1. Заболеваемость ЭВИ в ДФО и СФО в сравнении с показателями в РФ в 2006-2019 гг.

Наиболее высокие показатели заболеваемости ЭВИ отмечены в 12 из 16 территорий ДФО и СФО: в Сахалинской, Иркутской, Магаданской, Амурской и Еврейской автономной областях (ЕАО), Хабаровском, Приморском, Камчатском и Забайкальском краях, республиках Саха (Якутия), Алтай и Тыва (табл. 1).

Кроме того, темп роста заболеваемости по сравнению с 2018 г. в 2,0 раза и выше выявлен: в Амурской и Еврейской автономной областях (в 2,1 раза), в Приморском (в 3,8 раза), Камчатском (в 4,1 раза) и Красноярском (в 2,2 раза) краях, республиках Алтай (в 5,1 раза) и Тыва (в 8,7 раза).

Превышение уровней заболеваемости ЭВИ над среднегодовыми показателями в 1,5 раза и более зафиксировано в 2019 г. в девяти из одиннадцати субъектов ДФО и в двух из пяти субъектов СФО, а именно: в республиках Саха (Якутия) и Тыва, Приморском, Камчатском и Забайкальском краях, Амурской, Сахалинской, Еврейской автономной и Иркутской областях, что также свидетельствует об эпидемиологическом неблагополучии (табл. 2).

Таблица 1.

Заболеваемость ЭВИ в субъектах ДФО и СФО РФ в 2019 г. по сравнению с 2018 г.

	Показатели заболеваемости ЭВИ			
	2018 г.		2019 г.	
	абс	на 100 тыс.	абс	на 100 тыс.
Республика Саха (Якутия)	180	18,7	273	28,2
Приморский край	144	7,5	528	28,7
Хабаровский край	785	58,6	825	62,1
Амурская обл.	167	20,8	342	43,1
Сахалинская обл.	1085	222,6	618	126,2
Еврейская авт. обл. (ЕАО)	45	27,8	94	58,7
Камчатский край	17	5,4	70	22,2
Магаданская обл.	42	28,8	35	24,8
Чукотский АО (ЧАО)	5	10,0	1	2,03
Иркутская область	404	16,8	532	22,1
Забайкальский край	267	24,7	283	26,4
Республика Бурятия	130	13,2	185	18,8
Красноярский край	213	7,4	450	16,6
Республика Алтай	20	9,3	104	47,8

Республика Хакасия	43	8,0	37	6,9
Республика Тыва	62	19,6	564	171,4
Российская Федерация	14441	9,8	18504	12,6

Показатели заболеваемости серозно-вирусным менингитом (СВМ) энтеровирусной этиологии ежегодно варьируют (табл. 3). Так, по сравнению с 2018 г., в 2019 г. наблюдалось снижение числа больных данной клинической формой ЭВИ в целом по ДФО и СФО. В структуре клинических форм ЭВИ доля СВМ составила в среднем для ДФО – 7,5% (95%ДИ 6,5-8,5), а для курируемых территорий СФО – 17,5% (95%ДИ 15,7-19,3). При этом, существенное преобладание СВМ в структуре всех клинических форм выявлено только в Красноярском крае (39,3%; 95%ДИ 34,8-43,8). Помимо этого, рост заболеваемости СВМ зарегистрирован в республиках Тыва и Саха (Якутия).

Таблица 2.

Среднемноголетние показатели заболеваемости ЭВИ в субъектах ДФО и СФО в 2019 г. в сравнении с 2018 г.

Административные единицы	Показатели заболеваемости ЭВИ (на 100 тыс. населения)	
	Среднемноголетний	2019 г.
Республика Саха (Якутия)	12,8	28,2
Приморский край	3,9	28,7
Хабаровский край	63,3	62,1
Амурская обл.	13,0	43,1
Сахалинская обл.	64,4	126,2
ЕАО	35,7	58,7
Камчатский край	7,1	22,2
Магаданская обл.	17,5	24,8
ЧАО	18,6	2,03
Иркутская область	10,4	22,1
Забайкальский край	9,2	26,4
Республика Бурятия	13,8	18,8
Красноярский край	12,26	16,6
Республика Алтай	3,8	47,8
Республика Хакасия	7,2	6,9
Республика Тыва	15,063	171,4

На остальных территориях ДФО и СФО РФ преобладали герпангина (Сахалинская область, Хабаровский край и Республика Бурятия), экзантемная (Приморский край, Республика Хакасия и Магаданская область) и кишечная (Еврейская автономная и Республика Тыва) формы ЭВИ. В Амурской и Иркутской областях, Забайкальском и Камчатском краях, Республике Саха (Якутия) в большинстве случаев диагностировалась смешанная форма.

Особенностью проявления энтеровирусной инфекции является преимущественное поражение детей дошкольного и школьного возрастов. В 2019 г. в возрастной структуре в ДФО и СФО преобладали дети в возрасте 3-6 лет, удельный вес составил 40,2% (95%ДИ 38,4-42,0) и 36,1% (95%ДИ 33,4-38,8), соответственно.

Таблица 3.

Заболеваемость СВМ в субъектах ДФО и СФО РФ в 2019 г. по сравнению с 2018 г.

	2018 г.		2019 г.	
	абс	100 тыс	Абс	100 тыс
Республика Саха (Якутия)	13	1,3	22	2,3
Приморский край	10	0,5	12	0,6
Хабаровский край	220	16,5	144	10,8
Амурская область	3	0,4	4	0,5
Сахалинская область	209	42,9	33	6,7
ЕАО	1	0,6	3	1,9
Камчатский край	0	0	0	0
Магаданская обл.	0	0	0	0
Чукотский АО	0	0	0	0
Забайкальский край	4	0,4	2	0,2

Республика Бурятия	26	2,6	26	2,6
Иркутская область	34	1,4	33	1,4
Красноярский край	96	3,5	177	6,5
Республика Алтай	1	0,4	0	0
Республика Хакасия	0	0	4	0,7
Республика Тыва	3	0,9	63	19,2
Российская Федерация	3171	2,2	3166	2,2

Следует отметить, что в 2019 г. напряженная эпидемическая ситуация по ЭВИ отмечалась в Приморском и Камчатском краях, Республиках Алтай и Тыва, где установлен значительный рост заболеваемости по сравнению с 2018 г. Основной клинической формой ЭВИ в данных субъектах были экзантема (Приморский край, Республика Алтай), смешанная форма (Камчатский край) и кишечная форма (Республика Тыва). При этом вирусом, обусловившим подъем заболеваемости в Приморском крае и Республике Алтай явился энтеровирус Коксаки А-6, в Республике Тыва – ЕСНО-6, а в Камчатском крае – Коксаки В-3. Кроме того, подтверждением ухудшения эпидемической обстановки в Приморском крае явилась регистрация очагов групповой заболеваемости, также вызванных энтеровирусом Коксаки А-6.

Таким образом, эпидемическая ситуация в субъектах ДФО и СФО в 2019 г. была нестабильной. Значительный подъем заболеваемости отмечен в Республиках Тыва и Алтай, Приморском и Камчатском краях. Среди клинических форм ЭВИ на территории ДФО и СФО преобладали герпангина, экзантема и кишечная. Существенный рост заболеваемости энтеровирусным менингитом зарегистрирован на территориях Красноярского края, республик Тыва и Саха (Якутия).

Одним из показателей, характеризующих степень напряженности эпидемической ситуации ЭВИ в отдельном субъекте, является регистрация случаев групповых заболеваний, особенно в организованных коллективах. В 2019 г. очаги групповой заболеваемости ЭВИ в субъектах ДФО и СФО были зарегистрированы в Хабаровском, Приморском крае и Красноярском крае, Амурской области.

В Хабаровском крае в июле-августе 2019 г. в трех детских садах (№8, 9, 35) г. Комсомольска-на-Амуре зафиксированы очаги вспышечной заболеваемости ЭВИ с общим числом пострадавших 21 человек. Энтеровирусная инфекция протекала в виде герпангины и экзантемной формы. При молекулярно-генетическом исследовании биоматериала от пострадавших был идентифицирован энтеровирус Коксаки А-6. При филогенетическом анализе было выявлено близкое генетическое родство полученных штаммов с вирусами Коксаки А-6, циркулировавшими в КНР в 2016 г.

В Приморском крае в июле 2019 г. выявлены два очага групповой заболеваемости в детских дошкольных учреждениях. В детском саду № 155 г. Владивостока энтеровирусная инфекция зарегистрирована у 14 человек с экзантемной формой проявления болезни. В г. Артеме случаи ЭВИ обнаружены у 5 детей, посещавших детский сад № 35. В формировании вспышечных очагов в Приморском крае методом секвенирования была установлена этиологическая роль вируса Коксаки А-6, для которого выявлена высокая степень генетического сходства. (97,0%) с вирусами Коксаки А-6, зарегистрированными в КНР в 2015-2016 гг.

Следует отметить, что энтеровирус Коксаки А-6 в 2019 г. обусловил возникновение групповой заболеваемости ЭВИ и в Красноярском крае. Так, вспышечный очаг энтеровирусной экзантемы зафиксирован в детском дошкольном учреждении №48 г. Ачинска с числом пострадавших 5 человек. Филогенетический анализ показал, что нуклеотидные последовательности вирусов Коксаки А-6, полученные в ходе расследования данного очага, также вероятнее всего имели китайское происхождение. Кроме того, в Красноярском крае в июле 2019 г. была зарегистрирована групповая заболеваемость серозным менингитом в Детском оздоровительном лагере (ДОЛ) «Сосновый бор», вызванная энтеровирусом ЕСНО-11. Штаммы этого вируса оказались сходными с другими российскими вирусами ЕСНО-11, ранее циркулировавшими в г. Омске в 2012 г.

В Амурской области очаг групповой заболеваемости, обусловленный энтеровирусом Коксаки А-16, был выявлен в детском саде села Волково. Кроме заболевших 5 человек, вирус Коксаки А-16 обнаружен и у 2 контактных детей. Установлено близкое генетическое родство полученных штаммов с китайскими вирусами 2012 г.

Таким образом, молекулярно-генетическое расследование случаев групповой заболеваемости подтвердило существование единого источника для заболевших в каждом очаге, а также позволило предположить завоз с других территорий энтеровирусов, явившихся этиологической причиной формирования вспышечных очагов групповой заболеваемости, что в свою очередь стало одним из оснований ухудшения эпидемиологической ситуации в целом по ЭВИ в указанных субъектах ДФО и СФО в 2019 г.

Следует отметить, что ежегодно разрабатываемый прогноз заболеваемости ЭВИ в субъектах ДФО и СФО позволяет скорректировать Планы противодействия распространения ЭВИ курируемых

территорий на предстоящий сезон. Предполагаемые уровни заболеваемости ЭВИ рассчитаны для отдельных субъектов ДФО и СФО на 2020 год с использованием методики М.И. Петрухиной и Н.В. Старостиной, 2006 г. [3].

В результате проведенных вычислений установлено, что в 2020 г. выраженная тенденция роста заболеваемости ЭВИ (от 5,1% и выше) ожидается практически во всех субъектах ДФО и СФО (Республики Саха (Якутия), Хакасия и Бурятия, Еврейская автономная, Магаданская, Амурская, Иркутская и Сахалинская области, Забайкальский, Камчатский, Красноярский и Приморский края), умеренный рост заболеваемости (от 1,1 до 5,0%) – только в Хабаровском крае (табл. 4). Максимальные прогностические показатели при этом могут варьировать от 5,5 на 100 тыс. населения (Приморский край) до 159,4 (Сахалинская область).

Для Чукотского автономного округа, Республик Алтай и Тыва рассчитать предположительные уровни заболеваемости ЭВИ на 2020 г. не представилось возможным ввиду крайне редкой регистрации ЭВИ в этих субъектах на протяжении предыдущих 10 лет анализа.

На территории Хабаровского края в 2020 г. прогнозируется умеренная тенденция роста заболеваемости ЭВИ при ожидаемом снижении заболеваемости СВИ. Так, расчетный темп роста ЭВИ в Хабаровском крае составил 1,9%, средний прогностический уровень заболеваемости – 72,9 на 100 тыс. населения, максимальный показатель заболеваемости – 97,4, минимальный – 48,4 на 100 тыс. населения. Средний показатель заболеваемости СВИ среди совокупного населения края может достигнуть 14,8 случаев на 100 тысяч населения, прогнозируемый темп снижения заболеваемости СВИ – составить 6,6%, что свидетельствует о возможном относительном благополучии эпидемиологической ситуации по СВИ в данном регионе в 2020 г.

Таким образом, согласно краткосрочному прогнозу, в 2020 г. выраженная тенденция к росту заболеваемости ожидается практически во всех курируемых Центром субъектах ДФО и СФО, за исключением Хабаровского края. При этом изменения заболеваемости в диапазоне от минимальных до максимальных прогностических показателей (табл. 4) следует рассматривать как колебания, соответствующие современной эпидемиологической обстановке и существующим в настоящее время мерам профилактики. Фактическое превышение в 2020 году максимально прогнозируемого уровня заболеваемости ЭВИ будет указывать на возникновение непредвиденных обстоятельств (факторов), которые необходимо срочно выявить и скорректировать профилактические и противоэпидемические мероприятия. Следовательно, данный краткосрочный прогноз заболеваемости ЭВИ необходим для принятия управленческих решений при планировании в 2020 г. адекватных обстановке мер в указанных субъектах ДФО и СФО.

Таблица 4.
Прогностические показатели и темп роста/снижения заболеваемости ЭВИ в субъектах ДФО и СФО на 2020 г.

Территории	Прогностические показатели заболеваемости (на 100 тыс. нас.)			Темп роста/снижения (%)*	Показатель фактической заболеваемости в 2019 году
	средний	максимальный	минимальный		
Хабаровский край	72,9	97,4	48,4	1,9	62,1
ЕАО	58,4	64,4	44,3	8,9	58,7
Сахалинская область	140,9	159,4	122,5	20,2	126,2
Магаданская область	38,9	49,4	31,9	17,3	24,8
Республика Саха (Якутия)	34,7	41,0	30,5	22,5	28,2
Приморский край	4,8	5,5	3,9	6,4	28,7
Амурская область	33,5	42,9	24,1	18,1	43,1
Камчатский край	19,7	25,9	13,5	13,9	22,2
Республика Бурятия	26,2	32,0	22,3	16,2	18,8
Республика Хакасия	10,0	13,4	7,7	12,2	6,9
Иркутская область	21,2	26,4	19,0	14,1	22,1
Забайкальский край	22,6	26,5	16,8	18,5	26,4
Красноярский край	18,3	22,3	14,4	11,6	16,6

Примечание: * от 0- до $\pm 1\%$ – заболеваемость стабильная; от $\pm 1,1$ до $\pm 5\%$ – тенденция динамики заболеваемости умеренная; от $\pm 5,1$ и более тенденция выраженная. Знак $\pm$ указывает направленность тенденции.

Заключение

В 2019 г. в субъектах ДФО и СФО, прикрепленных к Дальневосточному региональному научно-методическому центру по изучению энтеровирусных инфекций, отмечалась нестабильная эпидемическая ситуация по ЭВИ. Значительный подъем заболеваемости ЭВИ наблюдался в республиках Тыва и Алтай, Камчатском и Приморском краях. Уровни заболеваемости серозно-вирусным менингитом по сравнению с 2018 г. возросли в 2019 г. в ряде субъектов: в республиках Тыва и Саха (Якутия), Красноярском крае. Основными проявлениями энтеровирусной инфекции в 2019 г. стали: превышение среднего уровня заболеваемости с тенденцией роста ежегодных показателей в многолетней динамике, явное преобладание в клинической картине основных трех форм ЭВИ в виде герпангины, экзантем и серозно-вирусного менингита; доминирование детей в возрасте 3-6 лет среди заболевших лиц; преобладание энтеровирусов вида А в пейзаже циркулирующих энтеровирусов; регистрация завозных и групповых случаев заболеваний, негативно влияющих на эпидемическую ситуацию по ЭВИ в целом по субъекту.

Осложнение эпидемической ситуации по ЭВИ, обусловленное групповой заболеваемостью, отмечено в 2019 г. в Хабаровском, Приморском, Красноярском краях и Амурской области. Основными причинами формирования очагов групповой заболеваемости в 2019 г. стали занос возбудителей в детские организованные коллективы и несвоевременная изоляция заболевших детей.

Проведенные расчеты ожидаемой в 2020 году заболеваемости показали выраженную тенденцию к её росту практически во всех субъектах ДФО и СФО, исключая Хабаровский край, где прогнозируется лишь умеренная тенденция роста показателей. В период предстоящего сезонного подъема заболеваемости ЭВИ в субъектах ДФО и СФО в целях предотвращения распространения инфекции, дополнительно к основным мерам, целесообразно проводить профилактические мероприятия в детских игровых комнатах, расположенных в торговых центрах, объектах общественного питания и прочих местах массового отдыха граждан.

Литература

1. Новик Е.С., Резник В.И., Каравянская Т.Н. и др. Значимость водного фактора в возникновении вспышек энтеровирусной инфекции на территории Хабаровского края и Приморья // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2009. - № 14. - С. 6-13.
2. Онищенко Г.Г., Осипова Т.В., Грачева Е.В. и др. Сезон энтеровирусного серозного менингита в Нижнем Новгороде в 2007 году: молекулярно-эпидемиологические аспекты // Журнал микробиологии. - 2009. - №2. - С. 24-30.
3. Петрухина М.И., Старостина Н.В. Статистические методы в эпидемиологическом анализе. - М., 2006. - 99 с.
4. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н. и др. Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. // Журнал инфектологии. - 2017. - Т. 9, №3. - С. 98-108.
5. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Прогнозирование заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации на 2019 год // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2019. - №36. - С. 16-22.
6. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Современные молекулярно-генетические технологии в изучении интенсивности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в ряде субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. - 2019. - №12 (321). - С. 42-50.
7. Троценко О.Е., Каравянская Т.Н., Отт В.А. и др. Многолетний анализ проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае и основные факторы, определяющие ухудшение эпидемиологической ситуации в условиях наводнения // Проблемы особо опасных инфекций. - 2014. - Выпуск 1. - С. 75-78.
8. Chen B., Sumi A., Toyoda S., Hu Q., Zhou D., Mise K. et al. Time series analysis of reported cases of hand, foot, and mouth disease from 2010 to 2013 in Wuhan, China // BMS Infect. Dis. - 2015. - № 15. - P. 495.
9. Fan X., Jiang J., Liu Y., Huang X., Wang P., Liu L. et al. Detection of human enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 in an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Henan Province, China in 2009 // Virus Genes. - 2013. - № 46 (1). - P. 1-9.
10. Mantadakis E., Pogka V., Voulgari-Kokota A., Tsouvala E., Emmanouil M., Kremastinou J. et al. Echovirus 30 outbreak associated with a high meningitis attack rate in Thrace, Greece // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2013. - № 32 (8). - P. 914-916.

11. Milia M.G., Cerutti F., Gregori G., Burdino E., Alice T., Ruggiero T. et al. Recent outbreak of aseptic meningitis in Italy due to Echovirus 30 and phylogenetic relationship with other European circulating strains // J. Clin. Virol. – 2013. - № 58 (3). – P. 579–83.
12. Mirand A., le Sage F.V., Pereira B., Cohen R., Levy C., Archimbaud C. et al. Ambulatory pediatric surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as signal of an outbreak of Coxsackievirus A6 infections, France, 2014-2015 // Emerg. Infect. Dis. – 2016. - № 22 (11). – P. 1884–1893.
13. Wiczorek M., Krzysztozek A., Ciągła A., Figas A. Molecular characterization of environmental and clinical echovirus 6 isolates from Poland, 2006–2014 // J. Med. Virol. – 2017. - № 89 (5). – P. 936–940.
14. Zhu Y., Zhou X., Liu J., Xia L., Pan Y., Chen J. et al. Molecular identification of human enteroviruses associated with aseptic meningitis in Yunnan province, Southwest China // Springerplus. – 2016. - № 5 (1). – P. 1515.

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

УДК: 578.5:616.98:578.835.1Enterovirus-036.2(571)"2019"

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ЭНТЕРОВИРУСОВ В СЕЗОН ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ И СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 ГОДУ

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова¹, О.Е. Троценко¹, В.О. Котова¹,
Л.А. Балахонцева¹, Т.А. Зайцева², О.П. Курганова³, М.Е. Егорова⁴,
Т.Н. Детковская⁵, Н.И. Жданова⁶, О.А. Фунтусова⁷, П.В. Копылов⁸,
С.А. Корсунская⁹, А.В. Семенихин¹⁰, С.Э. Лапа¹¹, Д.Ф. Савиных¹²,
С.С. Ханхареев¹³, Л.К. Салчак¹⁴, Д.В. Горяев¹⁵, Т.Г. Романова¹⁶,
Л.В. Щучинов¹⁷

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

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск;

³Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск;

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

⁵Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, г. Владивосток;

⁶Управление Роспотребнадзора по Камчатскому краю, г. П-Камчатский;

⁷Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, г. Южно-Сахалинск;

⁸Управление Роспотребнадзора по Еврейской автономной области, г. Биробиджан;

⁹Управление Роспотребнадзора по Магаданской области, г. Магадан;

¹⁰Управление Роспотребнадзора по Чукотскому автономному округу, г. Анадырь;

¹¹Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому краю, г. Чита;

¹²Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, г. Иркутск;

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

¹⁴Управление Роспотребнадзора по Республике Тыва, г. Кызыл;

¹⁵Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, г. Красноярск;

¹⁶Управление Роспотребнадзора по Республике Хакасия, г. Абакан;

¹⁷Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай, г. Горно-Алтайск

Цель исследования – выявить молекулярно-генетические и эпидемиологические особенности циркуляции различных энтеровирусов на территориях Дальневосточного и Сибирского федеральных округов (ДФО и СФО) Российской Федерации.

Материалы и методы. Биологический материал от лиц с подозрением на энтеровирусную инфекцию (ЭВИ) и из объектов окружающей среды исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения РНК энтеровирусов. Для получения нуклеотидных последовательностей энтеровирусов и определения их типа использовали секвенирование по Сэнгеру с последующим филогенетическим анализом.

Результаты исследования. В целом, по данным молекулярно-генетических исследований, проведенных в ДФО и СФО, установлено, что сезонный подъем заболеваемости ЭВИ в 2019 г. был обусловлен разными типами энтеровирусов, из них вирус Коксаки А-6 преобладал в Хабаровском, Приморском и Красноярском краях, Еврейской автономной и Иркутской областях, республиках Алтай и Саха (Якутия); вирус Коксаки А-16 лидировал в Магаданской и Амурской областях, Республике Хакасия, ЕСНО-6 – в Республике Тыва. С помощью углублен-

ного филогенетического анализа показано, что распространение одной из генетических линий энтеровируса ECHO-6 по территориям РФ, в том числе её завоз в Хабаровский край и Республику Тыва, произошли не ранее 2018 г.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтвердили важность такого компонента эпидемиологического надзора за ЭВИ, как молекулярно-генетический мониторинг циркуляции энтеровирусов, проводимый на высокотехнологичном уровне и позволяющий осуществлять генотипирование, выявлять возможные эпидемиологические связи случаев заболеваний, предполагать трансграничную импортацию энтеровирусов преимущественно из стран Азиатско-Тихоокеанского региона.

Ключевые слова: Энтеровирусы, генотипирование, филогенетический анализ, Дальневосточный и Сибирский федеральные округа

PECULIARITIES OF ENTEROVIRUS CIRCULATION DURING THE SEASON OF ENTEROVIRUS INFECTION INCIDENCE RAISE IN THE FAR EASTERN AND SIBERIAN FEDERAL DISTRICTS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN THE YEAR 2019

E.Yu. Sapega¹, L.V. Butakova¹, O.E. Trotsenko¹, V.O. Kotova¹, L.A. Balakhontseva¹, T.A. Zaitseva², O.P. Kurganova³, M.E. Egorova⁴, T.N. Detkovskaya⁵, N.I. Zdanova⁶, O.A. Funtusova⁷, P.V. Kopilov⁸, S.A. Korsunskaya⁹, A.V. Semenihi¹⁰, S.E. Lapa¹¹, D.F. Savinikh¹², S.S. Khankhareev¹³, L.K. Salchak¹⁴, D.V. Goryaev¹⁵, T.G. Romanova¹⁶, L.V. Shuchinov¹⁷

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 Primorsky region, Vladivostok, Russia

⁶ Regional Rospotrebnadzor office in the Kamchatka krai, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia;

⁷ Regional Rospotrebnadzor office in the Sakhalin oblast, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

⁸ Regional Rospotrebnadzor office in the Jewish Autonomous region, Birobidzhan, Russia;

⁹ Regional Rospotrebnadzor office in the Magadan oblast, Magadan, Russia;

¹⁰ Regional Rospotrebnadzor office in the Chukotka autonomous region, Anadyr, 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 Tyva Republic, Kyzyl, Russia.

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

¹⁶ Regional Rospotrebnadzor office in the Republic Khakassia, Abakan, Russia

¹⁷ Regional Rospotrebnadzor office in the Altai Republic, Gorno-Altaysk, Russia

Objective of the research – to reveal molecular-genetic and epidemiological peculiarities of different enterovirus types circulation in territories of the Far Eastern and Siberian federal districts (FEFD and SFD).

Materials and methods. Biological material obtained from people suspected to have enterovirus infection (EVI) and environmental samples were tested with method of polymerase chain reaction (PCR) in order to detect enterovirus RNA. In order to obtain enterovirus nucleotide samples and perform genotyping a Sanger sequencing technique with further phylogenetic analysis was utilized.

Results of the research. Data of the molecular-genetic research performed in the FEFD and SFD revealed that different enterovirus types caused the seasonal EVI incidence rate raise in 2019. Among revealed enteroviruses Coxsackie A-6 was prevalent in Khabarovsk, Primorsky and Krasnoyarsk regions, Jewish autonomous district and Irkutsk region, Altai Republic and Republic Sakha (Yakutia); Coxsackie A-16 virus was dominant in the Magadan and Amursk districts, Republic Khakassia; ECHO-6 – in the Republic Tyva. In-depth phylogenetic analysis showed that the spread of one of the genetic lineages of ECHO-6 enterovirus in the territories of the Russian Federation including its importation in the Khabarovsk region and Republic Tyva took place not until 2018

Conclusion. The results of the conducted research confirmed importance of such component of epidemiological surveillance over EVI as molecular-genetic monitoring of enterovirus circulation carried out on an advanced level allowing to execute genotyping as well as reveal epidemiological connections between disease cases and suggest cross-border enterovirus importation more often from countries of the Asia-Pacific Region.

Key words: enterovirus, genotyping, phylogenetic analysis, Far Eastern and Siberian Federal districts

Введение

В результате многолетнего наблюдения (с 2006 по 2019 гг.), проведенного силами ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, показано, что на территориях Дальневосточного (ДФО) и Сибирского (СФО) федеральных округов, эндемичных по заболеваемости населения энтеровирусной инфекцией (ЭВИ), практически ежегодно наблюдается смена лидирующего серотипа энтеровируса, что приводит к выраженному подъему заболеваемости с развитием вспышек. Отмеченная, например, в Хабаровском крае высокая гетерогенность популяции отдельных типов энтеровирусов подтверждена закономерностями их эволюционных преобразований, приводящих к эпидемиологическим осложнениям, в том числе, обусловленным завозом нетипичных для региона возбудителей ЭВИ [1, 2]. Генетическое сходство выявленных на территории Хабаровского края ряда энтеровирусов с размещенными в международной системе GenBank референтными штаммами, установленное посредством филогенетического анализа, указало на возможность как трансграничной их импортизации преимущественно из стран АТР, так и на занос с других территорий. Так, реконструкция филогенетических взаимоотношений для наиболее актуальных для Хабаровского края штаммов выявила в последние 4 года наблюдения потенциальный риск завоза в данный регион энтеровирусов Коксаки А-6 и Коксаки В-5 – из КНР; ЕСНО-6 – из КНР, Индии, стран Европы и из других регионов России; ЕСНО-9 – из Индии; Коксаки В-4 – из России (Санкт-Петербурга, Ленинградской области, Камчатского края), Германии, Японии; ЕСНО-30 – из КНР, а также из западных и дальневосточных территорий Российской Федерации [3, 6].

Внешние эпидемиологические риски явно проявили себя и в Красноярском крае, особенно в летний сезон 2017 года, когда у граждан данного субъекта были зафиксировано 19 завозных случаев ЭВИ из Турции, Туниса и Вьетнама. В ходе эпидемиологического расследования установлено, что заболевания возникали либо перед окончанием отдыха, либо сразу после приезда в Россию, что указывало на возможность инфицирования на курортах. У заболевших ЭВИ протекала в экзантемной, кишечной и катаральной формах. В подавляющем большинстве случаев (68,2%) у больных, прибывших из зарубежных поездок, был выявлен вирус Коксаки А-6. Импортиация Коксаки А-6 привела к тому, что в Красноярском крае в 2017 году циркулировало не менее двух разных генетических линий данного типа энтеровируса [5].

Следует отметить, что в субъектах ДФО и СФО энтеровирус Коксаки А-6 стал выявляться с 2009 года, и за последние 4 года количество выделенных молекулярно-генетическими методами штаммов этого возбудителя возросло. Вспышки энтеровирусной инфекции, обусловленные Коксаки А-6, регистрировались в Амурской и Сахалинской областях, а также в Хабаровском крае. Так, штаммы Коксаки А-6, выделенные в 2016 году от больных, проживающих в Хабаровском крае, в том числе и из эпидемического очага заболеваемости, зарегистрированного в детском организованном коллективе села Бичевая Хабаровского края, на филограмме сформировали единую группу вирусов, имеющих высокую степень гомологии между собой (99-100%). Наиболее генетически сходными с ними оказались энтеровирусы, вызвавшие вспышки HFMD в китайских провинциях Аньян и Вэньчжоу в период с 2012 по 2015 годы. Китайские штаммы образовали с хабаровскими изолятами 2016 года единый кластер, что указывает на возможную эпидемиологическую связь случаев заболеваний в РФ и КНР. Проведенный с помощью метода молекулярных часов анализ эволюционных дистанций между вирусами Коксаки А-6, циркулировавшими в разное время в КНР и Хабаровском крае, позволил выявить расхождение признаков между китайскими и хабаровскими штаммами внутри сформированного ими кластера, которое произошло примерно в 2012-2013 гг. [1, 4].

К настоящему времени в ДФО накоплено достаточно сведений об основных закономерностях проявлений эпидемического процесса ЭВИ, которые были получены с помощью эпидемиологических, вирусологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследований. Однако произошедшие в последние годы изменения в качестве этиологической диагностики ЭВИ и активное внедрение высокотехнологичных молекулярно-генетических методов исследования диктуют более детальное изучение современной эпидемиологической ситуации по ЭВИ в субъектах ДФО и СФО, что и определило направление данной работы.

С целью выяснения индивидуальных характеристик штаммов энтеровирусов и генетической структуры их популяций, сопоставления результатов указанного изучения с данными эпидемиологического анализа, а также с целью выявления предполагаемых источников инфекции, завозных случаев, особенностей проявлений и территориального распространения заболеваемости ЭВИ в 2019 году продолжено изучение циркуляции энтеровирусов в ДФО и СФО РФ с применением методов молекулярно-генетического типирования и филогенетического анализа.

Материалы и методы.

Для выявления РНК энтеровирусов с последующим генотипированием материал поступал из Центров гигиены и эпидемиологии субъектов ДФО и СФО в лабораторию ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. В 2019 г. всего исследовано 815 проб клинического материала от 755 лиц с подозрением на ЭВИ и 60 проб из объектов окружающей среды.

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'-CICCGIGGIGGIAYRWACAT-3') для первого раунда и AN89 (5'-CCAGCACTGACAGCAGYNGARAYNGG-3') /AN88 (5'-TACTGGACCACCTGGNGGNAYRWACAT-3') для второго раунда [26]. 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') [26]. Для выравнивания полученных нуклеотидных последовательностей использовалась программа BioEdit v.7.1.9. Для идентификации типа энтеровируса полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>).

Реконструкцию филогенетических взаимоотношений осуществляли с использованием методов байесовского моделирования, которые позволяют проводить датирование эволюционных событий с достоверностью 95,0%. Статистическую обработку данных выполняли при помощи программного обеспечения BEAST v.1.8.4, где автоматически рассчитывается байесовский доверительный интервал (БДИ). Филогенетические деревья были аннотированы в TreeAnnotator v.1.8.4, первые 10% были отброшены при построении Maximum Clade Credibility (MCC) дерева. Для визуализации использовалась программа FigTree v1.4.3. [7, 8].

Для статистической обработки полученных результатов использован 95% доверительный интервал (95% ДИ), который рассчитывался по формуле: $95\% \text{ДИ} = P \pm t_m$, где P – показатель в относительных величинах, m – ошибка относительной величины, t – коэффициент для вычисления 95% ДИ, равный 1,96.

Результаты и обсуждение.

Для молекулярно-генетического исследования в лабораторию Дальневосточного регионального научно-методического центра (ДРНМЦ) по изучению ЭВИ в 2019 г. биологический материал поступал со всех курируемых территорий ДФО и СФО. Всего в 2019 г. получено 607 нуклеотидных последовательностей энтеровирусов (ЭВ) 34 типов. При этом на территории ДФО и СФО в этиологическом пейзаже преобладали энтеровирусы вида А (63,9%; 95% ДИ 60,2-67,6), на втором месте по частоте выявления находились энтеровирусы вида В (30,0%; 95% ДИ 26,3-33,7), а энтеровирусы вида С составили 6,1% (95% ДИ 4,3-7,9).

Доминирующим типом энтеровирусов в 2019 г. явился Коксаки А-6 (44,7% от числа всех выявленных ЭВ; 95% ДИ 38,6-50,8), его циркуляция отмечена в 11 из 16 курируемых ДВРНМ Центром ЭВИ, а в трех территориях (Хабаровский, Приморский и Красноярский края) были зарегистрированы очаги групповой заболеваемости, обусловленные этим вирусом. Кроме того, подъем заболеваемости ЭВИ в 2019 г. в Приморском крае был вызван активацией циркуляции энтеровируса Коксаки А-6.

На втором месте по частоте выявления в 2019 г. находился энтеровирус Коксаки А-16, который обнаружен не только у лиц с ЭВИ, но и в сточной воде (Амурская область).

В целом, по данным молекулярно-генетических исследований установлено, что сезонный подъем заболеваемости ЭВИ в 2019 г. был обусловлен разными типами энтеровирусов, из них вирус Коксаки А-6 преобладал в Хабаровском, Приморском и Красноярском краях, Еврейской автономной и Иркутской областях, республиках Алтай и Саха (Якутия); вирус Коксаки А-16 лидировал в Магаданской и Амурской областях, Республике Хакасия, ЕСНО-6 – в Республике Тыва (табл. 1).

Подъем заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае в 2019 г. был обусловлен преимущественно вирусами Коксаки А6 и Коксаки В3 (соответственно в 48,7% и 15,5% случаев соответственно), но при этом в крае были выявлены и другие типы энтеровирусов. Следует отметить, что энтеровирус Коксаки А-6 на протяжении последних 4-х лет ежегодно выявлялся в Хабаровском крае, в 2019 году был идентифицирован у 72 больных, в том числе у организованных детей г. Комсомольска-на-Амуре. При сравнительном генетическом анализе установлено его 95% сходство с китайскими штаммами 2015-2016 годов, а также с хабаровскими штаммами 2017-2018 годов. Энтеровирус Коксаки В-3 типирован в Хабаровском крае в 2019 году у 23 больных ЭВИ, филогенетический анализ показал высокий процент его идентичности (97%) с европейскими штаммами 2015 года. Кроме того, вирус Коксаки В-3 выявлен и в пробах сточной воды, что свидетельствовало о его широкой циркуляции среди населения Хабаровского края.

Помимо биологического материала от людей, методом секвенирования были исследованы пробы из объектов окружающей среды (ООС) из Хабаровского и Камчатского краев, Амурской и Еврейской автономной областей, Республики Тыва (табл. 2). Из проб ООС получено 19 нуклеотидных последовательностей (н.п.) энтеровирусов 9 типов, среди которых преобладали Коксаки В-3 (7 из 19 н.п.).

В связи с резким подъемом заболеваемости ЭВИ в Республике Тыва в 2019 г., обусловленном активацией циркуляции энтеровируса ЕСНО-6, был проведен более подробный филогенетический анализ полученных из материала от больных нуклеотидных последовательностей ЕСНО-6 с построением

филогенетического древа (рис. 1). Установлено, что штаммы ЕСНО-6, выделенные в 2019 г. в Республике Тыва, образовали единую группу совместно с хабаровскими вирусами ЕСНО-6, полученными из клинического материала в 2018 г. и из проб сточной воды в 2019 г., что косвенно может свидетельствовать о не менее, чем двухлетней циркуляции данного энтеровируса среди населения г. Хабаровска.

Таблица 2.

Энтеровирусы, идентифицированные в 2019 г. в ООС

	Тип ЭВ	Абсолютное число выявленных типов энтеровирусов в субъектах РФ					Всего
		Хабаров- ский край	ЕАО	Амурская область	Камчатский край	Респуб- лика Тыва	
1	CVA8					2	2
2	CVA16			2	1		3
3	CVB1	1					1
4	CVB3	1	2		4		7
5	CVB 5	1					1
6	E6	2					2
7	CVA1		1				1
8	CVA20	1					1
9	Полио 1				1		2
	ИТОГО	6	3	2	6	2	19

Кроме того, большинство российских штаммов данной группы имели близкое родство и образовали монофилетический кластер с вирусом, выделенным в Великобритании из сточной воды в 2017 г. При этом установлено, что ближайший предок для группы вирусов ЕСНО-6 существовал в 2016 году (95% ДИ 2012-2018), а на территории Российской Федерации штаммы этой группы до 2018 г. не выявлялись. Распространение вируса ЕСНО-6 данной генетической группы по территориям РФ, в том числе завоз в Хабаровский край и Республику Тыва, предположительно произошли с 2018 года (рис. 1).

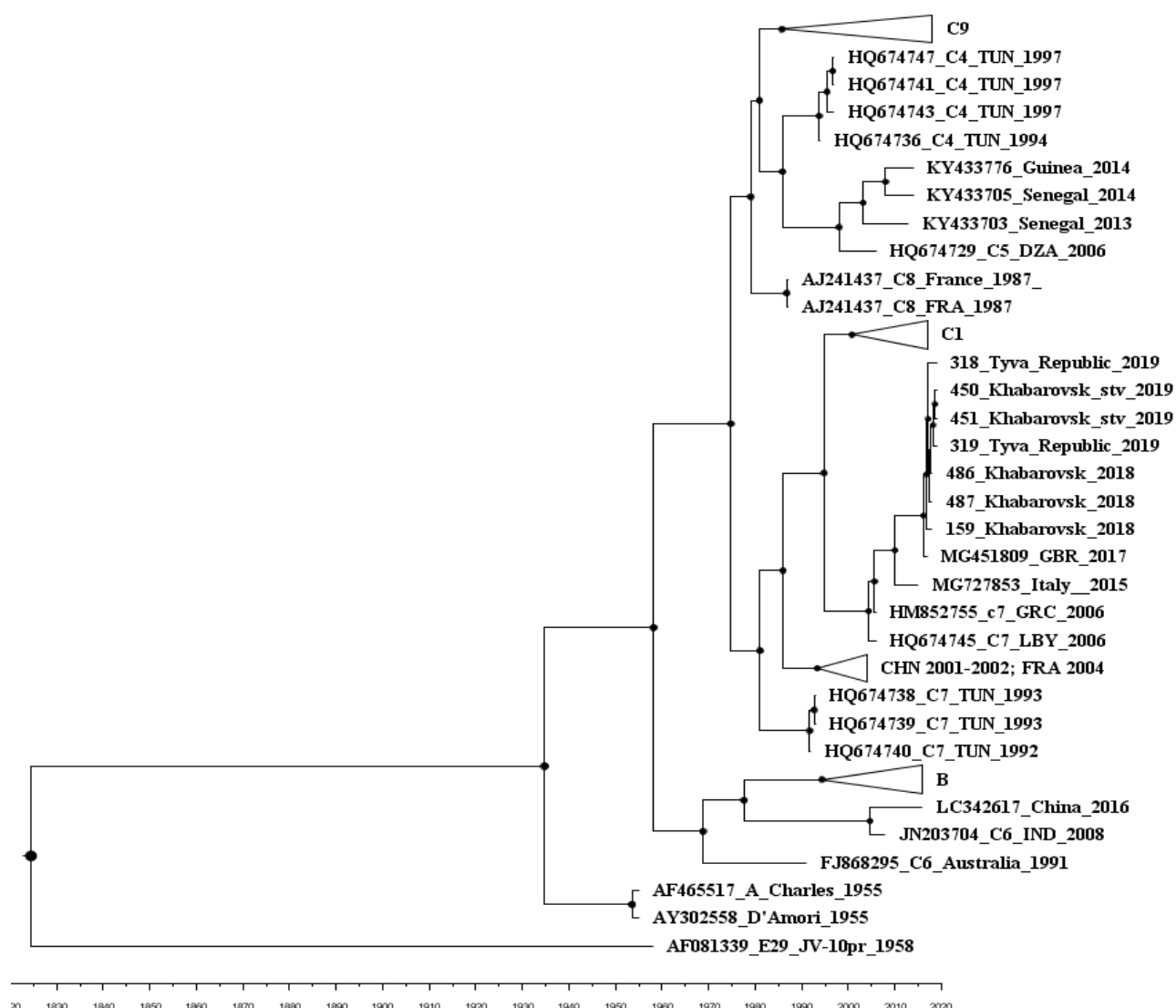


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (315 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса ЕСНО-6, с использованием алгоритма Markov chain Monte Carlo, представленного в версии Beast v 1.8.1. (Отмечены узлы апостериорной вероятности выше 0,95)

Заключение

По результатам молекулярно-генетических исследований установлено, что сезонный подъем заболеваемости ЭВИ в регионах ДФО и СФО в 2019 г. был вызван разными типами энтеровирусов, среди которых в Хабаровском, Приморском, Красноярском краях, Республике Алтай, Еврейской автономной и Иркутской областях преобладал энтеровирус Коксаки А-6, в Республике Тыва – ЕСНО-6, в Магаданской и Амурской областях – Коксаки А-16.

Итоги проведенного исследования продемонстрировали важность такого компонента эпидемиологического надзора за ЭВИ, как молекулярно-генетический мониторинг циркуляции энтеровирусов, проводимый на высокотехнологичном уровне и позволяющий осуществлять генотипирование, выявлять возможные эпидемиологические связи случаев заболеваний, предполагать трансграничную импортацию энтеровирусов преимущественно из стран Азиатско-Тихоокеанского региона. Таким образом, необходимо использовать методы генотипирования и филогенетического анализа в качестве одного из основных инструментов при эпидемиологическом расследовании случаев групповой заболеваемости ЭВИ, а также завозных случаев инфекции.

Полученные и проанализированные в 2019 г. нуклеотидные последовательности энтеровирусов депонированы в GenBank под №№ MK491769-MK491788; MK514199-514222; MK514175-MK514195; MK491789-MK491791; MK514223-MK514225; MK514196-MK514198. Всего по результатам филогенетического анализа в 2019 г. депонировано в GenBank 74 нуклеотидных последовательностей энтеровирусов.

Литература

1. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией, обусловленной вирусом Коксаки А6, среди населения Дальнего Востока Российской Федерации в 2016-2017 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2018. - №3. – С.92-96.
2. Лукашев А.Н., Голицына Л.Н., Вакуленко Ю.А. и др. Современные возможности и направления развития молекулярно-эпидемиологического мониторинга в надзоре за энтеровирусными инфекциями. Опыт Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. -2018. – Том 8, №4. – С. 452-464.
3. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. Роль молекулярно-генетических методов исследования в выявлении потенциальных рисков завоза энтеровирусной инфекции на территорию Хабаровского края // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. - №2 (299). - С. 44-51.
4. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Фунтусова О.А., Ковтонюк Г.П. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Сахалинской области на современном этапе // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Том 19, №5. – С. 33-41.
5. Троценко О.Е., Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В. и др. Оценка риска возникновения вспышечной заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Красноярском крае в период проведения XXIX Всемирной зимней универсиады // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. - №2 (9). – С.6-17.
6. Trotsenko O.E., Sapega E.Yu., Butakova L.V., Molochniy V.P., Chepel T.V. The role of molecular-genetic research in the system of epidemiological surveillance over enterovirus infection in the Russian Far East and Siberia // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2018. – Vol. 8, №4. – P. 538.
7. Drummond A.J., Suchard M.A., Xie D. et al. Bayesian phylogenetics with BEAUTi and the BEAST 1.7. // Molecular Biology and Evolution. - 2012. - Vol. 29, N8. - P. 1969-1973.
8. Shapiro B., Rambaut A., Drummond A.J. Choosing appropriate substitution models for the phylogenetic analysis of protein-coding sequences // Molecular Biology and Evolution. - 2006. - Vol. 23, N1. - P. 7-9.

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

Энтеровирусы, идентифицированные у лиц с ЭВИ в 2019 г.

	Тип ЭВ	Субъект РФ															ВСЕГО
		Хабаровский край	ЕАО	Амурская область	Сахалинская область	Приморский край	Магаданская область	Республика Саха (Якутия)	Камчатский край	Забайкальский край	Республика Бурятия	Иркутская область	Красноярский край	Республика Тыва	Республика Алтай	Республика Хакасия	
Enterovirus A	CVA2	3			2	2					2			1	3		13
	CVA4		11		3					1							15
	CVA5							3		1	5					2	11
	CVA6	72	14	7	8	82		5	2		2	17	18		36		263
	CVA8										1		1	2			4
	CVA10			2	1	2				6			1				12
	CVA16	2	5	8		2	15		2	3		1	3		5	5	51
	A71				1					1		5					7
Enterovirus B	CVA9	1	1														2
	CVB1	2				1											3
	CVB2	6	2		1					1			1				11
	CVB3	22			9	1											32
	CVB4	2	2			1											5
	CVB5	9	4		1	1											15
	ECHO4	3	5									4					12
	ECHO5	6							1								7
	ECHO6													20			20
	ECHO7	3	2														5
	ECHO9							1								1	2
	ECHO11	3	1	2		3							4	2			15
	ECHO14	7	1		1					1			1				11
	ECHO18														7		7
	ECHO19		1								2						3
	ECHO21					2						5		1	4	2	14
	ECHO30					2		1					3	5	1		12
Enterovirus C	CVA1		1		1	1						7		1			11
	CVA19					2											2
	CVA20									2							2
	CVA22					4								1		6	11
	CVA24													1			1
	C99		1		1					1							3
	C116	1										1					2
	П1		2														2
	П3		1										1				2
	34	142	54	19	29	106	15	10	5	17	12	40	33	34	56	16	588

УДК: 616.98:578.835.1Enterovirus-02-036.22]:001.891(571.620)"2018/2019"

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОЛОГИИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2018-2019 ГГ.

В.И. Резник^{1,2}, Е.Н. Присяжнюк¹, Л.В. Савосина¹, Л.А. Лебедева^{1,2},
Т.В. Корита², З.П. Жалейко¹, Е.Ю. Сапега², Л.В. Бутакова², С.И. Привалов³

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

²ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

³КГБУЗ «Городская больница №2» МЗ Хабаровского края, г. Комсомольск-на-Амуре, Российская Федерация

Проведен сравнительный анализ эпидемиологических показателей эпидемических подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) в Хабаровском крае в 2018-2019 гг. Показана летне-осенняя сезонность заболеваний с более продолжительным осенним периодом. Подтверждена типичная возрастная структура ЭВИ, присущая инфекции детского и подросткового возраста. В клинической картине заболеваний в анализируемые годы преобладали герпангины, однако в 2019 году несколько увеличилось число экзантемных форм. Двумя методами (вирусологическим и молекулярно-генетическим) установлен пейзаж циркулирующих энтеровирусов. В 2018 г. в Хабаровском крае преобладали серотипы Коксаки А6, Коксаки В2, Коксаки В5, ECHO 6; в 2019г. – Коксаки А6, Коксаки В3, Коксаки В5.

Ключевые слова: эпидемиологический надзор, энтеровирусные инфекции, этиология, Хабаровский край

COMPARATIVE ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY OF ENTEROVIRUS INFECTIONS IN THE KHABAROVSK REGION IN 2018-2019 YEARS

V.I. Reznik^{1,2}, E.N. Prisyazhnuk¹, L.V. Savosina¹, L.A. Lebedeva^{1,2}, T.V. Korita², Z.P. Zhaleiko¹,
E.Yu. Sapega², L.V. Butakova², S.I. Privalov³

¹FBIH "Center of hygiene and epidemiology in Khabarovsk region", Rospotrebnadzor (the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing), Khabarovsk, Russian Federation;

²FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation;

³KGPFIH "Municipal hospital №2" of the Ministry of Healthcare of the Khabarovsk region, Komsomolsk-on-Amur, Russian Federation.

A comparative analysis of epidemiological indices, epidemic incidence raises of enterovirus infection (EVI) in the Khabarovsk region for years 2018-2019 was performed. An estivo-autumnal seasonal occurrence of diseases with long-lasting fall period was revealed. Typical age pattern of EVI cases common for children and teenagers was confirmed. Clinical manifestations of herpangina were prevalent during the analyzed years. Should be noted that in the year 2019 an increase in exanthematic forms was registered. An epidemiological landscape of circulating enteroviruses was diagnosed utilizing two techniques (virological and molecular-genetic). Enterovirus serotypes Coxsackie A6, Coxsackie B2, Coxsackie B5, ECHO-6 were prevalent during the year 2018 in the Khabarovsk region. In 2019 dominant serotypes circulating in the Khabarovsk territory were as follows - Coxsackie A6, Coxsackie B3, Coxsackie B5.

Key words: epidemiological surveillance, enterovirus infections, etiology, Khabarovsk region

Введение

Во всем мире наблюдается повсеместное распространение энтеровирусов, к которым у населения имеется высокая восприимчивость [1, 2, 5, 8]. Широкой циркуляции возбудителей энтеровирус-

ных инфекций содействуют возможность длительного вирусносительства при отсутствии явных клинических проявлений и способность энтеровирусов долго сохраняться в объектах окружающей среды [3, 7].

На протяжении последнего десятилетия энтеровирусные инфекции (ЭВИ) в Хабаровском крае ежегодно заявляют о себе значительным разнообразием клинических форм [4]. Несмотря на то, что одним из проявлений ЭВИ является полиморфизм симптоматики, вызываемый моносеротипом вируса, тем не менее при совокупном анализе клиники и этиологии ЭВИ в целом ряде эпидемических проявлений удастся выявить связь тех или иных серотипов с определенной клиникой заболевания [4, 6]. Многолетние эпидемиолого-этиологические наблюдения за данной инфекцией позволили сформулировать целый ряд особенностей проявления эпидемического процесса при ЭВИ [6].

Цель исследования – провести комплексные эпидемиологические и этиологические исследования, дать анализ крупным эпидемическим подъемам заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае в 2018-2019 годах, подтвердить ранее сформулированные закономерности эпидемического процесса при ЭВИ.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости ЭВИ выполнен с использованием данных статистической формы №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (утвержденной приказом Росстата от 29.12.2018 № 792) и экстренных извещений (форма №058/У). Для диагностических исследований использованы пробы фекалий, носоглоточные мазки и ликвор, которые первоначально исследовались методом ОТ-ПЦР для выявления РНК энтеровирусов [7, 8]. В случаях положительных находок проводились посевы на культуре клеток RD, Herp-2, L-20B [7, 8]. При наличии цитопатогенного действия (ЦПД) для определения серотипа вируса, цитопатогенные агенты исследовали в реакции нейтрализации (РН) с набором специфических сывороток и направляли для секвенирования в Дальневосточный Региональный научно-методический центр по изучению ЭВИ, расположенный на базе ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. Методом секвенирования исследовали и часть проб с высокими показателями Ст по ПЦР, но отрицательными на культуре клеток.

Результаты и обсуждение

Сезонность заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае в 2018 и 2019 гг. была вполне типичной (летне-осенний период). Однако отмечены различия в развитии эпидемических подъемов. Так, в 2018 году, согласно оперативной регистрации, с 21-й недели (21.05-27.05) выявлено от 14 до 91 случаев заболеваний (рис. 1), а уже с 29-й по 36-ю неделю в крае еженедельно регистрировалось более 100 случаев, в 31-ю и 32-ю недели более 200 – пик заболеваемости. Затем до конца октября регистрировалось более 20 случаев ЭВИ в неделю. Суммарно с 1-й по 20-ю недели было зарегистрировано лишь 3,0% случаев ЭВИ от обще-годового количества, такой же была доля заболевших с 45-й по 52-ю недели (3,0%). Остальные 94,0% общей заболеваемости пришлось на период с 21-й (21-го мая) по 44-ю неделю (4 ноября).

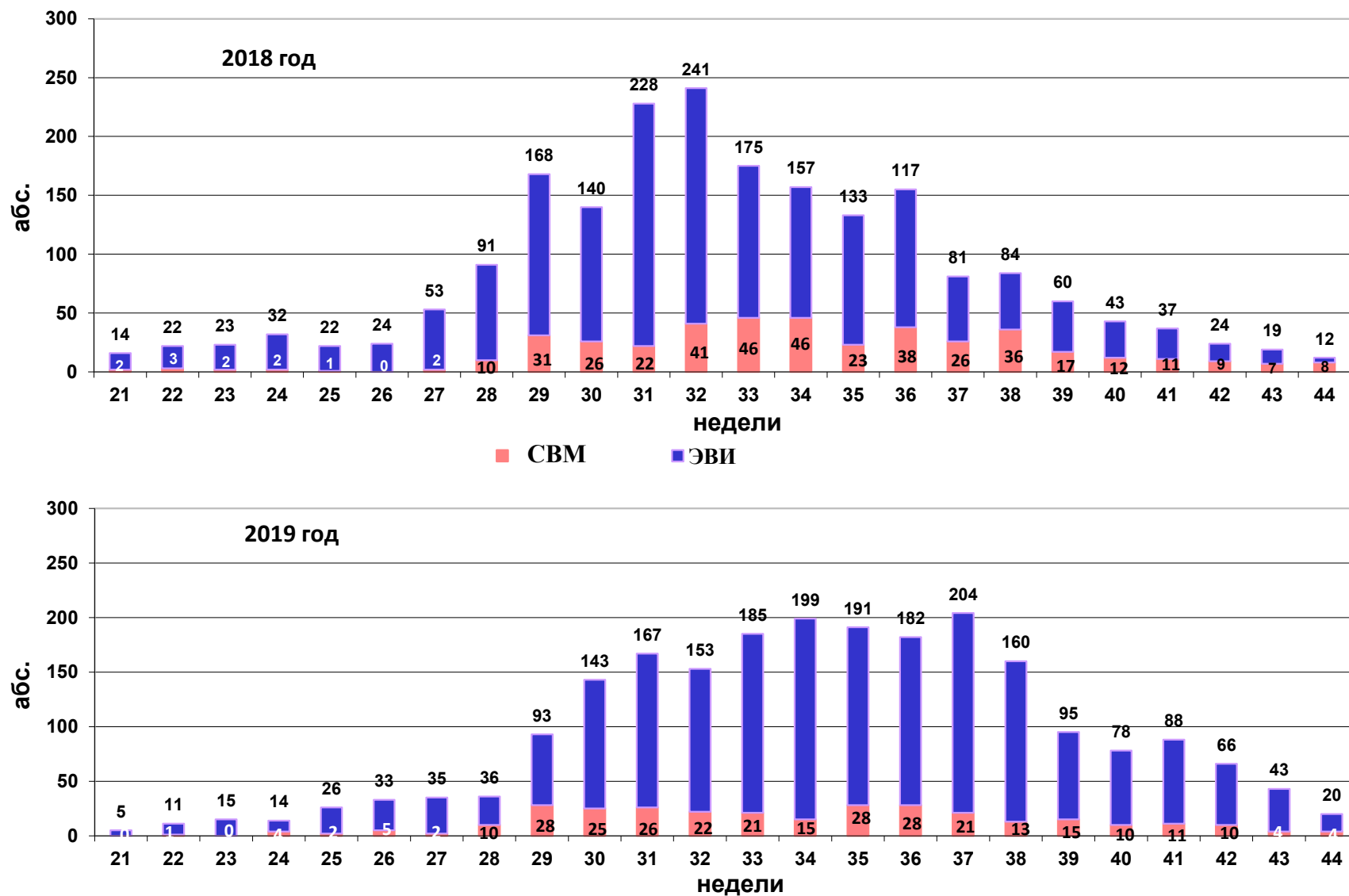


Рис. 1. Динамика заболеваемости ЭВИ, в т.ч. СВМ сезон 2018-2019гг. в Хабаровском крае

В 2019 году существенный подъем заболеваний начался почти на месяц позже, чем в 2018 году. Регистрация более 20 случаев началась с 25-й недели. Пик заболеваемости пришелся на 37-ю неделю (204 случая ЭВИ). До 21-й недели зарегистрировано 4,0% случаев ЭВИ, с 45-й по 52-ю неделю – 1,5% от общего количества за год. Всего по первичной регистрации в 2018 году было зафиксировано 2128 случаев ЭВИ, а в 2019 – 2372 (рис. 2).

По окончательным диагнозам в 2019 году зарегистрировано 825 случаев ЭВИ (рис. 3), показатель заболеваемости на 100 тысяч населения составил 62,1, что на 5,5% выше уровня 2018 года (58,9) и в 4,9 раза выше показателя по Российской Федерации (12,6).

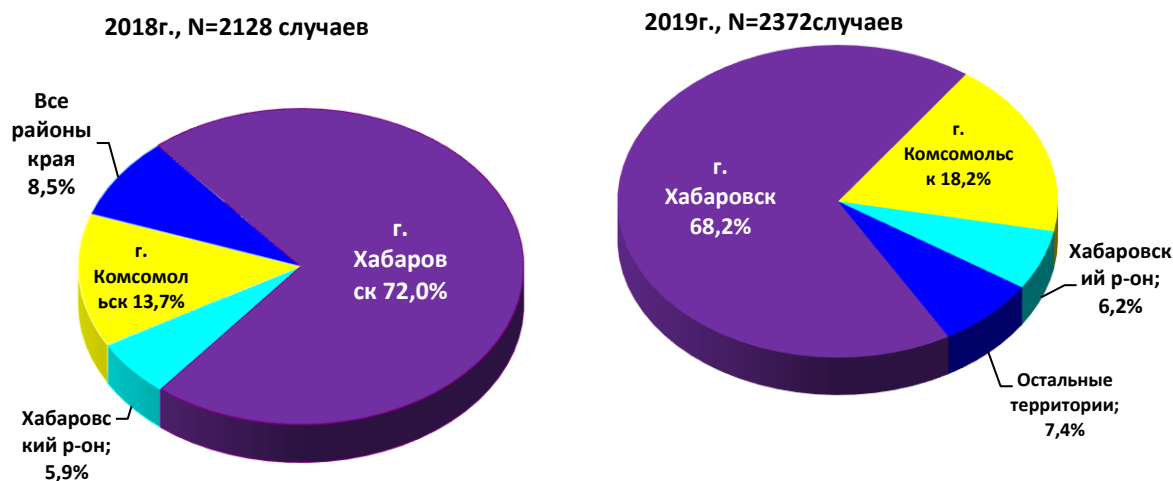


Рис. 2. Заболевания ЭВИ в территориях Хабаровского края в 2018-2019 гг. (первичные диагнозы)

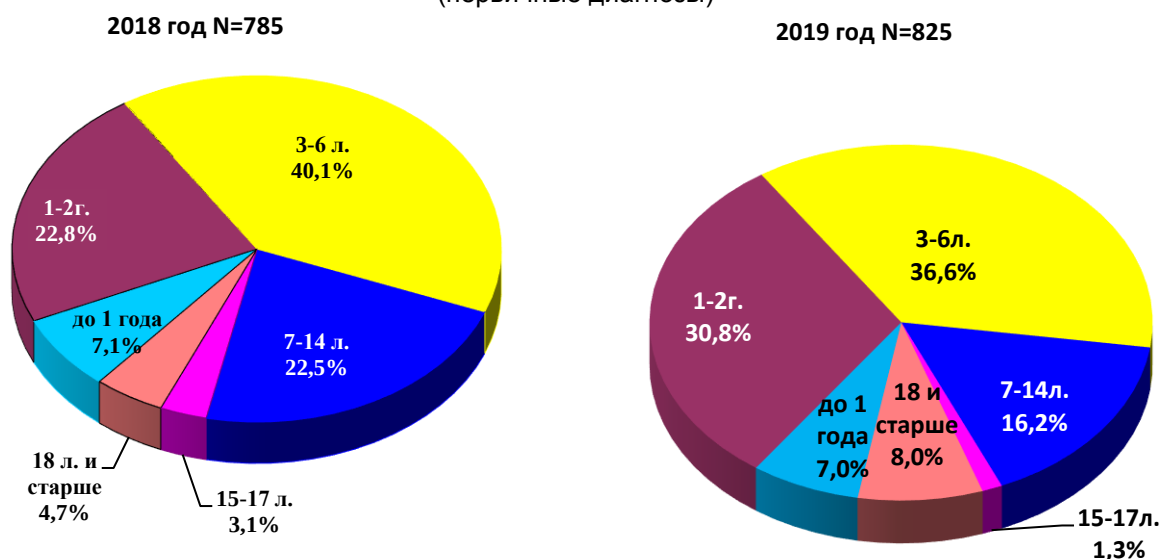


Рис. 3. Возрастная структура заболеваемости ЭВИ (уточненные диагнозы)

Средние многолетние показатели заболеваемости по Хабаровскому краю в 2019 г. превышены не были (71,7). Дети составили 92,0% от числа заболевших (759 человек или 278,0 на 100 тыс.), в 2018 году удельный вес заболевших детей был 95,3%. Роста заболеваемости среди детского населения в сравнении с 2018 годом не отмечено, по среднемноголетним данным зарегистрировано снижение на 22,3%. Традиционно наиболее высокий удельный вес отмечен в 2019 г. среди детей 3-6 лет – 36,6%, в 2018 году – 40,1% (рис. 3). Дети 1-2 лет в 2019 году составили 30,8% среди всех заболевших, против 22,8% в 2018 году. Несколько меньшей в 2019 г. была группа детей 7-14 лет – 16,2%, в то время, как в 2018 году эта группа составила 22,5%.

В 2019 году самый высокий показатель заболеваемости зарегистрирован среди детей возрастной группы 1-2 года (692,6 на 100 тыс. нас.), превысивший показатель заболеваемости детей 3-6 лет (421,6 на 100 тыс. нас.) на 64,3%. В то же время при анализе заболеваемости энтеровирусным менингитом самый высокий показатель заболеваемости отмечен у детей 3-6 лет (93,5 на 100 тыс. нас.), что выше показателей заболеваемости детей младшего и школьного возрастов.

Случаи ЭВИ в 2019 году зарегистрированы в 12 из 19 административных образований края (табл. 1). Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в Нанайском (225,5 на 100 тыс. нас.), Бикинском (108,0 на 100 тыс. нас.) районах, г. Комсомольск-на-Амуре (148,6 на 100 тыс. нас.). В этих территориях показатели заболеваемости превышали краевой показатель в 3,6; 1,7 и 2,4 раза соответственно. Единичные случаи заболевания выявлены в Вяземском, Ванинском, Солнечном районах.

В 2018 году 4 территории превышали обще-краевой показатель заболеваемости, при этом, как и в 2019 году, самый высокий показатель отмечен в Нанайском районе (99,2); затем следовали г. Хабаровск (71,2), Ванинский район (70,8), и г. Комсомольск-на-Амуре (70,5).

В 2019 году энтеровирусные менингиты (ЭВМ) в структуре клинических форм ЭВИ составили 17,5% (табл. 2), при показателе заболеваемости 10,8 на 100 тысяч населения. В 2018 году удельный вес ЭВМ равнялся 28,0%, при показателе заболеваемости 6,5 на 100 тысяч населения. Среди других клинических форм часто диагностировались герпетическая ангина (35,0%) с показателем 27,8 на 100 тысяч и экзантемная форма (26,1%) – 16,2 на 100 тыс. нас. Показатель заболеваемости остальных клинических форм ЭВИ был менее 5,0 на 100 тысяч населения.

Таблица 1.

Заболеваемость ЭВИ по территориям Хабаровского края в 2018 и 2019 годах

Территории	2019		2018		Рост/ снижение
	забол.	показ.	забол.	показ.	
г. Хабаровск	308	49,83	439	71,24	-30,05%
Хабаровский район	36	39,42	49	53,92	-26,89%
Вяземский район	1	4,79	6	28,45	-83,16%
им. Лазо район	17	41,71	22	53,10	-21,45%
Бикинский район	24	108,0	1	4,48	в 24,1 р
г. Комсомольск	369	148,6	176	70,45	в 2,1 р
Комсомольский район	12	43,62	7	25,23	72,89%
Амурский район	11	18,54	29	47,99	-61,37%
Нанайский район	36	225,5	16	99,16	в 2,3 р
Ванинский район	1	3,00	24	70,76	-95,76%
Солнечный район	3	10,02	3	9,85	1,73
Николаевский район	7	26,14	0	0,00	+7сл
Хабаровский край	825	62,11	785	58,88	5,49%

Структура клинических форм ЭВИ по территориям края значительно различалась. Так, в 2019 г. в г. Хабаровске 43,5% уточненных диагнозов заняла «герпетическая ангина», ЭВМ – 22,4%, «малая болезнь» составила всего 10,0%. В г. Комсомольске-на-Амуре, напротив, преобладали энтеровирусные лихорадки («малая болезнь») – 43,4%, герпангина составила 23,0%, ЭВМ – 16,0%. В Нанайском районе, где в течение двух лет выявлялся самый высокий показатель заболеваемости, структура клинических форм в 2019 году отличалась от общекраевой: 41,7% составили ЭВИ кишечной формы, по 19,4% – экзантемная и респираторная формы, только в 1 случае выявлен ЭВМ. В Бикинском районе у 83,3% заболевших ЭВИ регистрировались экзантемные формы, в единичных случаях – герпангины, заболеваний ЭВМ не выявлено.

Таблица 2.

Клинические формы ЭВИ в Хабаровском крае в 2018 и 2019гг.

Энтеровирусные инфекции	2018 год		2019 год	
	абс.	%	абс.	%
ВСЕГО	785	100,0	825	100,0
в т.ч. энтеровирусный менингит	220	28,0	144	17,5
Герпангина	305	38,8	289	35,0
ЭВ лихорадка (малая болезнь)	119	15,1	61	7,4
Экзантема	75	9,6	215	26,1
респираторная форма	1	0,1	8	1,0
кишечная форма	28	3,6	49	6,0
смешанная форма	37	4,7	59	7,2

В 2019 году материал от больных с диагнозом ЭВИ и с подозрением на данное заболевание поступил из 9 территориальных субъектов Хабаровского края. Всего за год обследовано 845 заболевших. Наибольшее число больных госпитализировано в лечебные учреждения г. Хабаровска. В течение 2019 г. обследовано 585 жителей г. Хабаровска и Хабаровского района (69,2% обследованных в крае), 145 больных г. Комсомольска-на-Амуре (17,1% обследованных в крае), 69 жителей Нанайского района обследовано (8,2% обследованных в крае), 23 человека из района имени Лазо (2,7% обследованных в крае), 20 жителей пос. Ванино и г. Советская Гавань (2,4% обследованных в крае), 2 человека из с. Богородское Ульчского района и 1 житель г. Амурск. Дети и подростки до 17 лет включительно составили 96,0% обследованных и 4,0% пришлось на взрослых больных.

Методом ОТ-ПЦР выявлено РНК энтеровирусов у 408 заболевших, что составило 50,3% от числа обследованных лиц (табл. 3). В г. Хабаровске г. и г. Комсомольске-на-Амуре диагностировано по 47,1% положительных случаев, в Нанайском районе – 39,4%, в районе имени Лазо – 47,8%. Все положительные пробы пришлось на лиц до 17 лет.

Таблица 3.

Диагностика энтеровирусных инфекций в 2019 г. в Хабаровском крае

Территория	Число обследо- ванных лиц по ПЦР		Положитель- ные случаи по ПЦР		Число обсле- дован-ных лиц на культуре		Серотип на куль- туре клеток, штаммы	
	Дети до 17 л.	Взро- слые	Дети абс./ %	Взро- слые абс./%	Дети до 17 л.	Взро- слые	Дети абс./%	Взро- слые абс./%
г. Хабаровск и Хабаровский р-он	571	14	269/ 47,1	0	264	3	126/ 47,7	0
г. Комсомольск- на-Амуре	131	14	269 / 47,1	0	97	7	39/ 40,2	0
г. Амурск	1	0	0	0	-	-	-	-
пос. Ванино-г. Сов.Гавань	18	2	2/ 11,1	0	2	0	1/ 50,0	0
р-он. им. Лазо пос. Переяславка	23	0	11/ 47,8	0	10	0	7/ 70,0	0
Нанайский р-он с. Троицкое	69	3	26/ 39,4	0	28	1	10/35,7	0
Ульчский р-он с. Богородское,	1	1	0	-	-	-	-	-
ВСЕГО	811	34	408/ 50,3	0	401	11	183/ 44,4	0

Кроме вышеуказанной категории больных в летне-осенний период обследовали 123 случая с диагнозом ОРВИ, при этом у 19 заболевших выявили РНК энтеровирусов – 15,4%. Среди указанного количества было семь случаев из детского дома №24 г. Николаевка-на-Амуре, где в августе 2019 г. возникла вспышка ОРЗ. У всех семи обследованных выявлена РНК энтеровирусов, а при секвенировании определен вирус ЕСНО5. Таким образом, методом ПЦР на энтеровирусы всего обследовано 968 человек.

Вирусные РНК определялись в различных видах клинического материала (табл. 4). Всего от больных ЭВИ исследовано 565 фекальных проб, в 54,3% из которых выявлены РНК энтеровирусов. Из 252-х проб носоглоточных мазков, положительные находки составили 42,9%. Всего из 930 проб различного клинического материала энтеровирусные РНК выявлены в 49,2%.

Таблица 4.

Выявление РНК энтеровирусов из проб клинического материала у больных ЭВИ (в т.ч. СВМ) в 2019 г. в Хабаровском крае

Территория	Фекальные пробы			Носоглоточные мазки			Ликвор			Итого проб		
	всего	полож.		всего	полож.		всего	полож.		всего	полож.	
		абс.	%		абс	%		абс	%		абс	%
г. Хабаровск и Хабаровский р-он	342	173	50,6	226	98	43,4	110	42	38,2	678	313	46,2
г. Комсомольск-на-Амуре	134	101	75,4	-	-	-	3	1	33,3	137	102	74,5
рн. им. Лазо	2	1	50,0	21	10	47,6	-	-	-	23	11	47,8
г. Амурск	1	0	-	1	0	-	-	-	-	2	0	-
г. Сов. Гавань и пос. Ванино	17	2	11,8	3	0	-	-	-	-	20	2	10,0
Нанайский р-он	69	30	43,5	-	-	-	-	-	-	69	30	43,5
Ульчский р-он	-	-	-	1	0	-	-	-	-	1	0	-
Всего	565	307	54,3	252	108	42,9	113	43	38,1	930	458	49,2

Вирусологически исследовали 412 проб клинического материала, в которых выявлена РНК энтеровирусов. Пробы одномоментно заражались на 3 линии клеток: RD, Нер-2, L20В. В 183 случаях (44,4%) удалось выделить энтеровирусы, все от лиц детского и подросткового возраста до 17 лет включительно. Положительные находки выявлены в 5 территориях края в пределах 35,7 – 70,0% (табл. 3).

Вирусный пейзаж в 2019 году отличался разнообразием (табл. 5). В Хабаровском крае на культурах клеток идентифицировано 195 цитопатогенных агентов, из них 190 – как энтеровирусы, 5 – как аденовирусы. Протипировано до определения серотипа 114 штаммов. К группе Коксаки А отнесено 6 штаммов, из них Коксаки А4 составили 5 штаммов. К группе Коксаки В отнесены 97 штаммов, среди которых доминировали вирусы Коксаки В5 - 44 штамма и Коксаки В3 - 28 штаммов. В группу энтеровирусов ЕСНО вошли 19 штаммов, чаще всего определяли ЕСНО 11 – в 6 случаях и ЕСНО 7 – в 5 случаях. Не удалось протипировать в РН 16 цитопатогенных агентов (ЦПА). Эти ЦПА и отрицательные на культуре клеток пробы были подвергнуты секвенированию и идентифицировано 111 проб. При молекулярно-генетическом типировании обнаружено преобладание вирусов Коксаки А6 – 57 штаммов (которые не удалось идентифицировать в РН), реже встречались вирусы Коксаки В3 – 18 штаммов, и Коксаки В5 – 6 штаммов. При вирусологическом исследовании на культуре клеток преобладали серотипы вирусов Коксаки В3 (52 штамма) и Коксаки В5 (57 штаммов).

При сравнении вирусного пейзажа г. Хабаровска 2019 года с пейзажем 2018 года выявлено почти полное изменение доминирующих серотипов. Так, в 2018 году преобладали вирусы ЕСНО 6 и Коксаки А2, не было выделено ни одного штамма Коксаки В3, а вирусы Коксаки В5 встречались лишь в единичных случаях. В этот же период на вирус Коксаки А6 приходился значительный удельный вес среди подвергнутых секвенированию проб г. Хабаровска – 21,1%. В г. Комсомольске-на-Амуре идентифицировано в реакции нейтрализации 39 цитопатогенных агентов, в т. ч. 1 штамм аденовируса. Преобладали те же серотипы, что и в г. Хабаровске: Коксаки В3 – 15 штаммов и Коксаки В5 – 7 штаммов. Несколько чаще встречался вирус ЕСНО7, удельный вес которого составил 18,4%, тогда как в Хабаровске этот серотип встречался в 3,8%.

Методом секвенирования в г. Комсомольск-на-Амуре выявлен доминирующий вирус Коксаки А6 – 31 штамм из 38 положительных результатов, на долю ЕСНО5 пришлось 5 из 48 положительных проб.

Таблица 5.

Вирусный пейзаж у больных ЭВИ в территориях Хабаровского края в 2019 г.

№ п/п	Территория	Изолированно серотипов				
		на культуре клеток			секвенирование штаммов	
		Серотипы	Число штаммов	%	абс.	Число штаммов
1	г. Хабаровск	Коксаки А3	1	0,6	Коксаки А2	1
		Коксаки А4	5	3,8	Коксаки А6	37
		Коксаки В1	3	2,3	Коксаки А9	1
		Коксаки В2	7	5,3	Коксаки В2	2
		Коксаки В3	28	21,1	Коксаки В3	17
		Коксаки В4	5	3,8	Коксаки В4	2
		Коксаки В5	44	33,1	Коксаки В5	8
		Коксаки В6	1	0,6	Коксаки А16	2
		Коксаки В (1-6)	3	2,3	ЕСНО 4	1
		ЕСНО 6	1	0,8	ЕСНО 11	2
		ЕСНО 7	5	3,8	ЕСНО 14	1
		ЕСНО 11	6	4,5		
		ЕСНО 13	3	2,3		
		ЕСНО 15	1	0,8		
		ЕСНО 25	1	0,8		
		ЕСНО 27	1	0,8		
		ЕСНО 29	1	0,8		
		Полио 3	1	0,8		
		НПЭВ	16	12,0		
		Адено	2	1,6		
		ВСЕГО Э/В	133	100,0		
		ВСЕГО ЦПА	135		ВСЕГО	74
2	г. Комсомольск-на-Амуре	Коксаки В2	3	7,9	Коксаки А6	31
		Коксаки В3	15	39,5	Коксаки В2	4
		Коксаки В5	7	18,4	Коксаки В3	2
		Коксаки В (1-6)	2	5,3	ЕСНО 4	2
		ЕСНО 7	7	18,4	ЕСНО 5	5
		ЕСНО 8	2	5,3	ЕСНО 7	3
		ЕСНО 13	1	2,6	С-116	1
		НПЭВ	1	2,6		
		адено-1	1	2,6		
		ВСЕГО Э/В	38	100,0	ВСЕГО	48
		ВСЕГО ЦПА	39			
3	Нанайский район	Коксаки В3	4		Коксаки А6	2
		Коксаки В5	5		ЕСНО 11	1
		ЕСНО 11	2		ЕСНО 14	5
		адено	2		Коксаки А2	2
		ВСЕГО Э/В	11		С-116	1
		ВСЕГО ЦПА	13		ВСЕГО	11
4	Район имени Лазо	Коксаки В1	1		Коксаки А6	2
		Коксаки В3	5		Коксаки В3	2
		ЕСНО 11	1		Коксаки В1	2
		ВСЕГО Э/В	7		ВСЕГО Э/В	6
5	пос. Ванино	Коксаки В5	1		-	
6	г. Николаевск-на-Амуре	-			ЕСНО 5	1
		ВСЕГО Э/В	190		ВСЕГО Э/В	140
		ВСЕГО ЦПА	195			

В Нанайском районе, как и в городах края, на культуре клеток идентифицированы Коксаки В3, Коксаки В5 и Коксаки А6. Отличительной чертой стало выявление методом секвенирования в указанном районе 5 вирусов ЕСНО14, обнаруженного в г. Хабаровске лишь в одном случае. В предыдущем году в Нанайском районе циркулировали другие серотипы. В 2019 году в с. Троицкое Нанайского района определен энтеровирус С-116, впервые выявленный сотрудниками ФБУН Хабаровский НИИЭМ Роспотребнадзора на территории Сахалинской области и зарегистрированный в установленном порядке в системе международной классификации энтеровирусов в 2010 году [9]. В 2018 году он был определен и в г. Хабаровске.

В районе имени Лазо вирусологическими и молекулярно-генетическими методами преимущественно выявлены вирусы Коксаки В3 (табл. 5, продолжение).

Таким образом, в целом по Хабаровскому краю вирусный пейзаж в 2019 году отличался от такового в 2018 году. В 2019 году преобладали энтеровирусы группы Коксаки В. Из 195 цитопатогенных агентов доля вирусов Коксаки В3, выделенных на культурах ткани, составила 26,7%, Коксаки В5 – 29,5%, т.е. в сумме больше половины всех штаммов. В предшествующем году вирус Коксаки В3 был выделен в лишь единичном экземпляре, а Коксаки В5 – в 15,1%. В 2019 г. исчезли из циркуляции прошлогодние доминанты – ЕСНО 6 (17,1% в 2018 г. по вирусологии и 25,8% по секвенированию), значительно реже выявлялся вирус Коксаки В2 – 5,1% в 2019 г., против 21,7% – в 2018 г. В то же время вирус Коксаки А6 в 2019 г. встречался в 51,4% случаев и в 2018 г. – 19,7%, т.е. циркуляция этого серотипа возросла в 2,6 раза. В 2019 году в территориях края в подавляющем количестве циркулировали одноименные серотипы – Коксаки А6, Коксаки В3, Коксаки В5.

Выводы

1. На территории Хабаровского края продолжается активная циркуляция энтеровирусов, обуславливающая высокую заболеваемость этой инфекцией.
2. Подтверждена летне-осенняя сезонность ЭВИ. Особенностью эпидемического сезона 2019 года стал сдвиг пика заболеваемости ближе к осени и более длительная продолжительность эпидемического подъема заболеваемости.
3. Независимо от этиологической структуры заболеваемости ЭВИ пораженность населения ограничивается в основном детским возрастом (до 15 лет).
4. Энтеровирусная инфекция ежегодно проявляется в различных клинических формах. Особенностью 2019 года стало увеличение экзантемных форм, при продолжающемся преобладании заболеваний герпангиной.
5. Показана ежегодная смена энтеровирусного пейзажа в разные эпидемические сезоны, как на отдельных территориях Хабаровского края, так и в целом по краю. в разные эпидемические сезоны.

Литература

1. Ахмадишина Л.В., Иванова О.Е., Королёва Г.А. и др. Молекулярная эпидемиология и серо-эпидемиология энтеровируса 71 типа в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. – 2013. –Том 3. - №2. – С. 111-112.
2. Демина А.В., Терновой В.А., Шульгина Н.И., Нетесов С.В. Энтеровирусы. Часть 3. Лабораторная диагностика, лечение, иммунопрофилактика и профилактические мероприятия в очаге (обзорная статья) // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Том 31, №3. – С. 115-122.
3. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4, №1. – С. 27-36.
4. Резник В.И., Присяжнюк Е.Н., Савосина Л.В. и др. Энтеровирусные инфекции в Хабаровском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2018. – №34. – С. 53-69.
5. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита, 4-е изд. - ВОЗ, Женева, 2005. – С. 65-76.
6. Троценко О.Е., Лукашев А.Н., Каравянская Т.Н. и др. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции энтеровирусов на Дальнем Востоке и в Забайкалье // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. - №1. – С. 70-75.
7. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Методические указания МУ 3.1.1.2130-06. – Москва, 2006.
8. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции: Методические указания МУ 3.1.1.2363-08. – Москва, 2008.
9. Lukashev A.N., Drexler J.F., Kotova V.O. et al. Novel serotypes 105 and 116 are members of distinct subgroups of Human enterovirus C // Journal of General Virology – 2012. – N93. – P. 2357-2362.

Сведения об ответственном авторе:

Резник Вадим Израилевич – кандидат мед. наук, врач-вирусолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», ведущий научный сотрудник Дальневосточного регионального центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: poliokhv@mail.redcom.ru

УДК: 57.083.3:616.98:578.835.1Enterovirus(571.620)"2018/2019"

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЭНТЕРОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2018-2019 ГГ.

В.И. Резник^{1,2}, Е.Н. Присяжнюк¹, Л.В. Савосина¹, Л.А. Лебедева^{1,2},
Т.В. Корита², З.П. Жалейко¹, Е.Ю. Сапега², Л.В. Бутакова², С.И. Привалов³

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

²ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

³КГБУЗ «Городская больница №2» министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Комсомольск-на-Амуре, Российская Федерация

Выявление специфических антител к разным серотипам энтеровирусов в сыворотке крови в динамике позволило в 2018-2019 гг. подтвердить у части больных диагноз энтеровирусной инфекции, в том числе при невозможности выделения возбудителей на культурах тканей. На примере Хабаровского края продемонстрировано использование сведений о напряженности коллективного иммунитета к отдельным серотипам энтеровирусов в прогнозировании эпидемической ситуации на предстоящий сезон. Удалось подтвердить роль изученных в 2018 г. показателей напряженности коллективного иммунитета к серотипу Коксаки В5 при составлении прогноза циркуляции данного серотипа и связанной с ним заболеваемости в следующем, 2019 году. Проводимый в плановом порядке серологический контроль позволяет выявлять группы людей, наиболее подверженных риску заболевания, оценить степень защищенности лиц от энтеровирусной инфекции, дать оценку и составить прогноз изменения эпидемической ситуации на конкретной территории.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, серологическая диагностика, напряженность иммунитета, Хабаровский край

RESULTS OF SEROLOGICAL RESEARCH ON ENTEROVIRUS INFECTION IN Khabarovsk REGION IN 2018-2019 YEARS

V.I. Reznik^{1,2}, E.N. Prisyazhnuk¹, L.V. Savosina¹, L.A. Lebedeva^{1,2}, T.V. Korita², Z.P. Zhaleiko¹,
E.Yu. Sapega², L.V. Butakova², S.I. Privalov³

¹FBIH "Center of hygiene and epidemiology in Khabarovsk region", Rospotrebnadzor (the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing), Khabarovsk, Russian Federation;

²FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation;

³KGPFI "Municipal hospital №2" of the Ministry of Healthcare of the Khabarovsk region, Komsomolsk-on-Amur, Russian Federation.

Identification of specific antibodies against different enterovirus serotypes in blood serum in dynamics during 2018-2019 years allowed to confirm in a part of patients the diagnosis of enterovirus infection including those cases with inability of isolation of pathogen on the cell culture. Using Khabarovsk territory as an example, utilization of level of herd immunity data against particular enterovirus serotypes in forecasting epidemic situation for upcoming season was demonstrated. The role of evaluated levels of herd immunity against Coxsackie B5 serotype in aiding the development of in question serotype circulation forecast and its association with incidence rate during the next 2019 year was confirmed. The routinely conducted serological control allows to reveal most at risk groups of people that can be easily infected as well as evaluate levels of protective immunity against enterovirus infection and give a forecast of epidemic situation changes on the territory of interest.

Key words: enterovirus infection, serological diagnosis, immunity stress, Khabarovsk region

Введение

Для лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций (ЭВИ) применяют разные подходы, в том числе выявление специфических антител к разным серотипам энтеровирусов (ЭВ) в сыворотке

крови в динамике [1, 2, 5]. Для серологической диагностики ЭВИ используют преимущественно реакцию нейтрализации (РН) инфекционности. Известно, что нейтрализующие антитела появляются уже на ранних этапах энтеровирусной инфекции, одновременно с появлением симптомов заболевания. Они обычно типоспецифичны и сохраняются в организме много лет, вероятно, в течение всей жизни [8]. Заражение одним серотипом может привести к появлению низкого уровня быстро исчезающих антител к другим типам энтеровирусов [5, 8].

Для диагностических целей используют две пробы сыворотки, первую из которых берут как можно раньше после начала болезни, а вторую – через 2-3 недели после первой. Диагноз инфекции подтверждается значительным подъёмом титра специфических антител во второй пробе. Диагностически значимым считается нарастание титра антител в 4 раза и больше [1, 5]. В связи с тем, что данный тест является серотип-специфическим и весьма трудозатратным, рационально его использовать в качестве вспомогательного метода диагностики ЭВИ, особенно в тяжёлых случаях ЭВИ [1, 3, 8].

Следует отметить, что определение антител к энтеровирусам проводят не только с диагностической целью, но и при изучении эпидемиологических аспектов инфекции [1, 6, 7, 8]. Для эпидемиологических исследований, в частности, для изучения коллективного иммунитета населения к определённому серотипу энтеровируса, достаточно одной пробы сыворотки от каждого обследуемого, при этом внимание следует обращать на правильный отбор обследуемых лиц и компоновку групп для получения наиболее представительных результатов [5].

Итогом серологического мониторинга является оценка уровня фактической защищённости от инфекции отдельных лиц, коллективов и населения в целом. Следовательно, серологический мониторинг является одним из элементов эпидемиологического надзора за энтеровирусной инфекцией, поскольку эпидемиологическое благополучие в отношении данного заболевания определяется состоянием коллективного иммунитета [1].

Цель данного исследования – изучить диагностическую и прогностическую значимость выявления антител к различным серотипам энтеровирусов у больных ЭВИ Хабаровского края и лиц, перенесших данную инфекцию.

Материалы и методы

В основе определения титров антител с помощью РН лежит принцип взаимодействия известного вируса с гомологичными антителами, присутствующими в сыворотке, что проявляется в виде отсутствия цитопатогенного эффекта (ЦПЭ) на культуре клеток. Согласно общепринятой методики [4, 5], разведения сыворотки (двукратные или пятикратные до, приблизительно, 1/2500) смешивали с равными объёмами разведения вируса, содержащего 100 ТЦД₅₀ (тканевая цитопатогенная доза, вызывающая гибель 50% клеток монослоя) в том объёме смеси, который будет введен в культуру при заражении. Смесь выдерживали 2 часа при 37 °С и вносили в 2-3 пробирки или лунки с культурой клеток.

Контроли при проведении РН включали: наименьшее (1:4) разведение сыворотки для проверки токсичности; контроль качества клеток со средой; титрование рабочей дозы вируса.

Титром сыворотки считали наибольшее разведение, защищающее 50% зараженных культур от действия 100 ТЦД₅₀ вируса.

Результаты и обсуждение

В статье проанализированы результаты серологической диагностики ЭВИ, проведенные в Хабаровском крае в 2018 и 2019 гг.

Так, в 2018 году парные сыворотки крови были отобраны у 81-го заболевшего г. Комсомольска-на-Амуре с диагнозом энтеровирусная инфекция. Для исследования в реакции нейтрализации (РН) использовали актуальные для г. Комсомольска 5 серотипов энтеровирусов, выделенных в данном эпидсезоне (табл. 1). Учитывали, как четырехкратные и большие, так и двукратные сероконверсии. Наиболее значительные приросты антител выявлены к энтеровирусу 70 типа – 37,0%, и Коксаки В5 – 29,0%. В 11 случаях зарегистрированы четырехкратные сероконверсии к 2-м и более вирусам. Всего лиц с положительными сероконверсиями выявлено в 63,0% случаев. У 32-х заболевших были собраны одиночные пробы крови в сроки от 2 до 11 дня болезни.

Таблица 1.

Результаты серологической диагностики энтеровирусных инфекций в г. Комсомольск-на-Амуре в 2018 г. (n=81)

Серотип, место выделения вируса		4*кратные и > сероконверсии	2*кратные сероконверсии	Всего сероконверсий
Энтеровирус 70, г. Комсомольск	абс.	24	6	30
	%	29,6	7,4	37,0
Коксаки В5, г. Комсомольск	абс.	18	6	24
	%	22,2	7,4	29,6
Коксаки В2, г. Комсомольск	абс.	2	6	8
	%	2,5	7,5	9,9
Коксаки А4,	абс.	6	9	15

г. Хабаровск	%	7,4	11,1	18,5
ЕСНО 6,	абс.	2	2	4
г. Комсомольск	%	2,5	2,5	4,9
Всего полож. лиц по	абс.	37	14	51
сероконверсиям	%	45,7	17,3	63,0

Для оценки коллективного иммунитета на наличие антител к пяти серотипам вирусов, 113 обследуемых больных были разделены на две группы (81 человек с парными сыворотками и 32 с одиночными). Наибольшее число серопозитивных лиц было к вирусу Коксаки А4 – 94,7%, причем все в высоких титрах $\geq 1/32$ (табл. 2).

Таблица 2.

**Оценка иммуноструктуры к энтеровирусам возбудителям ЭВИ в
г. Комсомольск-на-Амуре в сезон 2018 года (n=113)**

Серотипы вирусов, число обследованных лиц	Всего лиц с антителами		Из них с высоким уровнем антител 1/32 и выше *	
	абс.	%	абс.	%
Энтеровирус 70 113 чел.	88	77,9	74	65,5
Коксаки В5 113 чел.	62	54,9	58	51,3
Коксаки В2 113 чел.	54	47,8	43	38,1
Коксаки А4 113 чел.	107	94,7	107	94,7
ЕСНО 6 113 чел.	23	20,4	19	16,8

Примечание: * - с учетом сероконверсий (т.е. учтены титры антител)

К энтеровирусу 70 типа 77,9% обследованных содержали иммуноглобулины (Ig), причем 65,5% в высоких титрах – $\geq 1/32$. К вирусу Коксаки В5 выявлено 54,9% серопозитивных лиц, из них в титрах $\geq 1/32$ – 51,3%. К вирусу Коксаки В2 удельный вес серопозитивных составил 47,8%, с титрами $\geq 1/32$ – 38,1%. Наименьшее число серопозитивных обнаружено к вирусу ЕСНО 6 – 20,4%, из них с высокими уровнями антител всего 16,8%. К этому серотипу выявлено и наименьшее число сероконверсий – 4,9%, что свидетельствует о слабой циркуляции данного серотипа в г. Комсомольске-на-Амуре.

В 2018 г. проведена оценка уровня коллективного иммунитета и в г. Хабаровске, причем среди двух групп здорового населения: детей 3-4 лет и подростков 16-17 лет (табл. 3). Для исследования использовали два серотипа энтеровирусов Коксаки В5 и энтеровирус 71 типа. Выбор этих серотипов обусловлен тем, что энтеровирус 71 типа редко выявляется среди больных ЭВИ, а вирус Коксаки В5 в прошлом сезоне практически не циркулировал в г. Хабаровске, в 2017 г. был выделен всего 1 штамм этого серотипа. В сезоне 2018 г. в г. Хабаровске выделено 5 штаммов Коксаки В5 (9,8% среди всех выделенных вирусов), что стало признаком начавшейся активной циркуляции вируса. С целью построения прогноза циркуляции Коксаки В5 данные об уровне коллективного иммунитета к нему представляют определенный интерес. Как показали результаты исследования, у детей 3-4-х лет почти в 70,0% в 2018 г. не было антител к этому серотипу, а в группе 16-17 лет серонегативными оказались 58,8%.

Таблица 3.

**Возрастная иммуноструктура к энтеровирусам Коксаки В5
и энтеровирусу 71 в г. Хабаровске III кв. 2018 г.**

Серотип		Коксаки В5	Энтеровирус 71
Группы наблюдения			
Дети 3-4 года			
Обследовано		94	83
из них с антителами	абс.	29	59
	%	30,9	71,1
в т.ч. $T \geq 1/32$	абс.	15	28
	%	16,0	33,7
Дети 16-17 лет			
Обследовано		84	79
из них с антителами	абс.	35	57
	%	41,2	72,1
в т.ч. $T \geq 1/32$	абс.	21	44
	%	24,7	55,7
Всего обследовано		178	162
из них с антителами	абс.	64	116
	%	35,9	71,6

в т.ч. Т ≥ 1/32	абс.	36	74
	%	20,2	45,7

Выбор серотипа энтеровируса 71 обусловлен необходимостью постоянного наблюдения за ним в связи с возможной его высокой вирулентностью. В группе детей 3-4-х лет 71,1% обследованных были серопозитивными, причем 33,7% содержали Ig в титрах ≥1/32. Практически такой же показатель серопозитивных был и в группе 16-17 лет – 72,1%, но с большей долей лиц с высоким уровнем антител ≥1/32 – 55,7%.

В 2019 г. серологические исследования проведены только в г. Комсомольске-на-Амуре. С целью серодиагностики у 42 заболевших собраны парные сыворотки крови. Первые пробы крови забирала в первые 2-5 дней заболевания, повторно – через 7-15 дней. Сыворотки исследовались в РН на культурах клеток с вирусами, доминировавшими в вышеуказанном сезоне в г. Комсомольске-на-Амуре: на долю Коксаки В3 пришлось 39,5% среди положительных случаев в 2018 г.; Коксаки В5 – 18,4; ЕСНО7 – 18,4%. Сероконверсии (то есть повышение титра антител) к вирусу Коксаки В3 выявлены в 2019 г. в 21,4% случаев (в 9 из 42), с учетом 4-х кратных и 2-х кратных приростов концентрации антител (табл. 4).

В 7-ми случаях в сыворотках крови Ig к вирусу Коксаки В3 выявлены в высоких титрах – 1/1024 и, возможно, выше, т.к. определение титра проводили только до этого разведения. С учетом этих семи случаев, в группе обследованных больных с парными сыворотками крови суммарно положительными на антитела к Коксаки В3 оказались 38,1%, причем в трех случаях из них на культуре тканей были выделены энтеровирусы Коксаки В3.

Ниже приводим описание указанных трёх случаев:

1. Больной Л.А., 12 лет, диагноз – ЭВИ; I-я сыворотка забрана на 4-й день болезни, II-я на 20-й, титр антител к Коксаки В3 – 1/64; 1/256, вирус выделен из фекальной пробы.

2. Больной З.С., 4 года, диагноз – ЭВИ; I-я сыворотка забрана на 10-й день болезни, II-я на 21-й, титр антител – 1/1024; 1/1024, вирус выделен из фекальной пробы.

3. Больной Г.Р., 7 лет, диагноз – СВМ; I-я сыворотка забрана на 2-й день болезни, II-я на 11-й, титр антител – 1/256; >1/512, вирус выделен из фекальной пробы.

Таблица 4.

**Серологическая диагностика энтеровирусных инфекций у больных ЭВИ
в г. Комсомольске-на-Амуре в 2019 году**

Серотип вируса	Обследовано лиц парными сыв. – 1 Одиночно – 2 Всего – 3			Результаты РН			
				4хкратные и > сероконвер.	2х кратные сероконвер.	Высокие титры а/т без сероконверсий	Всего положительных случаев
Коксаки В3	1	абс.	42	7	2	7	16
		%	100,0	16,7	4,8	16,7	38,1
	2	абс.	29	-	-	8	8
		%	100,0	-	-	27,6	27,6
	3	абс.	71	-	-	15	24
		%	100,0	-	-	21,1	33,8
Коксаки В5	1	абс.	42	2	6	2	10
		%	100,0	4,8	14,3	4,8	23,8
	2	абс.	29	-	-	1	1
		%	100,0	-	-	3,4	3,4
	3	абс.	71	-	-	3	11
		%	100,0	-	-	4,2	15,5
ЕСНО7	1	абс.	42	10	1	2	13
		%	100,0	23,8	2,4	4,8	31,0
	2	абс.	29	-	-	1	1
		%	100,0	-	-	3,4	3,4
	3	абс.	71	-	-	3	14
		%	100,0	-	-	4,2	19,7

Одиночные пробы крови, отобранные ещё у двух вирусовыделителей Коксаки В3, содержали высокие титры антител к данному вирусу – 1/512 и ≥ 1/1024.

Сероконверсии у больных ЭВИ к вирусу Коксаки В5 составили 19,1%, а с двумя случаями одиночных проб сывороток крови с высокими титрами антител – 23,8% положительных результатов. К вирусу ЕСНО7 суммарные положительные показатели составили 31,0% случаев.

Среди 29 случаев заболеваний ЭВИ, в которых исследовались только одиночные сыворотки крови, наибольшее число больных с высоким уровнем (≥ 1/1024) антител было к вирусу Коксаки В3 – 8

случаев, тогда как к вирусам Коксаки В5 и ЕСНО7 – по одному случаю. Всего у 49 из 71-го (69,0%) обследованного больного энтеровирусная этиология подтверждена серологически – более чем двукратным повышением уровня антител в парных сыворотках и/или при наличии высокого титра антител в одиночных сыворотках крови.

Проведенная нами в 2019 г. оценка иммуноструктуры к вышеуказанным энтеровирусам среди лиц, перенесших энтеровирусную инфекцию, показала высокие уровни антител к вирусу Коксаки В3 у 49,3%, Коксаки В5 – у 12,7%; к вирусу ЕСНО7 – у 9,8% обследованных (табл. 5).

Таблица 5.

Оценка иммуноструктуры (по РН) к возбудителям ЭВИ у лиц, перенесших энтеровирусную инфекцию в г. Комсомольск-на-Амуре в сезон 2019 г.

Серотипы вирусов		Число обследованных	Выявлены антитела у обследованных				Всего лиц без антител
			Низкие 1/8-1/32	Средние 1/64-1/256	Высокие 1/512-1/1024	Всего лиц с антителами	
Коксаки В3	абс.	71	6	12	35	53	18
	%		8,5	16,9	49,3	74,6	25,4
Коксаки В5	абс.	71	14	20	9	43	28
	%		19,7	28,2	12,7	60,6	39,4
ЕСНО 7	абс.	71	38	9	7	54	17
	%		53,5	12,7	9,8	76,1	23,9

Сведения об оценке специфического иммунитета к энтеровирусу Коксаки В5, полученные в 2018 году у населения г. Хабаровска и г. Комсомольска-на-Амуре, позволили предположить возможность активной циркуляции этого серотипа в г. Хабаровске и слабой – в г. Комсомольске-на-Амуре в следующем эпидсезоне, то есть в 2019 году. Данный прогноз практически подтвердился. Так, в г. Хабаровске в сезон 2019 г. вирус Коксаки В5 был доминирующим, составив 33,1% среди типированных на культуре клеток энтеровирусов. В г. Комсомольске-на-Амуре этот серотип определен в 18,4%, заняв 3 место по удельному весу среди выделенных серотипов в 2019 году.

Заключение

Таким образом, с помощью серологических исследований отчасти удалось подтвердить диагноз в случаях отсутствия выделения энтеровирусов на культурах тканей. Показано использование данных о напряженности коллективного иммунитета к энтеровирусам в прогнозировании эпидемической ситуации по ЭВИ на предстоящий сезон. Так, удалось подтвердить роль показателей напряженности коллективного иммунитета к серотипу Коксаки В5 при составлении прогноза циркуляции данного серотипа и связанной с ним заболеваемости в следующем году.

В целом, плановый серологический контроль позволяет выявлять группы людей, наиболее подверженных риску заболевания, оценить степень защищенности лиц от ЭВИ, дать оценку и составить прогноз изменения эпидемиологической ситуации на конкретной территории.

Литература

1. Демина А.В., Терновой В.А., Шульгина Н.И., Нетесов С.В. Энтеровирусы. Часть 3. Лабораторная диагностика, лечение, иммунопрофилактика и профилактические мероприятия в очаге (обзорная статья) // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Том 31, №3. – С. 115-122.
2. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4, №1. – С. 27-36.
3. Козлов В.Г., Хапчаев Ю.Х., Ишмухаметов А.А. Энтеровирусная (неполио) инфекция и проблемы её диагностики // Менеджмент РЕМЕДИУМ. – 2014. - №12. – С. 49-52.
4. Организация и проведение вирусологических исследований материалов от больных полиомиелитом, с подозрением на это заболевание, с синдромом острого вялого паралича: МУК 4.2.2410-08. – Москва, 2008.
5. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции: МУ 3.1.1.2363-08. – Москва, 2008.
6. Buxbaum S., Berger A., Preiser W. et al. Enterovirus infections in Germany: comparative evaluation of different laboratory diagnostic methods // Infection. – 2001. – V. 21 (3). – P. 138-142.
7. Pallansch M.A., Roos R.P. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and never enteroviruses / Fields' Virology. Ed.Knipe D.N., Howley P.M. et al. – 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007/ - P. 839-893.
8. Polio Laboratory Manual. WHO, Geneva, 2004.

Сведения об ответственном авторе:

Резник Вадим Израилевич – кандидат мед. наук, врач-вирусолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», ведущий научный сотрудник Дальневосточного регионального центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: poliokhv@mail.redcom.ru

УДК: 001.8:[619:616.9-002.954-036.22](571.620)"2014/2018"

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЗА ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ КЛЕЩАМИ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В 2014-2018 ГГ.

Т.В. Мжельская¹, А.П. Романова¹, О.Е. Троценко¹, А.Г. Драгомерецкая¹,
Н.В. Алейникова¹, Е.В. Голобокова², Е.Н. Фомичева², И.Г. Пивоварова²,
Т.Н. Каравянская³

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

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

³Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск, Российская Федерация

Представлены данные эпидемиологического анализа заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ), иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ), сибирским клещевым тифом (СКТ) населения Хабаровского края в период с 2014 по 2018 гг. Проведено ранжирование клещевых инфекций по климатическим зонам, проанализирована сезонная динамика инфекций. Показатели заболеваемости КЭ, ИКБ в анализируемый период были ниже общероссийского уровня. Результаты эпизоотологических наблюдений подтверждают циркуляцию на территории края 6 возбудителей возвращающихся и «новых» инфекций с трансмиссивным механизмом заражения. Отмечено изменение ситуации в отношении КЭ в северном районе, неэндемичном по клещевому энцефалиту.

Ключевые слова: природные очаги, иксодовые клещи, клещевые инфекции, эпидемиология, эпизоотология.

EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF INFECTIONS TRANSMITTED BY TICKS IN THE KHABAROVSK TERRITORY IN 2014-2018

T.V. Mzhelskaya¹, A.P. Romanova¹, O.E. Trotsenko¹, A.G. Dragomeretskaya¹, N.V. Aleinikova¹,
E.V. Golobokova², E.N. Fomicheva², I.G. Pivovarova², T.N. Karavyanskaya³

¹FBIS Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Khabarovsk, Russian Federation;

²FBIZH "Center of hygiene and epidemiology of the Khabarovsk krai" of Rosпотребнадзор, Khabarovsk, Russia Khabarovsk, Russian Federation;

³Administration of the Federal service for surveillance on consumer rights protection and human well-being of the Khabarovsk region, Khabarovsk, Russian Federation

The data of an epidemiological analysis of the incidence of tick-borne encephalitis (TBE), tick-borne borreliosis (TBB), Siberian tick-borne typhus in the Khabarovsk Territory are presented. Tick-borne infections were ranked by climatic zones; seasonal dynamics of infections was analyzed. The incidence rates of TBE, TBB in the analyzed period were lower than the national level. The results of epizootological observations confirm the circulation in the territory of the region of 6 pathogens of returning and "new" infections with a transmissible infection mechanism. A marked change in the situation with respect to TBE in the northern region non-endemic for tick-borne encephalitis was registered.

Key words: natural foci, ixodic ticks, tick-borne infections, epidemiology, epizootology.

Введение

В 2019 году исполнилось 80 лет с момента создания академиком Е.Н. Павловским учения о природной очаговости болезней человека, основные положения которого были изложены на общем собрании Академии наук СССР 29 мая 1939 г. и опубликованы в вестнике Академии наук СССР № 10 того же года. «Болезни с природной очаговостью стары для природы и «новые» лишь в отношении времени и условий поражения ими людей и еще более «новые», если судить о времени, когда врачи научились правильно их распознавать» (Е.Н. Павловский, 1946 г.) [22]. Основополагающим в учении является

понятие «природного очага». По определению Е.Н. Павловского, природный очаг – участок географического ландшафта со свойственным ему биоценозом, среди особей которого циркулирует возбудитель инфекции. В формулировках «природных очагов», изложенных разными исследователями, подчеркивается, что возбудители болезней – обязательный составляющий компонент природного очага. При трансмиссивных инфекциях сочленами биоценоза являются переносчики возбудителей (векторы) и многие резервуарные хозяева.

В С.П. 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами» определение природного очага изложено в следующей редакции: природным очагом является наименьшая территория одного или нескольких ландшафтов, где циркуляция возбудителя осуществляется без заноса его извне неопределенно долгий срок в пределах популяции переносчика [26].

Антропоургическим очагом является природный очаг, возникший в результате преобразования природной среды человеком или очаг, существующий в преобразованной среде [26].

По мнению Е.Н. Павловского (1960), «Для понимания случая природно-очаговой болезни существует необходимость не удовлетворяться фактом выделения «признанного» возбудителя болезни, но по возможности определять наличие других организмов в составе паразитогенеза».

Территориями, эндемичными по КЭ и другим инфекциям, являются регионы с наличием устойчиво функционирующих эндемических и эпизоотических очагов. Для признания территорий, эндемичных по клещевым трансмиссивным инфекциям (КТИ), необходимы наличие переносчиков, инфицированных возбудителями, повторяемость заболевания, интенсивные контакты населения с клещами [25].

По мнению Э.И. Коренберга (2013), эндемичность природных очагов определяется лоймопотенциалом очагов и степенью контакта с ними населения [11, 12].

Хранителями и переносчиками многих возбудителей трансмиссивных инфекций являются иксодовые клещи, обитающие на значительной территории Российской Федерации от западных границ до Дальнего Востока, включая о. Сахалин. Наиболее активные природные очаги КТИ расположены в зонах широколиственных, хвойно-широколиственных, среднетаежных лесов.

Природно-очаговые инфекции (ПОИ) с трансмиссивным механизмом заражения по-прежнему актуальны для практического здравоохранения в России. В 2016 году зарегистрировано 2035 случаев КЭ, в 2017 – 1934, в 2018 – 1727. Не смотря на снижение заболеваемости, тяжесть инфекции определяется наличием ежегодно регистрируемых летальных исходов. В настоящее время 45% от всех случаев КЭ приходится на Сибирский Федеральный округ. Число больных КЭ в ДФО составляет 1,7% от всей совокупности случаев клещевого энцефалита [33].

Ежегодно в стране регистрируется от 5700 до 9000 случаев иксодового клещевого боррелиоза [31]. Клещевой риккетсиоз (КР, он же СКТ) распространен в Азиатской части России и на Дальнем Востоке. Наиболее высокая заболеваемость КР регистрируется в Хабаровском крае – 19,54 на 100 тыс. нас. На ограниченных территориях страны зарегистрированы случаи гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза. В Хабаровском крае случай моноцитарного эрлихиоза официально зафиксирован в 2014 году.

В Азиатской части РФ в 2009-2015 гг. в структуре ПОИ доминировали инфекции с трансмиссивным механизмом заражения – 94,5% [20,21]. В Хабаровском крае наиболее эпидемически значимыми являются клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз, а самое массовое (по числу случаев) заболевание – сибирский клещевой тиф.

Хабаровский край площадью 788,6 км² расположен в центре Дальневосточного федерального округа (ДФО), занимает 46% общей площади страны и 12,7% территории ДФО. Площадь территорий, эндемичных по КЭ, находящихся в пределах ареала обитания иксодовых клещей – 386000 км², что составляет 48,9% всей площади региона.

Население края – 1 328 332 человек. По числу жителей край занимает 2 место в ДФО после Приморского. В крае 17 административных районов, 2 административных округа (г. Хабаровск, г. Комсомольск-на-Амуре) численностью более 400 человек, в составе края 22 городских и 191 сельских поселений. На всей территории края распространена лесная (таежная) зона, где обитают иксодовые клещи. Северный (Охотский) район расположен в лесотундровой зоне.

Климат края умеренно-континентальный с муссонными проявлениями. Районы края, эндемичные по КЭ и другим клещевым инфекциям, характеризуются умеренно холодной малоснежной зимой, теплым влажным летом. На территории районов большое количество дней (100-130) с температурой воздуха больше 10°C, сумма осадков 400 – 700 мм.

В целом, климатогеографические условия Хабаровского края благоприятны для жизнедеятельности переносчиков, резервуаров возбудителей КТИ и репродукции в них инфекционных патогенов. Заболеваемость клещевыми инфекциями в крае регистрируется в 14 административных районах, г. Хабаровске и г. Комсомольск-на-Амуре.

Районы края, эндемичные по КЭ, расположены в разных геоботанических зонах: светлехвойной, темнехвойной, хвойно-широколиственной тайги [14]. Из 11 видов иксодовых клещей, обитающих на территории края, эндемически значимыми являются таежный клещ *Ixodes persulcatus*, дальнево-

сточный вид *Dermacentor silvarum*, клещи рода *Haemophysalis*, являющиеся хранителями и переносчиками вируса КЭ, боррелий комплекса *B.b.s.l.*, сибирского клещевого тифа. Основных переносчиков возбудителей «новых» инфекций предстоит уточнить.

Регулярный эпидемиологический мониторинг так же, как и эпизоотологические наблюдения, является обязательным элементом эпидемиологического надзора за функционированием природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций, необходимого для планирования и осуществления адекватных для разных регионов профилактических мероприятий специфической и неспецифической защиты населения от инфекций [11,29]. Выявление «новых» возбудителей на конкретных территориях призвано привлечь внимание медицинских работников к вероятности возникновения ранее не диагностированных инфекций в период активности в природе иксодовых клещей.

Следует обратить внимание на хронику выделения возбудителей и изучения трансмиссивных клещевых инфекций в Российской Федерации: 1936 – 1937 гг. – открытие возбудителей клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза; 80-е годы XX века – начало изучения в России иксодовых клещевых боррелиозов; 1992 г. – начало официальной регистрации ИКБ; 1999 г. – первые сообщения о новом заболевании из группы эрлихиозов [10, 23]; 2002 г. – изоляция из клинического материала и клещей *Haemophysalis concinna* возбудителя дальневосточного риккетсиоза – *Rickettsia heilongjiangensis* (г. Хабаровск, г. Омск) [15, 16, 34]. 2003 г. – сотрудниками Центрального НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора из крови больных безэритемной формой ИКБ изолирована ДНК *Borrelia miyamotoi*. После чего в России начато изучение распространения возбудителя по территориям страны и определение его роли в инфекционной патологии населения [2, 6, 13, 18, 19, 32]. 2013 г. – начало официальной регистрации гранулоцитарного анаплазмоза человека, моноцитарного эрлихиоза человека. Термин «новые» и возвращающиеся (вакциноуправляемые) инфекции введен в практику в 80-е годы XX века.

Цель исследования – провести эпидемиологический анализ заболеваемости клещевыми инфекциями (клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами, сибирским клещевым тифом) за пятилетний период наблюдений, а также подтвердить эндемичность территорий в отношении КЭ и циркуляцию в Хабаровском крае возбудителя «новой» инфекции, вызываемой *Borrelia miyamotoi*.

Материалы и методы

В работе использованы данные формы 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», письма Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту за 2014-2018 гг.», данные по заболеваемости клещевыми инфекциями и числу обращений жителей края в медицинские учреждения по поводу присасывания клещей, представленные Центром гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае.

В 2014-2018 гг. в лабораторию клещевого энцефалита и других природно-очаговых инфекций жителями региона доставлялись клещи, снятые с людей после присасывания в г. Хабаровске и населенных пунктах Хабаровского края. Исследовались также клещи, удаленные после присасывания к жителям края и собранные с растительности энтомологом Центра эпидемиологии и микробиологии в Хабаровском крае.

Гомогенизацию клещей проводили в гомогенизаторах Speedmill Plus (Германия) и TissueLyser ZT (Германия). Выявление антигена вируса клещевого энцефалита в клещах, удаленных после присасывания, осуществляли с помощью набора реагентов «Вектор-ВКЭ-антиген» (ЗАО «Вектор –Бест», г. Новосибирск). Выявление нуклеиновых кислот возбудителей КТИ в исследуемых пробах проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов реагентов «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaffeensis*», «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi sensu lato*» (ЗАО «Вектор –Бест», г. Новосибирск), согласно инструкций производителей. Для детекции *Borrelia miyamotoi* в клиническом материале и в клещах применен генодиагностический метод ПЦР-РВ с использованием набора реагентов, разработанного в АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Амплификацию нуклеиновых кислот выполняли на термоциклерах с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «iQ5 iCycler» («Bio-Rad», США) и «Rotor-Gene 6000» («Qiagen», Германия).

Результаты и обсуждение

На территории Хабаровского края, где в 1937 году был выделен возбудитель (вирус) клещевого энцефалита, функционируют классические природные очаги КТИ. За прошедший период наблюдений за КЭ произошли существенные эволюционные изменения возбудителя, что несомненно сказывается на проявлениях эпидемиологического процесса на эндемичных территориях страны [11, 24]. Происходящая в настоящее время дивергенция дальневосточного (1) и сибирского (3) геновариантов вируса КЭ повлечет изменения популяции возбудителя, циркулирующего на территории Хабаровского края.

Территориальные особенности клещевого энцефалита, как и других природно-очаговых инфекций, требуют изучения для прогнозов и профилактики заболеваний [4]. Изменение климата на Европейском и Азиатском континентах Российской Федерации повлияло на расширение ареала эндемичных территорий, увеличение сроков эпидемической активности клещей – переносчиков возбудителей трансмиссивных инфекций [1].

В 2014-2018 годах в крае зарегистрировано 1212 случаев инфекций с трансмиссивным механизмом заражения (КТИ): 33 человека переболели КЭ (показатель на 100 тыс. нас. – 2,47), 247 – иксодовым клещевым боррелиозом (18,46), 932 – сибирским клещевым тифом (69,71). КТИ в структуре всех природно-очаговых инфекций на территории Хабаровского края составляют 81% [8,9].

Следует отметить, что отдельная регистрация заболевших клещевым риккетсиозом, вызываемым *Rickettsia sibirica*, и дальневосточного риккетсиоза, возбудителем которого является *Rickettsia heilongjiangensis*, в крае не проводится [3, 5, 16]. С определенной долей уверенности можно предположить, что в ряде случаев заболевание СКТ вызвано именно *Rickettsia heilongjiangensis* [5].

Структура заболеваемости клещевыми инфекциями в Хабаровском крае в 2014-2018 гг. представлена на рисунке 1.

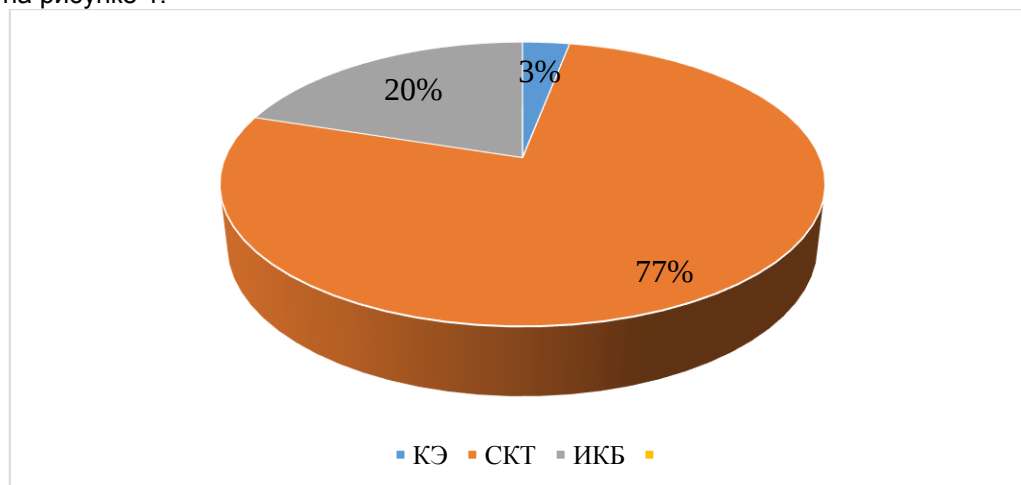


Рис. 1. Структура заболеваемости клещевыми инфекциями в Хабаровском крае в 2014-2018 гг.

В 2004 году на долю КЭ в структуре заболеваемости КТИ приходилось 6%, ИКБ – 41%, СКТ – 53% (устное сообщение Т.Н. Каравянской, 2005 г.). То есть в анализируемый период наблюдений (2014-2018 гг.) произошло снижение заболеваемости КЭ, ИКБ и увеличение СКТ.

Заболеваемость КЭ, ИКБ в крае с 2014-2018 гг. была меньше общероссийского уровня (рис. 2, 3). Исключение составил 2016 год, когда заболеваемость ИКБ превысила заболеваемость стране (5,07 против 4,18).

В период с 1957 по 1969 годы заболеваемость КЭ в крае превышала заболеваемость в РФ [7]. Снижение заболеваемости в крае началось с 1996 года (показатель на 100 тыс. нас. в крае 4,7 против 5,9 в 1995 г.). Среднемноголетний уровень заболеваемости в 1996-2004 гг. – 2,9, что было на 44% ниже среднероссийского [7, 8].

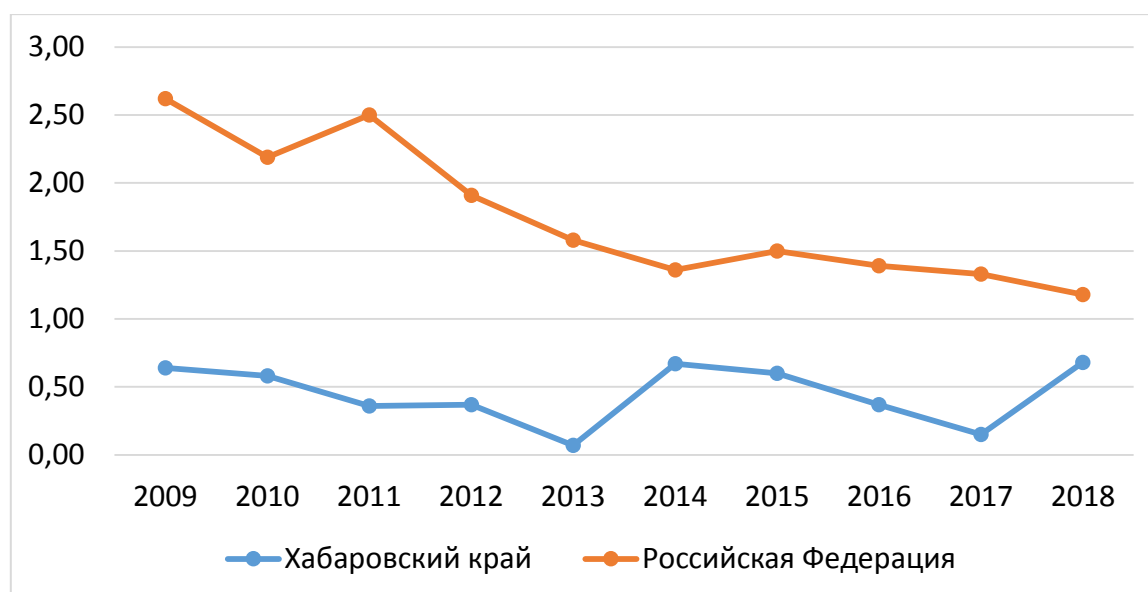


Рис. 2. Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом в Хабаровском крае в показателях на 100 тыс. нас. в 2009-2018 гг. в сравнении с показателями по Российской Федерации

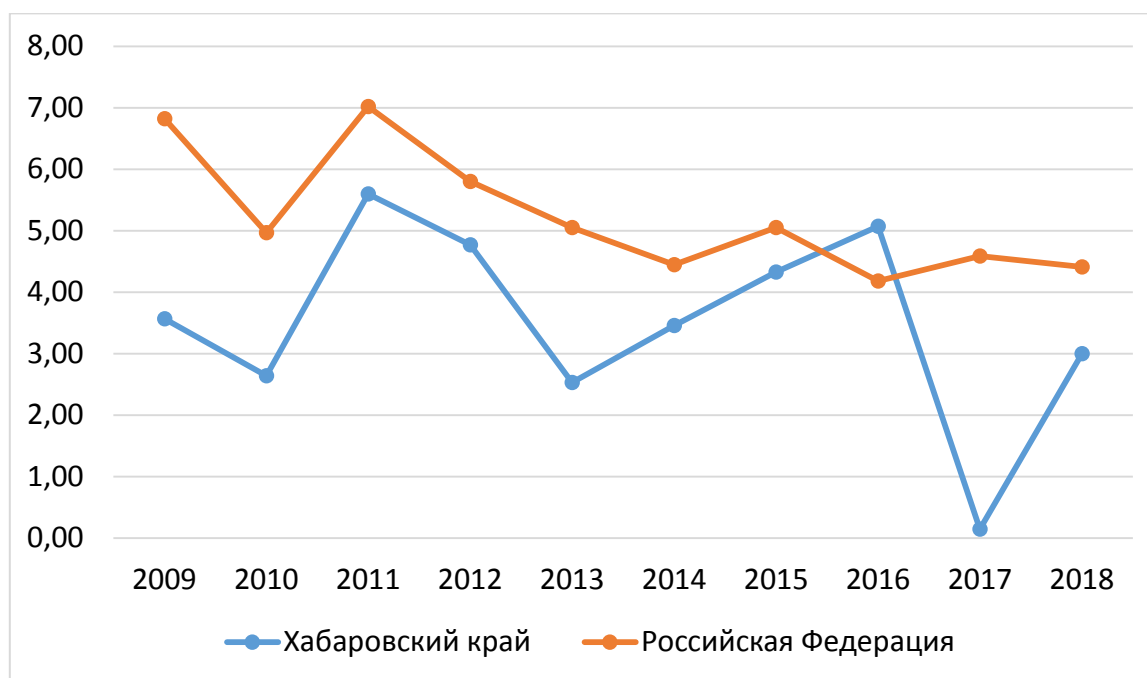


Рис. 3. Динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Хабаровском крае в показателях на 100 тыс. нас. в 2009-2018 гг. в сравнении с показателями по Российской Федерации

В 1992 году – долевое соотношение клещевых инфекций в крае: КЭ – 38%, ИКБ – 4 %, СКТ – 58% [9]. В 1998-2007 гг. структура заболеваемости КТИ в крае: КЭ – 5,4%, ИКБ – 34,2%, СКТ – 60,4% [8].

В 2017 году произошло снижение заболеваемости всех анализируемых инфекций (рис. 4). Среднемноголетний показатель заболеваемости КЭ составил 0,49, ИКБ – 3,69, СКТ – 13,95 на 100 тыс. нас. За 5 лет наблюдений зафиксировано 3 случая летальных исходов клещевого энцефалита, т.е. 9,09% от всех заболевших КЭ.

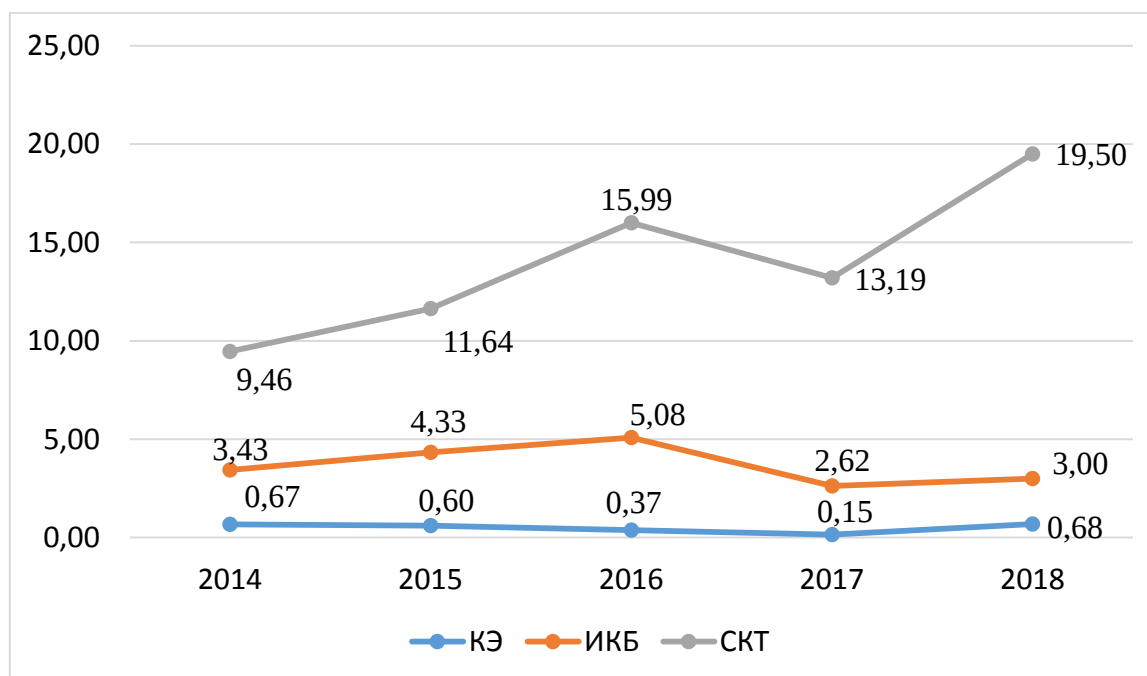


Рис. 4. Заболеваемость клещевыми трансмиссивными инфекциями в Хабаровском крае (в относительных показателях на 100 тыс. нас.).

Примечание: КЭ – клещевой энцефалит, ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз, СКТ – сибирский клещевой тиф.

Клещевым энцефалитом, как и в 2000-2010 гг., болели преимущественно жители южной и центральной климатических зон края, заболеваемость в северной зоне в 2014-2018 гг. возросла с 12% до 18,18%. ИКБ чаще регистрируется в центральной климатической зоне, СКТ – в южной (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение заболеваемости клещевыми инфекциями по климатическим зонам края

Инфекции	Климатические зоны, % долевого структуры		
	южная	центральная	северная
Клещевой энцефалит (КЭ)	39,4±1,5	42,42±8,6	18,18±3,15
Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ)	27,53±2,84	58,3±3,13	14,17±2,21
Сибирский клещевой тиф (СКТ)	80,36±1,3	19,54±0,64	0,10±0,1

Данные территориального распределения КТИ в крае должны быть учтены при проведении профилактических мероприятий и диагностики инфекций в эпидемические сезоны. Следует отметить, что в южной и центральной части края наибольший процент заболевших КЭ в г. Хабаровске и г. Комсомольск-на-Амуре (49% и 21% соответственно).

Сезонная характеристика КЭ, ИКБ, СКТ в Хабаровском крае представлена следующим образом: пик заболеваемости КЭ – июнь, июль; месяц повышенной заболеваемости ИКБ, СКТ – июль; в осенние месяцы (сентябрь, октябрь) жители края болеют в основном ИКБ и СКТ.

Клещевой энцефалит в 2014-2018 гг. зарегистрирован у жителей 8 эндемичных районов края, иксодовый клещевой боррелиоз – в 10, СКТ – в 11 районах. Клинические случаи КТИ ежегодно выявлялись в г. Хабаровске, спорадически – в г. Комсомольск-на-Амуре. Обращает на себя внимание отсутствие в анализируемый период заболеваний КТИ в районе имени Полины Осипенко, эндемичном по КЭ, где ежегодно зафиксированы случаи присасывания клещей. Ситуация в данном районе подлежит дальнейшему изучению, включая исследование уровня популяционного иммунитета к вирусу КЭ у жителей этого региона.

Доля детей в структуре всех заболевших КЭ в 2014-2018 гг. составила 21±7,1%; ИКБ – 11,33±2,04%; СКТ – 3,86±0,63%. Доля детей среди больных КЭ в начале изучения инфекции и до 90-х годов XX века в крае достигала 30% и более [7]. Ситуация изменилась с 2001 года, когда в 2000 году в практику иммунопрофилактики была введена новая инструкция по применению противоклещевого иммуноглобулина, регламентирующая дозу препарата из расчета 0,1 мл на 1 кг массы тела.

В 2018 году клещевым энцефалитом в крае переболело 4 детей в возрасте до 14 лет, из них 3 были не привиты и не вводили с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин. Клинические формы КЭ у них были следующими: очаговая – у 2, менингеальная – у 1, еще у 1 ребенка, защищенного вакцинацией и специфическим иммуноглобулином, была стертая форма заболевания в сочетании с безэритемной формой ИКБ.

Мониторинг природных очагов предусматривает оценку погодных условий на конкретных эндемичных территориях, которые влияют на начало, длительность эпидемической активности переносчиков возбудителей – иксодовых клещей, степень контакта с ними жителей регионов. Погодные условия в 2014-2018 гг. на территории края в целом соответствовали среднесезонным показателям. Вместе с тем можно отметить аномально раннее начало весны 2014 года, высокий снежный покров в течение зимы 2014-2015 гг., что вызвало замедленный выход из зимней диапаузы иксодовых клещей и, как следствие, более позднее начало их эпидемической активности. Аномально теплая осень в 2018 году ознаменовалась длительным периодом активности клещей и появлением значительного числа личинок и нимф новой генерации. В целом, клещи на территории края встречаются в течение 7 месяцев (с апреля по октябрь).

Косвенным показателем численности иксодовых клещей в анализируемые годы являются случаи обращений жителей в медицинские организации (МО) регионов по поводу присасывания клещей. В крае в 2014 году зарегистрировано 5542 обращения, в 2015 – 8044, в 2016 – 7012, в 2017 – 5738, в 2018 – 6206. Средний показатель обращаемости в период наблюдений 6500 в год. Пики присасывания клещей к жителям края – 3 декада мая, 1 и 2 декады июня. Период возможных контактов с клещами зависит от погодных условий эпидемических периодов. В аномально теплые осенние месяцы 2018 году последний клещ на исследование был доставлен 1 ноября.

Ежегодно регистрируются случаи присасывания клещей на территории г. Хабаровска – краевого центра, однако данный факт не является свидетельством формирования в городе устойчивых антропоургических очагов [26]. Клещи могут быть занесены мелкими грызунами, бродячими собаками и жителями после работы и отдыха в лесной местности. Так, участвовавшие в 2013-2014 гг. случаи присасывания клещей в черте города логично объяснить их доставкой грызунами, мигрирующими из подтопленных регионов в период наводнения 2013 года.

Ежегодно до 30% обращений приходится на детей до 17 лет. В анализируемые 2014-2018 годы наибольшее число контактов с клещами зарегистрировано в г. Хабаровске, г. Комсомольске-на-Амуре, в районе им. Лазо, Бикинском, Амурском, Советско-Гаванском районах. Обращаемость населения в МО после присасывания клещей в показателях на 100 тыс. нас. естественно выше в районах с небольшим числом населения (Николаевский, Ульчский районы, район им. Полины Осипенко).

Например, при 18 контактах с клещами людей в малонаселенном районе им. Полины Осипенко относительный показатель составил 389 на 100 тыс. нас., в Хабаровском районе с большим числом жителей при 112 случаях присасывания клещей показатель на 100 тыс. населения оказался значительно меньшим – 124,2 (2017 год). Чаще присасываются клещи на территориях южных и центральных районов края, вместе с тем 7,65% приходится на жителей северных муниципальных образований (Николаевский, Ульчский, имени Полины Осипенко районы), что свидетельствует о наличии в них ареалов обитания иксодовых клещей.

В эпидемиологии КЭ за последние 20 лет произошли существенные изменения. Инфекция перестала быть профессиональным заболеванием. Болеют КЭ преимущественно городские жители, посещающие пригородные лесные биотопы с бытовой целью [8, 11]. В пригородных зонах г. Хабаровска расположено больше 14000 садово-огородных участков, прилегающих к лесным массивам хребтов Малый и Большой Хехцир. Подавляющее большинство лиц, отмечавших присасывание клещей – жители пенсионного возраста, работающие на этих участках.

Существенными показателями активности природных очагов КТИ являются уровни зараженности возбудителями клещевых инфекций переносчиков – иксодовых клещей. За 2014-2018 гг. 12379 экзemplаров клещей, снятых с жителей, исследовали на наличие антигена вируса КЭ. Клещи, спонтанно зараженные вирусом КЭ, выявлялись ежегодно в течение всего эпидемического сезона. Показатели вирусоборности напивавшихся клещей составляли $10,3 \pm 0,72\%$; $7,1 \pm 0,5\%$; $5,9 \pm 0,45\%$; $1,61 \pm 0,25\%$; $1,25 \pm 0,2\%$ в 2014, 2015, 2016, 2017 и 2018 годах соответственно, т.е. после пикового уровня в 2014 году последовало постепенное снижение выявляемости антигена вируса КЭ в течение 4-х лет.

С отрицательным результатом исследовано 876 клещей, собранных с растительности в 2016-2018 гг. Антиген вируса КЭ выявлен в 3 из 174 живых клещей ($1,72 \pm 0,88\%$), обследованных в 2014 г., когда была зарегистрирована пиковая зараженность напивавшихся клещей. Данные результаты согласуются с принятым мнением о повышенной агрессивности клещей, содержащих нейротропный вирус, и активной репродукции возбудителя во время трансмиссии на теле человека [17].

Исследование клещей, снятых с населения, на наличие в них антигена вируса КЭ определяет тактику экстренной иммунопрофилактики, особенно у не вакцинированных лиц. Наши наблюдения последних лет свидетельствуют об отсутствии заболевших КЭ среди лиц, отмечавших присасывание инфицированных клещей на фоне введения с профилактической целью в регламентированные сроки противоклещевого иммуноглобулина.

Результаты исследования иксодовых клещей на инфицирование возбудителями бактериальной этиологии представлены в публикации А.П. Романовой с соавт. [26, 27], которые подтверждают циркуляцию на территории края 4 возбудителей, передающихся иксодовыми клещами. Изучение распространения на территории края возбудителя «нового» инфекционного заболевания из группы иксодовых клещевых боррелиозов требует уточнения его роли в патологии у жителей края.

В 1995 году было опубликовано сообщение о выделении из клещей *Ixodes persulcatus* на острове Хоккайдо (Япония) нового инфекционного агента, названного *Borrelia miyamotoi*, позднее боррелия была выявлена в иксодовых клещах и клиническом материале от больных в Европе, США [35,36]. В России ДНК *Borrelia miyamotoi* обнаружена в клещах на разных территориях РФ в 1,9-5,7% случаев [32]. В 2003 году сотрудниками Центрального НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора возбудитель был выявлен в крови больных с безэритемной формой болезни Лайма, после чего в стране было начато изучение нового патогена. Исследованиями 2014-2016 гг. роль *Borrelia miyamotoi* в инфекционной патологии была окончательно доказана [13].

В Хабаровском НИИ эпидемиологии и микробиологии изучение инфицированности иксодовых клещей *Borrelia miyamotoi* начато в 2014 году. С этой целью в 2014-2017 гг. исследовано 926 клещей, удаленных после присасывания к жителям края, и 612 клещей, собранных с растительности. ДНК *Borrelia miyamotoi* выявлена в $5,2 \pm 0,72\%$ клещей, снятых с людей, и в $3,1 \pm 0,7\%$ клещей, собранных с растительности [6,19].

В 2015 году обследовано 20 пациентов инфекционного отделения 10 городской больницы г. Хабаровска с подозрением на «клещевые» инфекции, развившиеся после присасывания клеща. В лейкоцитарной фракции крови двух больных была выявлена ДНК *Borrelia miyamotoi*. Генетический маркер возбудителя был подтвержден секвенированием в г. Новосибирске (межинститутский центр секвенирования) по гену *qlpQ*, который отсутствует у боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Выделенные в Хабаровском НИИЭМ изоляты зарегистрированы в международной электронной базе данных GenBank под № K4974.151, K4974.152 [6, 18, 19]. Исследования, подтверждающие циркуляцию по территории края «нового» возбудителя и его роли в инфектологии, будут продолжены.

В 2018 году проанализирована степень специфической защиты от КЭ жителей края по данным обращений в МО после присасывания клещей. Привиты были $17,0 \pm 1,32\%$ взрослых и $21,21 \pm 0,85\%$ детей. Экстренную иммунопрофилактику получили $92,14 \pm 0,56\%$ детей и $22,71 \pm 0,6\%$ взрослого населения. К действенной мере неспецифической профилактики КТИ относятся акарицидные обработки, выполняемые на проблемных территориях, которые увеличились в крае в 2018 году по сравнению с 2014 годом (2053,6 га против 1937,4 га соответственно).

Сотрудниками Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока, Омского НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора опубликованы прогнозы заболеваемости клещевыми инфекциями на 2019 г. [21, 30, 31, 33]. В публикациях отмечено, что на долю ДФО в структуре заболеваемости КЭ в РФ приходится 1,7%, ИКБ – 4,1%, при этом подчеркнуто возрастание в Хабаровском крае заболеваемости СКТ, который является эндемичным для территорий Сибири и Дальнего Востока [33]. В целом, указанные авторы не прогнозируют существенное изменение заболеваемости всеми клещевыми трансмиссивными инфекциями при условии отсутствия влияния непредвиденных абиотических (прежде всего, погодных) и социальных факторов на эндемичных по КТИ территориях Сибири и Дальнего Востока.

Заключение

Результаты эпидемиологического анализа подтвердили эндемичность территории Хабаровского края в отношении КЭ и других клещевых инфекций. Заболеваемость инфекциями с трансмиссивным механизмом заражения регистрировалась в 13 районах края: ежегодно в городе Хабаровске, спорадически – в Комсомольск-на-Амуре и других районах края, за исключением района имени Полины Осипенко, где она не выявлялась, несмотря на зафиксированные случаи присасывания клещей к жителям района.

Два случая заболевания КЭ (1 – у взрослого и 1 – у ребенка) зарегистрировано в 2018 году в неэндемичном по КЭ Тугуро-Чумиканском районе, на территории которого в том же году отмечено 16 случаев присасывания клещей. Заболевшие КЭ оказались жителями одного населенного пункта, расположенного рядом с административным центром. Оба заболевших были не привиты и не получали с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин. У ребенка отмечена очаговая, у взрослого – стертая форма инфекции. Наблюдение за ситуацией в выше названных районах следует продолжить.

В течение последнего пятилетнего периода произошло перераспределение заболеваний КЭ, ИКБ, СКТ на территории края. КЭ регистрируется преимущественно у жителей южной и центральной климатических зон, ИКБ – центральной зоны, СКТ – южной зоны края.

На территории края, преимущественно в южной части (пригороде г. Хабаровска), подтверждена циркуляция в иксодовых клещах 4 возбудителей «новых» инфекционных заболеваний: гранулоцитарного анаплазмоза человека, моноцитарного эрлихиоза человека, дальневосточного клещевого риккетсиоза, клещевой возвратной лихорадки, вызываемой *Borrelia miyamotoi*. Последняя также выявлена в клиническом материале от больных с подозрением на клещевые инфекции.

В структуре клещевых трансмиссивных инфекций, как и в прежние годы, в анализируемый период преобладали случаи сибирского клещевого тифа. В многолетней динамике доля КЭ снизилась до 3%, ИКБ – уменьшилась до 20%, СКТ – возросла на 17%.

Увеличение объемов акарицидных обработок проблемных территорий в 2018 году по сравнению с 2014 годом является действенной мерой неспецифической профилактики всех клещевых трансмиссивных инфекций.

Факты присасывания клещей к жителям северных районов края свидетельствуют о расширении ареала их обитания и требуют дальнейшего подтверждения, в том числе энтомологического.

С учетом того, что природные очаги трансмиссивных клещевых инфекций не могут быть ликвидированы ввиду наличия постоянного состава биоценозов: резервуарных хозяев – прокормителей всех фаз развития клещей, переносчиков возбудителей (векторов) [12, 29, 33], считаем необходимым акцентировать внимание на неспецифической профилактике, в том числе индивидуальной защите населения от присасывания клещей. По мнению Е.Н. Павловского (1960), «Важность неспецифической профилактики природно-очаговых болезней тем более велика, что специфическая профилактика их практически не обеспечена».

Эпидемиологический мониторинг за природно-очаговыми инфекциями служит основой для планирования профилактических мероприятий и привлекает внимание медицинских работников к «новым» заболеваниям в эпидемический период активности иксодовых клещей.

Литература

1. Алексеев А.Н. Влияние глобального изменения климата на кровососущих паразитов и передаваемых ими возбудителей болезней // Вестник Российской АМН. – 2010 г. – № 3. – с. 21 – 25.
2. Багаутдинова Л.И., Сарксян Д.С., Дударев М.В. и др. клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* // Практическая медицина. – 2013 г. – № 5 (74). – С. 125 – 130.

3. Бондаренко Е.И., Мокрецова Е.В., Здановская Н.И. и др. Выявление возбудителей клещевого риккетсиоза в клещах и крови пациентов на Дальнем Востоке с помощью ПЦР-анализа в режиме реального времени // Лаборатория ЛПУ. – 2014 г. – Спец. выпуск № 5. – С. 44 – 48.
4. Борисов В.А., Ющук Н.Д., Малов И.В. и др. Особенности клещевого энцефалита в различных регионах // Журнал микробиологии. – 2002 г. – № 2. – С. 43 – 47.
5. Гранитов В.М., Арсеньева Н.В., Бесхлебова О.В. и др. Первый клинический случай клещевого риккетсиоза, вызванный *Rickettsia heilongjiangensis* на территории Сибири // Инфекционные болезни. – 2014 г. – № 3, том 12. – С. 91 – 94.
6. Драгомерецкая А.Г., Мжельская Т.В., Троценко О.Е. и др. Инфицированность переносчиков и случаи заражения людей *Borrelia miyamotoi* на территории Хабаровского края // Аналитическая справка. – Хабаровск, 2014 г. – С. 14.
7. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. – Хабаровск, 2013. – Выпуск 36. – С. 248.
8. Каравянская Т.Н., Захарычева Т.А., Воронкова Г.М. и др. Результаты наблюдений за трансмиссивными клещевыми инфекциями в Хабаровском крае в 1998 – 2007 гг. // Дезинфекционное дело. – 2010. – № 1. – С. 34 – 37.
9. Кожевникова Н.В., Воронкова Г.М., Голубева Е.М. и др. Пространственная структура инфекций, передаваемых клещами в Хабаровском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – № 11. – С. 71 – 78.
10. Коренберг Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1999 г. – № 14. – С. 6 – 10.
11. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин С.Н. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – Москва, 2013. – С. 463.
12. Коренберг Э.И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – № 6 (91). – С. 18 – 29.
13. Леонова Г.Н., Бондаренко Е.И., Иванис В.А. и др. Первые случаи заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi* на Дальнем Востоке России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы – 2017. – № 3. – С. 57 – 64.
14. Медико-экологический атлас Хабаровского края и Еврейской автономной области - редактор В.И. Волков. – Хабаровск, 2005. – С. 111.
15. Медяников О.Ю., Сидельников Ю.Н. Иванов Л.И. и др. дальневосточный клещевой риккетсиоз – новая нозологическая единица, но хорошо известное заболевание // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 6. – С. 61 – 62.
16. Медяников О.Ю., Макарова В.А. Дальневосточный клещевой риккетсиоз: описание нового инфекционного заболевания // Вестник Российской АМН. – 2008 г. – № 7. – С. 41 – 43.
17. Мельникова О.В., Ботвинкин А.Д., Данчинова Г.А. Сравнительные данные о зараженности вирусом клещевого энцефалита голодных и напивавшихся клещей (по результатам иммуноферментного анализа) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1997 г. – № 1. – С. 44 – 49.
18. Мжельская Т.В., Бондаренко Е.И., Иванов Л.И. и др. Результаты молекулярно-генетического анализа клинического материала от пациентов с подозрением на инфекции, передающиеся иксодовыми клещами // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2016. – № 31. – С. 59 – 63.
19. Мжельская Т.В., Бондаренко Е.И., Иванов Л.И. и др. Детекция *Borrelia miyamotoi* в иксодовых клещах и клиническом материале от больных с подозрением на клещевые инфекции методом ПЦР в режиме реального времени // Молекулярная диагностика. – 2017. – Том 2, раздел 15. – С. 211 – 212.
20. Носков Л.К., Шаракшанов М.Б., Никитин А.Я. и др. Хорологическая структура природно-очаговых инфекций в Азиатской части Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 2 (93). – С. 63 – 69.
21. Носков А.Н., Андаев Е.И., Никитин А.Я. и др. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в субъектах Российской Федерации. Сообщение 1: эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в 2018 году и прогноз на 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 1. – С. 74 – 80.
22. Павловский Е.Н. Основы учения о природной очаговости трансмиссивных болезней человека // Журнал общей биологии. – 1946. – № 7. – С. 3 – 33.
23. Платонов Л.С., Карань Л.С., Гаранина С.Б. и др. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009 г. – № 2. – С. 30 – 35.
24. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблемы эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. – 2007 г. – № 5. – С. 16 – 20.
25. Профилактика клещевого вирусного энцефалита: СП 3.1.3.2352-08. Москва, 2008. Профилактика клещевого вирусного энцефалита: Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 в редакции Изменения № 1, утв. Постановл. Главного государственного санитарного врача РФ 20.12.2013.
26. Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами: СП 3.1. 3310-15.

27. Романова А.П., Драгомерецкая А.Г., Мжельская Т.В., Троценко О.Е. Инфицированность переносчиков разных видов возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов в Хабаровском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2018. – № 34. – С. 43 – 47.
28. Романова А.П., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е. и др. Инфицированность иксодовых клещей разных видов возбудителями гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека на территории Хабаровского края в 2017-2018 гг. // Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней. – Сборник статей научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 279 – 284.
29. Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Эпидемиологический надзор и неспецифическая профилактика в системе мер защиты населения от возбудителей инфекций, передаваемых иксодовыми клещами // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – С. 5 – 9.
30. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Транквиловский Д.В. и др. Особенности эпидемической ситуации по сибирскому клещевому тифу и другим клещевым риккетсиозам в Российской Федерации и прогноз на 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 1. – С. 89 – 97.
31. Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В. и др. Интенсивность тенденции развития эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов в Российской Федерации в 2002-2018 гг. и прогноз на 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 2. – С. 22 – 29.
32. Фоменко Н.В., Ливанова И.Н., Баргоянов В.Ю. и др. Выявление *Borrelia miyamotoi* в клещах *Ixodes persulcatus* на территории России // Паразитология. – 2000. – № 3 (44). – С. 201 – 210.
33. Шестопалов Н.В., Шашина Н.И., Германт О.М. и др. Информационное письмо «Природно-очаговые инфекции, возбудителей которых передают иксодовые клещи и их неспецифическая профилактика в Российской Федерации (по состоянию на 01.01.2019 г.)» // Дезинфекционное дело. – 2019. – № 1(107). – С. 37 – 45.
34. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Первое выявление *Rickettsia heilongjiangensis* в клещах *Haemaphysalis concinna* на территории Сибири // Здоровье населения и среда обитания. – 2003. – № 12 (129). – С. 16 – 20.
35. Fukunaga M., Takahashi Y., Fsuruta J. et.al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. Nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan // Int. J. syst. Bacteriol. – 1995. – Vol. 45. – pp. 804 – 810.
36. Krause P.J., Fish D., Harasimhan S. et.al. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans // Clin. Microbiol. Infect. – 2015. – Vol. 21 (7). – pp. 631 – 639.

Сведения об ответственном авторе:

Мжельская Тамара Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других клещевых трансмиссивных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: adm@hniiem.ru

УДК: 575.616.98:578.828HIV:001.893(571.6)

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ ВИЧ-1 В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

Цель работы – охарактеризовать современную эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе (ДФО), оценить молекулярно-генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека и продемонстрировать возможность использования полученных результатов исследования в практической эпидемиологии.

*Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в ДФО за 2006-2018 гг. с использованием показателей пораженности и заболеваемости. Молекулярно-генетическим анализом охвачено 211 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Дальневосточного федерального округа. Нуклеотидные последовательности генома ВИЧ-1 выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1. Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 6.0, путем построения филогенетических деревьев методом ближайших соседей.*

Результаты исследования. В ДФО отмечен поступательный характер динамики эпидемического процесса с темпами ежегодного прироста заболеваемости ВИЧ-инфекцией, опережающими среднероссийские показатели. Эпидемии ВИЧ-инфекции в ДФО свойственна выраженная территориальная неравномерность проявлений. Наибольшая интенсивность эпидемического процесса реализуется в регионах с приграничным расположением к КНР (Приморский и Хабаровский края). Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что на большинстве анализируемых территорий ДФО продолжает доминировать генетический вариант IDU-A, на долю которого пришлось 70,1±3,2%. В ДФО отмечена циркуляция субтипа В, который был выявлен в 14 случаях (6,6±1,7%), и субтипа С, идентифицированного у 4 (1,9±0,9%) ВИЧ-инфицированных округа. Среди остальных обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов ДФО обнаружены рекомбинантные формы ВИЧ-1 и определен их спектр.

Заключение. Результаты молекулярно-генетических исследований могут быть использованы в выявлении завозных случаев заболевания, эпидемиологической связи между случаями ВИЧ-инфицирования, возможных путей заражения и географического распространения возбудителей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эпидемический процесс, субтипы ВИЧ-1, филогенетический анализ, Дальневосточный федеральный округ

APPLICATION OF RESULTS OF HIV-1 MOLECULAR-GENETIC TYPING IN EPIDEMIOLOGICAL PRACTICE IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION

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

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

Objective – to describe current epidemiologic situation concerning HIV-infection in the Far Eastern federal district (FEFD) as well as evaluate molecular-genetic diversity of human immune deficiency virus and demonstrate applicability of the obtained results in practical epidemiology.

Materials and methods. A retrospective analysis of epidemic situation including evaluation of HIV-infection prevalence and incidence during 2006-2018 years was conducted. Molecular genetic analyses was performed for 211 plasma samples obtained from HIV-infected residents of the Far Eastern federal district. Nucleotide sequences of HIV-1 genome were identified via sequencing the amplified

pol gene fragments that is coding HIV protease and a part of reverse transcriptase. Phylogenetic analysis was performed with MEGA v. 6.0. Software. Neighbor joining method was utilized to build phylogenetic trees.

Results of the research. An increasing forward trend of HIV-infection epidemic process exceeding those in Russian Federation were revealed in the FEFD. HIV-infection epidemic in the FEFD is notable for variance of territorial indices. The highest intensity of the epidemic process was revealed in border regions near China (Primorsky and Khabarovsk regions). Molecular-genetic research showed that in most of the FEFD territories a genetic variant IDU-A continues to be prevalent in 70.1±3.2% of the cases. Circulation of HIV B subtype was detected in 14 cases (6.6±1.7%). Subtype C was identified in 4 (1.9±0.9%) HIV-infected residents of the FEFD. HIV recombinant forms were revealed among the rest examined patients. The specter of recombinant forms was evaluated.

Conclusion. The results of molecular-genetic research can be used to reveal imported cases of the disease, epidemiological connection between cases of HIV-infection, potential infection route and geographic spread of pathogen.

Key words: HIV-infection, epidemic process, HIV-1 subtypes, phylogenetic analysis, Far Eastern federal district

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2018 года в мире насчитывалось около 37,9 миллионов людей, пораженных ВИЧ, а 770 тыс. людей умерли от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [16]. Интенсивный 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 [5, 6, 8]. Впоследствии ВИЧ стал более медленно распространяться среди населения России вследствие превалирования полового пути передачи.

Пораженность населения России ВИЧ-инфекцией в 2018 г. в среднем по стране составила 686,2 на 100 тыс. человек. В ряде регионов России эпидемия ВИЧ вошла в последнюю, третью стадию, приобретая генерализованный характер [10]. За счет значительной генетической вариативности ВИЧ-1 возникла необходимость углубленного изучения его структуры для осуществления эффективного молекулярно-эпидемиологического мониторинга за ВИЧ-инфекцией и выявления закономерностей распространения пандемии [7, 11].

Молекулярно-генетический мониторинг распространения вариантов ВИЧ-1 на территории Российской Федерации, который проводится, начиная с первого случая ВИЧ-инфекции в 1987 году, показал, что в России в настоящее время циркулирует более 10 генетических вариантов ВИЧ-1 [2, 4]. Наибольшую распространенность получил генетический вариант IDU-A (injecting drug use - A), впервые обнаруженный в группе потребителей наркотиков, позднее классифицированный как суб-субтип A6 [13]. В настоящее время он продолжает доминировать на большинстве территорий РФ [12]. 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 новой циркулирующей рекомбинантной формы ВИЧ-1, обозначаемой CRF63_02-A1 [1, 3].

Изучение генетических характеристик ВИЧ-1, как постоянно циркулирующих, так и появляющихся новых его вариантов, представляется на территориях Российской Федерации, в том числе в ДФО, крайне актуальным в связи с тем, что генетические варианты вируса могут различаться по своим биологическим свойствам, по скорости эволюции вируса и прогрессирования заболевания. Более того, анализ территориальной специфики распространения различных генетических вариантов вируса (в том числе новых рекомбинантных форм) в конкретных очагах, группах риска заражения является важной частью системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Цель данного исследования - охарактеризовать современную эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе (ДФО), изучить распространенность генетических вариантов ВИЧ-1 среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территориях Дальневосточного федерального округа, включая регионы с низким показателем пораженности, и продемонстрировать возможность использования полученных результатов исследования в практической эпидемиологии.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в ДФО включал изучение показателей пораженности и заболеваемости. Для выполнения поставленных задач были использованы материалы, предоставленные территориальными центрами по борьбе и профилактике со СПИ-Дом (Хабаровский, Приморский, Камчатский края, Республика Саха (Якутия), Чукотский автономный округ, Сахалинская, Амурская, Магаданская области и Еврейская автономная область), а также данные Федеральной службы государственной статистики за период времени 2006-2018 гг.

Динамика многолетних уровней заболеваемости и пораженности с определением эпидемических тенденций оценивалась в соответствии с критериями, предложенными В.Д. Беляковым с соавт. (1981): темп прироста (снижения) от 0 до 1,0% соответствовал стабильным показателям, от 1 до 5% - умеренной или средне выраженной динамике показателей, при темпе прироста (снижения) более 5,0% тенденция считалась выраженной. Для описания качественных признаков (относительных величин) использовали показатели частоты из расчета на 100 и 100 000 и т.п., показатели распределения (%), а также стандартной ошибки (m) относительных величин (P), где Iвыб – выборочный показатель, Q – 100

- Iвыб (или 100 000 - Iвыб и т.д.), n - объем выборки: $m = \sqrt{\frac{I_{\text{выб}} \times Q}{n}}$. При относительных показателях,

равных 0 или 100%, ошибка (m) рассчитывалась по следующей формуле: $m = \frac{t^2 \times 100}{n + t^2}$, где t – коэффициент достоверности (равен 2 при уровне достоверности 95%), n - объем выборки. Оценка статистической достоверности различий (p) эпидемиологических показателей проводилась с помощью параметрических методов (двух выборочный t-критерий Стьюдента). Показатели считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Молекулярно-генетическим анализом охвачено 211 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Дальневосточного федерального округа, в том числе в Хабаровском крае - 53 (25,1%) образца, в Еврейской автономной области (ЕАО) - 56 (26,5%) образцов, Республике Саха (Якутия) – 35 (16,6%) образцов, Магаданской области – 14 (6,6%) образцов, Амурской области - 11 (5,2%) образцов, Сахалинской области – 38 (18,0%) образцов и в Чукотском автономном округе (ЧАО) – 4 (2,0%) образца. Все пациенты были зарегистрированы в региональных Центрах по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция».

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*, кодирующей 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 Стенфордского 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 [15].

Результаты и обсуждение.

Дальний Восток России на протяжении многих лет наблюдения отличается более низкими показателями распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией, чем в целом по РФ. Однако с 2006 по 2018 гг. ВИЧ-инфекция по ДФО стала распространяться опережающими темпами, по сравнению с предыдущими годами. Средний темп прироста показателей заболеваемости составил в 2006-2018 гг. в ДФО 9,75%. В 2018 г., на фоне снижения (на 4,9%) среднего по РФ уровня заболеваемости [9], в ДФО напротив отмечен рост показателя на 7,8%. К концу 2018 г. уровни распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией в целом по ДФО всё ещё оставались в 2,2 и 1,8 раза ниже среднероссийских, составив, соответственно, $315,7 \pm 2,3$ и $38,79 \pm 0,99$ на 100 тыс. населения (рис. 1.).



Рис.1. Динамика изменения уровней пораженности и заболеваемости (на 100 тыс. населения) ВИЧ-инфекцией в ДФО и Российской Федерации (2006-2018 гг.)

Максимальная на Дальнем Востоке России интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на протяжении всего изучаемого периода наблюдалась среди населения Приморского края. Данная тенденция сохранялась и в 2018 г., когда распространенность ВИЧ превысила 0,5% среди общего населения края и оказалась практически в 2 раза выше среднего по ДФО: $574,27 \pm 5,46$ случаев на 100 тыс. населения и $315,7 \pm 2,26$ случаев на 100 тыс. населения ($p < 0,001$, $t = 43,89$), соответственно. Наиболее высокий показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения на протяжении всего периода наблюдения зафиксирован в Приморском крае ($74,27 \pm 5,46$ случаев на 100 тыс. населения).

На остальных территориях, за исключением Магаданской области, где статистически достоверного отличия от средне-окружного уровня не выявлено ($335,90 \pm 15,24$ 0/0000, $p = 0,17$), пораженность оказалась значительно ниже среднего значения распространенности ВИЧ-инфекции по ДФО, а в Амурской области зарегистрирован один из самых низких уровней распространенности ВИЧ в стране ($88,55 \pm 3,33$ случаев на 100 тыс. населения).

При ранжировании субъектов Дальневосточного региона по показателю заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2019 г. оказалось, что Приморский край ($61,84 \pm 1,80$ случаев на 100 тыс. населения) и ЧАО ($62,01 \pm 11,13$ случаев на 100 тыс. населения) занимают первое ранговое место с наибольшими уровнями заболеваемости. Приморский край отличается множеством портовых зон и хорошо развитой сетью автомобильной, железнодорожной и воздушного сообщений с зарубежными странами, что способствовало более значительному распространению наркомании, а, как известно, при парентеральном пути передачи ВИЧ риск инфицирования может достигать 100%. Наименьшие уровни заболеваемости выявлены в Амурской области ($15,03 \pm 1,37$ случаев на 100 тыс. населения) и Республике Саха (Якутия) ($14,94 \pm 1,25$ случаев на 100 тыс. населения).

С учетом особенностей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, выявленных на территориях ДФО, проведен анализ субтипов ВИЧ-1, циркулирующих в данных регионах. В результате проведенных исследований 211 полученных в ДФО нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, были подвергнуты предварительному анализу с целью определения генетического варианта ВИЧ-1 с помощью онлайн-программ: REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 2) и COMET HIV-1. Результаты этого анализа представлены в табл. 1.

Установлено, что среди ВИЧ-инфицированных лиц, постоянно проживающих на территории ДФО, продолжает доминировать суб-субтип А6, который был выявлен в 148 ($70,1 \pm 3,1\%$) случаях. У 14 человек был определен субтип В ($6,6 \pm 1,7\%$), у 4 ($1,9 \pm 0,9\%$) – субтип С, у 3 ($1,4 \pm 0,8\%$) – рекомбинантная форма CRF01_AE, в 2 случаях была выявлена рекомбинантная форма CRF03_AB ($1,0 \pm 0,7\%$) и 1 образец был определен, как рекомбинантная форма CRF11_spx (Сахалинская область) – ($0,5 \pm 0,5\%$).

Необходимо отметить, что в 39 ($18,5 \pm 2,7\%$) случаях по результатам предварительного генотипирования с помощью программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3) была определена рекомбинантная форма вируса подтипа А/Г – CRF02_AG, которая в настоящее время более широко распространена в странах Западной и Центральной Африки, в Казахстане, Узбекистане, Таджикистане, а на территории РФ – в Алтайском крае и в Новосибирской области.

Таблица 1

Распространенность геновариантов ВИЧ-1 на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО)

(по результатам генотипирования с использованием программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3))

Территория	Кол-во образцов	Субтип А	Субтип В	Субтип С	CRF02_AG	CRF01_AE	CRF03_AB	CRF11_cpx
Хабаровский край	53	41	4	0	6	2	0	0
Еврейская автономная область	56	23	6	2	25	0	0	0
Амурская область	11	8	0	1	2	0	0	0
Магаданская область	14	13	0	0	1	0	0	0
Республика Саха (Якутия)	35	28	2	1	4	0	0	0
Сахалинская область	38	31	2	0	1	1	2	1
ЧАО	4	4	0	0	0	0	0	0
ДФО	211 100%	148 70,1±3, 1%	14 6,6±1, 7%	4 1,9±0, 9%	39 18,5±2, 7%	3 1,4±0, 8%	2 1,0±0, 7%	1 0,5±0, 5%

При проведении дополнительного анализа этих образцов с помощью программы COMET HIV-1 – 36 из 39 проб были отнесены к рекомбинантной форме CRF63_02A1, а в 3 случаях получен неопределенный результат.

Для подтверждения результатов генотипирования, а также выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ, циркулирующих на территориях ДФО, был проведен филогенетический анализ 211 нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу. Для подбора образцов последовательностей ВИЧ-1 в качестве групп сравнения использовали базу данных Лос-Аламосской национальной лаборатории (ЛАНЛ), США (<http://hiv.lanl.gov>).

Филогенетический анализ произвольно выбранных образцов, отнесенных по результатам генотипирования к суб-субтипу А6, показал, что все нуклеотидные последовательности из анализируемых регионов кластеризуются на одной ветви филогенетического древа с ранее полученными последовательностями той же области вариантов IDU-A, выделенными в разные годы в различных регионах Российской Федерации. Для популяции ВИЧ-1 субтипа IDU-A, циркулирующей на изучаемых территориях ДФО, оказалась характерной высокая генетическая гомогенность и отсутствие выраженной кластеризации по каким-либо признакам.

Напротив, филогенетический анализ 14 образцов ВИЧ-1 субтипа В выявил, что исследуемые варианты ВИЧ-1, выделенные от пациентов, проживающих на территориях ДФО, имеют тенденцию к кластеризации по предполагаемым путям инфицирования (рис. 2). В качестве референсных использовались нуклеотидные последовательности, представленные в GenBank из разных регионов мира. Первый кластер был сформирован 6 последовательностями ВИЧ-1 от пациентов, зараженных в результате гетеросексуальных контактов и проживающих на территории ЕАО (5603, 10203, 18603, 5803, 10703, 26903), 3 – на территории Хабаровского края (6901, 12601, 13501), 2 – в Республике Саха (Якутия) (3105, 3005) и 1 – в Сахалинской области (22307).

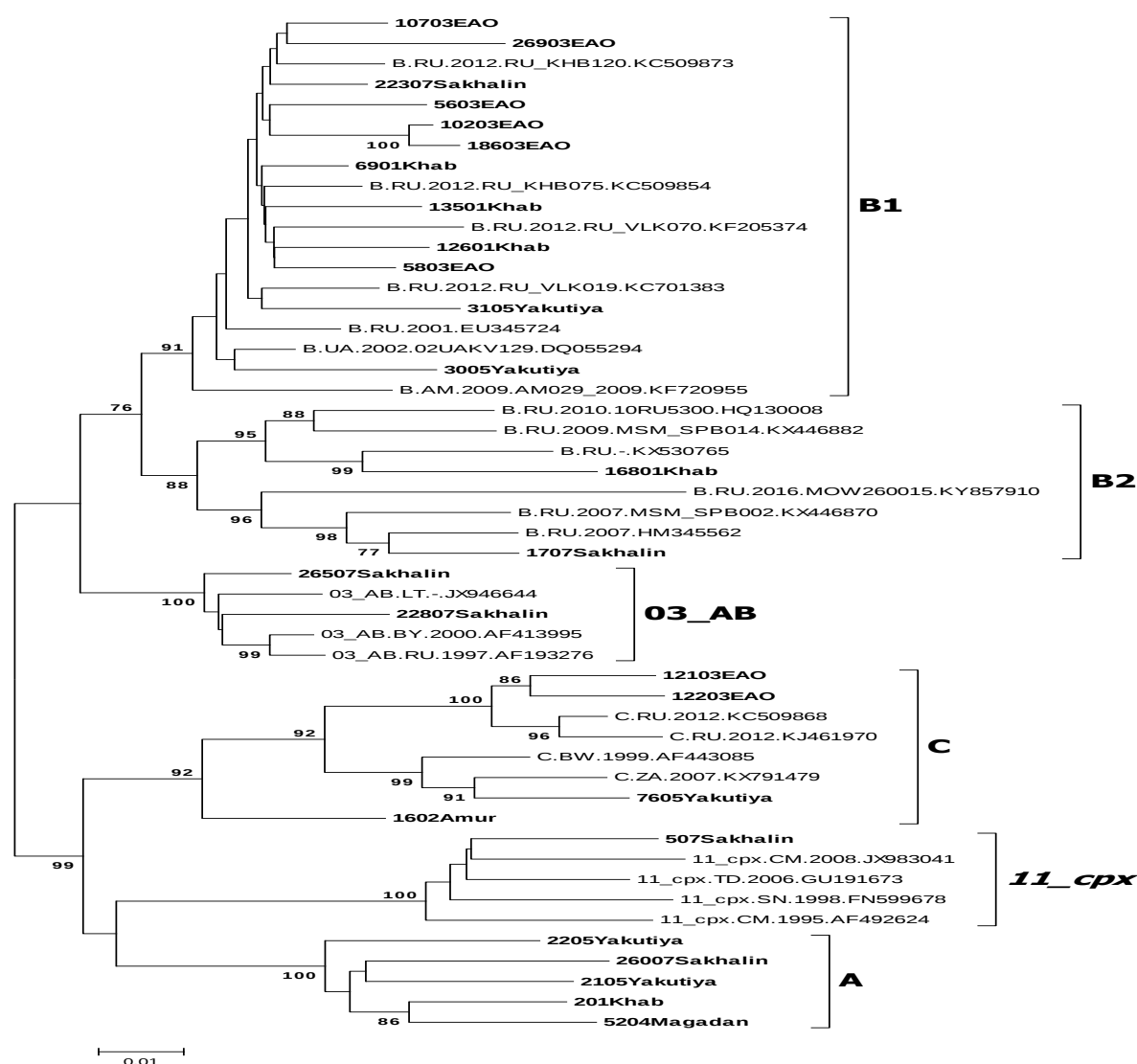


Рис. 2. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* генетических вариантов субтипов В, С, 03_AB и 11_cpx ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территории ДФО

Данная группа ВИЧ-1 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 сходной с образцами, выделенными в 2009 году в Армении (GenBank KF720955) и в 2002 году на Украине (GenBank DQ055294). Два образца ВИЧ-1 (16801 1707) от ВИЧ-инфицированных мужчин из Хабаровского края (от жителя г. Комсомольск-на-Амуре, путь заражения которого установлен не был) и Сахалинской области (инфицированного при гомосексуальном контакте) образовали самостоятельный кластер, который был наиболее близок к вариантам ВИЧ, изолированным в группе мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ), в 2007 и 2009 годах в г. Санкт-Петербурге, в 2012 году – в г. Ноябрьске (Ямало-Ненецкий автономный округ), в 2010 году – в Новосибирской области, в 2007 и в 2016 годах – в Москве. Полученные результаты филогенетического анализа могут быть использованы при проведении эпидемиологического расследования для предположения конкретного пути заражения у пациента с неизвестным эпидемиологическим анамнезом.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1 субтипа С, выявленных в ДФО, показал, что два варианта ВИЧ-1 субтипа С (12103, 12203) из ЕАО объединились на одной ветви с образцами, выделенными в 2012 году в Хабаровском и Приморском краях (рис. 2). Вариант 7605 от ВИЧ-инфицированной пациентки из Республики Саха (Якутия) был родственен пробам из Ботсваны (1999 год) и Южной Африки (2007 год). Образец 1602 из Амурской области 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. Филогенетический анализ, проведенный для двух рекомбинантных вариантов ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территории Сахалинской области, подтвердил их принадлежность к рекомбинантной форме вируса подтипа А/В - CRF03_AB,

которая была впервые изолирована в Калининграде и получила распространение среди потребителей инъекционных наркотиков в России и в Украине (рис. 2). Один вариант был выделен от пациентки, инфицированной в 1997 году при гетеросексуальном контакте с бисексуальным партнером, не употребляющим наркотики, и второй – от пациентки, инфицированной в 2013 году при наркотическом контакте с ВИЧ-инфицированным партнером. Оба образца составили единый кластер с аналогичными рекомбинантными вирусами, выделенными в Калининграде в 1997 году, Литве и Белоруссии в 2000 году.

В образце 507 (GenBank № KY514097), полученном от ВИЧ-инфицированного пациента из Сахалинской области, в результате предварительного субтипирования обнаружена рекомбинантная форма 11_srx. Варианты srx представляют собой рекомбинантные формы, полученные из генов трех субтипов. Так, CRF11_srx включает подтипы A, G, J, CRF01_AE и встречается в странах Центральной Африки. Данная рекомбинантная форма была впервые описана в 2000 году [14]. В результате филогенетического анализа полученная нуклеотидная последовательность образовала единый кластер с вариантами, выделенными в Сенегале в 1998 году, Чаде – в 2006 году, Камеруне – в 2008 году, что может свидетельствовать о завозном характере заболевания.

В последние годы особый интерес представляет рекомбинантная форма A/G. По результатам предварительного субтипирования 39 образцов из ДФО были определены как рекомбинантная форма вируса подтипа A/G - CRF02_AG. Для всех проб проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области гена *pol* (рис. 3). Генетические варианты ВИЧ-1 распределились на филограмме на две группы. В первую группу вошли 6 изолятов, выделенных от пациентов, проживающих на территории Хабаровского края и впервые зарегистрированных в 2015-2016 гг. (501, 17001, 17101, 801, 13301, 13601), а также по 1 пробе из Республики Саха (Якутия) (2805) и Сахалинской области (25107). Штаммы первой группы оказались наиболее близкими 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.).

Все образцы второй группы разделились на 2 кластера. Первый кластер был сформирован 20 нуклеотидными последовательностями из Еврейской Автономной области и 1 образцом из приграничной с ней территории Амурской области, что указывает на тенденцию к кластеризации ВИЧ по географическому признаку. Второй кластер был также образован вариантами из территориально связанных субъектов ДФО – Республики Саха (Якутия) (15305, 3405, 7505), Амурской (14102), Еврейской Автономной (29003) и Магаданской (5304) областями. Однако штаммы второго кластера сформировали общую ветвь с последовательностями циркулирующей рекомбинантной формы ВИЧ-1 CRF63_02A1, выделенной в Новосибирской и Кемеровской областях в 2010-2011 гг. и Хабаровском крае в 2012 году.

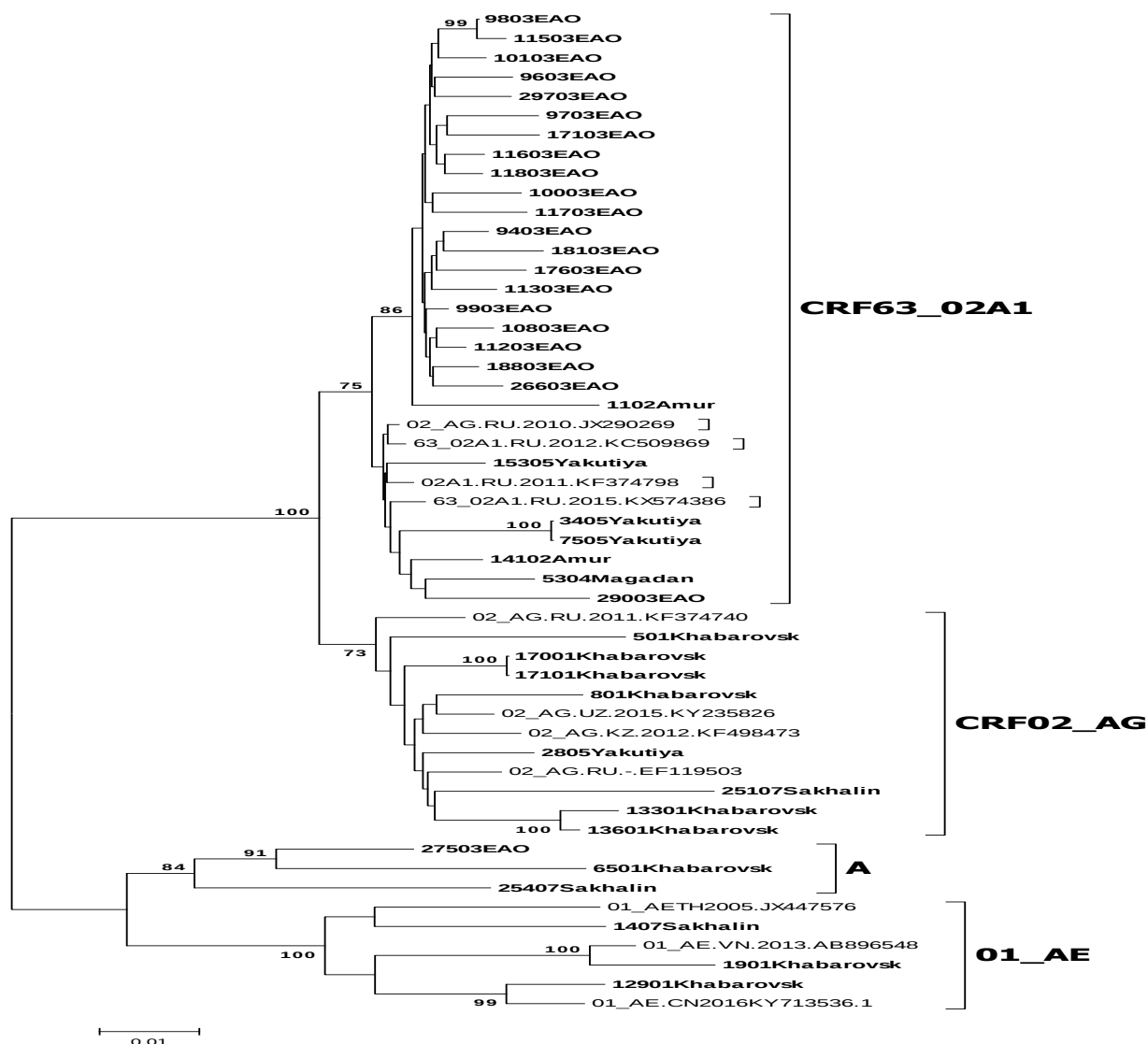


Рис. 3. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* генетических вариантов субтипов CRF63_02A1, CRF02_AG, 01_AE ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территории ДФО

Следует отметить, что генетический вариант CRF63_02A1 впервые был выявлен в 2008 году в Новосибирске и представляет собой продукт рекомбинации субтипа A и CRF02_AG ВИЧ-1, распространенный на территориях азиатской части России и странах центральной Азии. Полученный результат позволяет сделать вывод о возможности завоза в ДФО геноварианта CRF63_02A1 с территории Сибирского федерального округа, а выявленная нами кластеризация этих штаммов ВИЧ-1 по географическому признаку может указывать на возможные эпидемиологические связи между случаями ВИЧ-инфекции соседних регионов ДФО.

Проведенный в ДФО филогенетический анализ подтвердил принадлежность трех образцов к форме CRF01_AE, которые сформировали единый кластер с референс-штаммами (рис. 3). Так, образец 1901 из Хабаровского края с высокой достоверностью сформировал общую ветвь с образцом из Вьетнама (AB896548), образец 12901, выделенный от ВИЧ-инфицированного мужчины из г. Комсомольска-на-Амуре Хабаровского края, был родственен образцу из Китая (KY713536.1), а проба 1407 из Сахалинской области оказалась наиболее близка варианту вируса из Таиланда (JX.447576). Формирование единых ветвей на филогенетическом дереве позволяет судить о возможности завоза этой рекомбинантной формы в Хабаровский край и Сахалинскую область из стран Азиатско-Тихоокеанского региона.

Среди субъектов ДФО особый интерес представляет Еврейская автономная область (ЕАО), которая относится к территориям с низкой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией (показатель 2018 г. составил 114,2 на 100 тыс. населения ЕАО против 594,3 на 100 тыс. населения России). Первый случай инфицирования здесь был зарегистрирован в 1999 году. В последние годы в ЕАО, как и в целом

по РФ, наблюдается рост новых случаев ВИЧ-инфекции. На 01.01.2019 г. в ЕАО кумулятивно зарегистрировано 297 случаев ВИЧ-инфекции. Необходимо отметить, что распространенность ВИЧ-инфекции на административных образованиях ЕАО носит неоднородный характер. Наиболее неблагополучной является территория Облученского района, где инфекция преобладает преимущественно в среде потребителей инъекционных наркотиков. Так, в 2017 году, например, показатель пораженности ВИЧ-инфекцией населения Облученского района составил 380,53 на 100 тыс. населения, что в 3,2 раза выше, чем в среднем по ЕАО, и в 1,2 раза больше, чем в целом по ДФО.

Доля ВИЧ-инфицированных пациентов ЕАО, охваченных данным исследованием, составила 18,9% (56 из 297). В ходе проведенного исследования установлено, что на территории Еврейской автономной области в геномном пейзаже ВИЧ-1 отмечается незначительное преобладание рекомбинантной формы ВИЧ-1 CRF63_02A1, которая была обнаружена у 25 пациентов (44,6%). Суб-субтип А6 выявлен у 23 человек (41,1%). В 6 случаях был обнаружен субтип В (10,7%), в 2 (3,6%) – субтип С.

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в ЕАО по предполагаемым путям заражения показало, что рекомбинантная форма CRF63_02A1 в 1,8 раза чаще выявлялась в группе потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), в то время как вариант вируса суб-субтип А6 преобладал преимущественно среди лиц, заразившихся гетеросексуальным путем (табл. 2). Варианты ВИЧ-1 субтипов В и С встречались только у пациентов, заразившихся в результате гетеросексуальных контактов. Из всей анализируемой в ЕАО группы ВИЧ-инфицированных лиц (56) 7 человек предположительно заразились за пределами Еврейской автономной области (Хабаровский и Приморский края, г. Санкт-Петербург).

Филогенетический анализ, проведенный для 25 образцов из ЕАО, отнесенных по результатам предварительного генотипирования к рекомбинантной форме CRF63_02A1, показал, что все пробы кластеризовались с рекомбинантными штаммами из других регионов РФ, в т.ч. с двумя нуклеотидными последовательностями вирусных штаммов из рабочей коллекции лаборатории Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (1102, 14102), полученными в 2015 и 2016 гг. из образцов плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов Амурской области, граничащей с ЕАО, но при этом образовали единый кластер с уровнем bootstrap-поддержки 83% (рис. 4).

Таблица 2

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в Еврейской автономной области по предполагаемым путям (способам) заражения
(данные представлены в абсолютных цифрах)

Пути (способы) заражения	Генетические варианты ВИЧ-1				Всего
	CRF63-02A1	Суб-субтип А6	В	С	
Употребление инъекционных наркотиков	16	4	0	0	20
Гетеросексуальные контакты	9	19	6	2	36
ВСЕГО	25	23	6	2	56

Установленный факт может свидетельствовать о едином источнике заражения для пациентов ЕАО и Амурской области, однако для его подтверждения необходимо проведение более глубокого дополнительного эпидемиологического расследования.

Анализ данных первичного эпидемиологического расследования показал, что 18 из 25 обследованных пациентов ЕАО были предположительно инфицированы в период с 2007 по 2015 гг. на территории Облученского района ЕАО, наиболее близко расположенного к Амурской области, что свидетельствует о длительной циркуляции этого рекомбинантного варианта в ЕАО. Один пациент предположительно заразился на территории Хабаровского края. Единичные случаи инфицирования были зафиксированы и в других административных образованиях ЕАО: г. Биробиджане и Биробиджанском районе, в Сидовичском и Октябрьском районах области. Следовательно, причиной столь широкого распространения рекомбинантной формы CRF63_02A1 ВИЧ-1 на территории ЕАО может быть занос этого геноварианта из других регионов РФ и дальнейшее распространение его в среде потребителей инъекционных наркотиков и их половых партнеров. Для получения полной картины циркуляции генетических вариантов ВИЧ-1 на территории ЕАО необходимо проведение дальнейших молекулярно-эпидемиологических исследований, особенно среди вновь выявляемых случаев ВИЧ-инфекции, с обязательным анализом нуклеотидных последовательностей других областей генома ВИЧ.

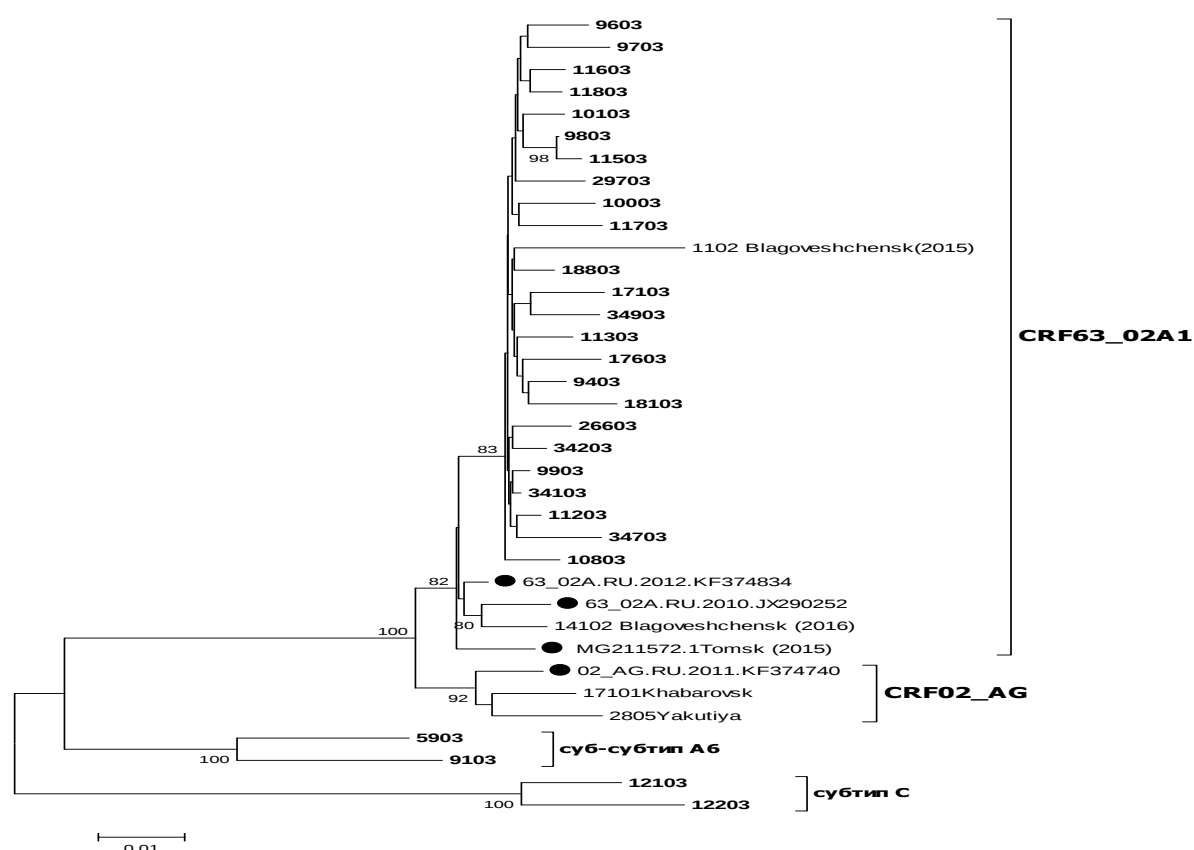


Рис. 4. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* рекомбинантной формы CRF63_02A1, ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территории ЕАО

Примечание: Филогенетическое дерево построено с помощью метода ближайших соседей. Последовательности ВИЧ-1, изученные в данной работе, выделены жирным шрифтом. Кружочками отмечены референс-последовательности ВИЧ-1 соответствует коду GenBank. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70.

Заключение

На современном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции в ДФО отмечен поступательный характер динамики эпидемического процесса с темпами ежегодного прироста заболеваемости ВИЧ-инфекцией, опережающими среднероссийские показатели. Данный характер проявляется все еще на фоне более низких в сравнении с общероссийскими уровней распространенности ВИЧ среди населения, обусловленных «поздним» началом эпидемии в ДФО и удаленностью от центральных регионов страны. Эпидемии ВИЧ-инфекции в ДФО свойственна выраженная территориальная неравномерность проявлений. Наибольшая интенсивность эпидемического процесса реализуется в регионах с приграничным расположением к КНР (Приморский и Хабаровский края).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что на большинстве анализируемых территорий ДФО продолжает доминировать генетический вариант IDU-A (суб-субтип А), на долю которого пришлось 70,1±3,1%. В ДФО отмечена циркуляция субтипа В, который был выявлен в 14 случаях (6,6±1,7%), и субтипа С, идентифицированного у 4 (1,9±0,9%) ВИЧ-инфицированных округа. Среди обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов ДФО обнаружены рекомбинантные формы ВИЧ-1 и определен их спектр. Всего выявлено пять типов циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1: CRF03_AB – 2 (1,0±0,7%), CRF02_AG – 8 (3,8±1,3%), CRF63_02A1 – 31 (14,7±2,4%), CRF11_cpx – 1 (0,5±0,5%), CRF01_AE – 3 (1,4±0,8%) образца. Причиной достаточно широкого распространения рекомбинантных форм ВИЧ-1 в ДФО может быть высокий уровень как внутренней, так и внешней миграции.

В ходе проведенного исследования определены особенности в генетическом профиле ВИЧ-инфекции на территории Еврейской автономной области, где доля обследованных составила 18,9% (n=56) от общего числа зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в данном субъекте (n=297). Удельный вес суб-субтипа А6 в ЕАО оказался наименьшим в ДФО и был выявлен только у 41,1% обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов. Обращает на себя внимание также факт наиболее высокого (44,6±6,6%) удельного веса циркулирующей рекомбинантной формы вируса CRF63_02A1 в пейзаже генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в ЕАО.

Представленные выше результаты молекулярно-генетического исследования не только значительно дополняют существующие данные о циркуляции геновариантов ВИЧ-1 на территориях Российской Федерации, но и демонстрируют их использование в выявлении завозных случаев заболевания, эпидемиологической связи между случаями инфицирования, возможных путей заражения и географического распространения возбудителей.

В GenBank были депонированы полученные нуклеотидные последовательности под номерами: KY514097-KY514124, MF668566-MF668589, MG969350-MG969379, MK512412-MK512453/

Благодарность. За предоставленные сведения и биологический материал авторы выражают благодарность сотрудникам региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в ДФО: в Магаданской, Еврейской автономной, Сахалинской, Амурской областях, Республике Саха (Якутия), Чукотском автономном округе, Хабаровском и Приморском крае.

Литература

1. Богачев В.В., Тотменин А.В., Барышев П.Б. и др. 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. Вазкез де Парга Е., Рахманова А.Г., Перез-Альварес Л. и др. Анализ мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, у нелеченных пациентов, зараженных различными генетическими формами ВИЧ 1 типа, распространенными в странах бывшего Советского Союза // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. - № 1 (2). – С. 50–56.
3. 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.
4. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. - № 3(4). – С. 34–43.
5. Калачёва Г.А., Довгополук Е.С., Мордык А.В. и др. Эпидемиологическая ситуация сочетанной патологии ВИЧ-инфекции, туберкулеза и наркомании в Сибирском федеральном округе // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - №6 (72). - С. 40-43.
6. Конькова-Рейдман А.Б., Селютина 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.
7. Сандырева, Т. П., Герасимова, Н. А., Лопатухин, А. Э., Киреев, Д. Е., Куевда, Д. А., Шипулин, Г. А., Подымова, А. С. Филогенетический анализ в эпидемиологических расследованиях случаев ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. - № 1. - С. 117-121.
8. 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.
9. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИЭ Роспотребнадзора: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 году. - 4 с.
10. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИЭ Роспотребнадзора: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 году. – 4 с.
11. Стратегия ЮНЭЙДС, 2016.
12. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // AIDS Rev. – 2013. - №15(4). – С. 204–12.
13. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeter M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature. Infect Genet Evol. 2016; 46: 150–158.
14. Montavon C, Vergne L, Bourgeois A., Mpoudi-Ngole E., Malonga-Mouellet G., Butel C. et al. Identification of a new circulating recombinant form of HIV type 1, CRF11_cpx, involving subtypes A, G, J, and CRF01-AE, in Central Africa. AIDS Res Hum Retroviruses. 2002; 18(3):231-6.
15. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. Molecular Biology and Evolution. 2013; (30): 2725-29.
16. WHO Fact sheet. HIV/AIDS, 17 July 2019.

Сведения об ответственном авторе:

Котова Валерия Олеговна – заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: adm@hniiem.ru

УДК: 57.083.3:578.8:616.98:578.828HIV-052СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПЕГИВИРУСА 1 ТИПА (ВИРУСА ГЕПАТИТА G) У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е.А. Базыкина¹, О.Е. Троценко¹, В.Б. Туркутюков², Л.А. Балахонцева¹¹ ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;² ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия

Течение сочетанного инфицирования ВИЧ и человеческим пегивиром 1 типа (HPgV-1), ранее известным как вирус гепатита G, имеет более благоприятный прогноз по сравнению с ВИЧ-моно-инфекцией. У таких пациентов, как правило, регистрируется более низкая вирусная нагрузка ВИЧ, а продолжительность и качество их жизни более высоки в сравнении с ВИЧ-позитивными пациентами, у которых не выявлено инфицирование HPgV-1. Учитывая указанную особенность, особый интерес представляет исследование распространенности HPgV-1 среди людей, живущих с ВИЧ. В работе изучалась выявляемость антител к E2 гликопротеину HPgV-1 в сыворотке крови 295 ВИЧ-инфицированных пациентов. В качестве контрольной группы выступали 160 условно-здоровых лиц (с отсутствием в анамнезе данных о наличии ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С). Антитела к E2 гликопротеину HPgV-1 у ВИЧ-позитивных лиц были выявлены в 6,78% (95% ДИ: 3,91±9,65%), в контрольной группе - у 5,0% (95% ДИ: 1,62±8,38%), статистически значимой разницы между изучаемыми группами не выявлено (χ^2 Yates correction=0,3; p=0,58). Таким образом, распространенность серологических маркеров HPgV-1 инфекции в обеих анализируемых группах оказалась относительно низкой. Для более детального изучения распространенности HPgV-1 следует провести молекулярно-генетический анализ и выявить молекулярно-эпидемиологические особенности циркуляции данного вируса в Дальневосточном федеральном округе.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, человеческий пегивир 1 типа (HPgV-1), иммуноферментный анализ

SEROLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN PEGIVIRUS TYPE 1 (HEPATITIS G VIRUS) IN PEOPLE LIVING WITH HIV-INFECTION

Е.А. Bazykina¹, O.E. Trotsenko¹, V.B. Turkutyukov², L.A. Balakhontseva¹¹FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing, Khabarovsk, Russia;²FSBEI HI Pacific state medical university of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Course of HIV and human pegivirus type 1 (HPgV-1 previously known as hepatitis G virus) co-infection has a more favorable outcome compared with HIV mono-infection. Such patients often have a lower HIV viral load. Their life expectancy and quality of life are higher compared to HIV-positive patients without HPgV-1 co-infection. Regarding the observed data specific interest is drawn towards evaluating the prevalence of HPgV-1 markers among people living with HIV. The research investigated abundance of antibodies against HPgV-1 E2 glycoprotein in the blood serum of 295 HIV-infected patients. Control group included 160 apparently healthy people (with no indication on HBV and or HCV infection). Antibodies against HPgV-1 E2 glycoprotein were detected in 6.78% (95% CI: 3.91±9.65%) of the examined HIV-positive individuals. In the control group, the evaluated index equaled 5.0% (95% CI: 1.62±8.38%). No statistically significant differences were revealed between the two groups (χ^2 Yates correction=0.3; p=0.58). Thereby prevalence of serological markers of HPgV-1 infection in both analyzed groups was relatively low. In order to execute a more detailed research it is necessary to conduct molecular-genetic analysis and reveal molecular-epidemiological peculiarities of HPgV-1 circulation in the Far Eastern federal district.

Key words: HIV-infection, viral hepatitis, human pegivirus type 1 (HPgV-1), enzyme-linked immunosorbent assay

Введение

HPgV-1 (Human pegivirus type 1 – человеческий пегивирус 1 типа, ранее называемый вирусом гепатита G) до недавнего времени считался гепатотропным вирусом, однако подтвердить его патогенность для клеток печени не удалось, несмотря на то, что его РНК зачастую обнаруживается в тканях печени в случае возникновения ко-инфекции с вирусом гепатита С (HCV) [3, 4]. Существуют научные труды, указывающие на отсутствие снижения вирусной нагрузки HPgV-1 после трансплантации печени. Наличие генетического материала HPgV-1 оказалось характерным для биоптатов селезенки, а также тканей лимфо-миелоидного комплекса, например, костного мозга, клеток-предшественников лимфопоэза, натуральных киллеров, В- и Т-лимфоцитов. [3].

В настоящее время в литературе отсутствуют сведения о значительной патогенности вируса HPgV-1, инфицирование которым не приводит к снижению активности иммунной системы человека. Вследствие возникновения инфекционного процесса происходит уменьшение числа хемокиновых рецепторов на мембранах иммунных клеток, что проявляется сниженной провоспалительной активностью иммунной системы. Некоторые ученые считают, что указанные изменения могут способствовать увеличению риска формирования неходжкинской лимфомы у лиц, инфицированных HPgV-1 [3, 4].

В случае возникновения сочетанного инфицирования ВИЧ и HPgV-1 зачастую происходит снижение темпов прогрессии ВИЧ-инфекции. Это связано с тем, что рецепторами для проникновения ВИЧ в клетки иммунной системы человека являются CXCR4 и CCR5, продукция которых снижается в связи с влиянием вирусного фосфопротеина NS5A HPgV-1 на активность транскрипции и трансляции генов клеток, ответственных за рецепторы [3, 4]. Более того, оболочечный белок E2 HPgV-1 связывается с фузионным гликопротеином ВИЧ (gp 41 или пептид слияния) и изменяет его конформационную структуру, тем самым уменьшая возможность ВИЧ проникать в таргетные CD4+ клетки [4]. Опубликованы исследования, свидетельствующие об увеличении уровней хемокина RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted - хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т клетками при активации) в сыворотке крови человека вследствие возникновения инфекции HPgV-1. Данный хемокин известен своей способностью связываться с CCR5 рецепторами CD4 лимфоцитов, блокируя их, что в дальнейшем также препятствует проникновению ВИЧ в такую клетку [2, 3, 6, 7].

Вышеперечисленное взаимодействие HPgV-1 и ВИЧ может потенциально приводить к снижению клеток, которые ВИЧ может инфицировать [7, 9, 10]. Нередки случаи, когда у пациентов с сочетанным инфицированием ВИЧ – HPgV-1 при отсутствии терапии антиретровирусными препаратами регистрируется неопределяемая вирусная нагрузка при постановке ПЦР. Указанные данные обуславливают интерес изучения ко-инфекции ВИЧ и HPgV-1, в частности, распространенности серологических маркеров HPgV-1-инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов.

Целью данного исследования стало определение распространенности антител к оболочечному белку E2 HPgV-1 среди ВИЧ-позитивных граждан, проживающих в Дальневосточном федеральном округе (ДФО).

Материалы и методы

Для проведения исследования были сформированы опытная и контрольная группы. В опытную были включены сыворотки крови 295 ВИЧ-позитивных граждан, контрольная группа состояла из 160 условно-здоровых лиц. Обе группы включали население, проживающее в Дальневосточном регионе России.

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст основной группы составил 38,84 года (95% ДИ 37,70 - 39,99 лет), для контрольной соответственно - 39,74 года (95% ДИ 37,45 - 42,03 лет). Сравнительный анализ методом Манна-Уитни не показал значимой разницы в возрасте между изучаемыми группами ($Z_{adj}=1,77$; $p=0,08$). Метод Хи-квадрата не выявил различий между соотношением мужчин и женщин среди обследованных ($=0,8$; $p=0,37$): в обеих группах преобладали мужчины: 62,03% (95% ДИ 56,50 - 67,57%) - в основной и 66,25 % (95% ДИ 57,75 - 74,75%) - в контрольной группе соответственно.

Лабораторная часть работы включала выявление антител к структурному оболочечному гликопротеину E2 ВГГ (HPgV-1), антител к HCV, вирусу гепатита D (HDV) и HBsAg, а также обнаружение HBsAg методом иммуноферментного анализа. Во всех случаях использовались коммерческие тест-системы производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Экспериментальная тест-система для выявления антител к белку E2 ВГГ (HPgV-1) использовалась нами исключительно в научных целях.

При наличии в пробах HBsAg, антител к HCV, вирусу гепатита D (HDV) или HBsAg проводилась постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР) для соответствующего патогена, с использованием диагностических наборов производства «ИнтерЛабСервис»: "АмплиСенс® HCV-FL" и "АмплиСенс® HBV-FL" (г. Москва, Россия).

Вычислялись средние значения (М) и доверительный интервал (95% ДИ). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов – Хи-квадрата Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса и двусторонним точным критерием Фишера при сравнении относительных величин и Манна-Уитни при сравнении количественных величин в программе Statistica 6.0. Нулевая гипотеза отвергалась при критическом значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Антитела к гликопротеину E2 HPGV-1 были выявлены у 20 из 295 обследованных ВИЧ-инфицированных, составив 6,78% (95% ДИ: 3,91±9,65%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками текущей или перенесенной инфекции HPGV-1 составил 39,7 лет (95% ДИ 34,78 – 44,52 года).

Наличие антител к белку E2 HPGV-1 в контрольной группе выявлено у 8 из 160 лиц, т.е. у 5,0% (95% ДИ: 1,62±8,38%) и статистически значимо не отличалось от аналогичного значения, определенного в опытной группе (χ^2 Yates correction=0,3; p=0,58).

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов антитела к HPGV-1 одновременно с РНК HCV и суммарными антителами к белкам HCV были определены в 5 случаях. Наличие признаков HBsAg-негативного вирусного гепатита В (наличие ДНК вируса в отсутствии HBsAg и в присутствии антител к HBsAg) выявлены в одной пробе с антителами к HPGV-1, а в двух из 20 из них – зарегистрировано наличие HBsAg. Серологические маркеры HDV-инфекции отсутствовали во всех изучаемых образцах ВИЧ-позитивных граждан. Среди лиц контрольной группы с наличием антител к гликопротеину E2 HPGV-1 (n=8) только в одном случае были выявлены антитела к белкам HCV, маркеры вирусных гепатитов В и D отсутствовали. Сравнительный анализ в опытной и контрольной группах пациентов с наличием антител к оболочечному белку HPGV-1 не показал статистически значимой разницы между частотой выявления у них как антител к HCV, так и маркеров HBV и HDV (p Fisher exact >0,05).

В целом, полученные значения для населения ДФО, как ВИЧ-позитивного, так и с отсутствием ВИЧ-инфекции, оказались ниже в сравнении с мировыми данными. Обширный метаанализ выявил, что распространенность антител к E2 гликопротеину HPGV-1 среди доноров крови и ее компонентов в среднем в мире оказалась равной 9% (95% ДИ, 7,2–11,4), претерпевая колебания по регионам от 1 до 20% [11]. Так, исследования, проведенные в США, показали, что выявляемость антител к гликопротеину E2 HPGV-1 составила 12-20% среди здоровых доноров крови [3], в Иране же лишь 1% обследованных доноров имели антитела к HPGV-1 [8].

Среди ВИЧ-инфицированных лиц эти цифры также варьируют в зависимости от региона мира и страны. Среди ВИЧ-позитивных граждан в Бразилии наличие серологических маркеров HPGV-1-инфекции составило 24% [5]. Среди жителей Саудовской Аравии распространенность антител к вирусу оказалась практически одинаковой как среди доноров крови и ее компонентов (4,3%), так и HBV-инфицированных лиц (4,1%) и ВИЧ-позитивных граждан (3,8%) [1].

Заключение

Наличие антител к белку E2 HPGV-1 выявлено практически у 7% лиц, живущих с ВИЧ, их средний возраст составил 39,7 лет (95% ДИ 34,78 – 44,52 года). Статистически значимой разницы между основной и контрольной группой обследованных не зарегистрировано (χ^2 Yates correction=0,3; p=0,58).

Сочетанное инфицирование ВИЧ-HCV зафиксировано у 5 пациентов из 20 ВИЧ-инфицированных лиц с детектируемым уровнем антител к HPGV-1. Среди последних в 1 случае обнаружен HBsAg-негативный вирусный гепатит В и в 2 случаях – HBsAg-позитивный ВГВ. Серологических маркеров HDV-инфекции у них не выявлено.

Таким образом, выявляемость антител к гликопротеину E2 HPGV-1, как правило свидетельствующая о паст-инфекции HPGV-1, оказалась невысокой в обеих группах наблюдения. Для более полного изучения распространенности ВИЧ-HPGV-1 ко-инфекции целесообразно проведение молекулярно-генетического анализа для выявления РНК вируса HPGV-1 и дальнейшего филогенетического анализа с целью изучения закономерностей распространения возбудителя в Дальневосточном федеральном округе.

Благодарности: авторы выражают благодарность компании АО «Вектор-Бест» за безвозмездное предоставление экспериментальной тест-системы для определения антител к гликопротеину E2 HPGV-1.

Литература:

1. Alhethel A., El-Hazmi M.M. Hepatitis G virus in Saudi blood donors and chronic hepatitis B and C patients // J Infect Dev Ctries. – 2014. – № 8 (1). – P. 110-115.
2. Berzsenyi M.D., Bowden D.S., Kelly H.A., Watson K.M., Mijch A.M., Hammond R.A., Crowe S.M., Roberts S.K. Reduction in hepatitis C-related liver disease associated with GB virus C in human immunodeficiency virus coinfection // Gastroenterology. – 2007. – № 133 (6). – P. 1821-1830.
3. Chivero E.T., Stapleton J.T. Tropism of human pegivirus (formerly known as GB virus C/hepatitis G virus) and host immunomodulation: insights into a highly successful viral infection // J Gen Virol. – 2015. – № 96 (Pt 7). – P. 1521-1532.
4. Giret M.T., Kallas E.G. GBV-C: state of the art and future prospects // Curr HIV/AIDS Rep. – 2012. – № 9(1). – P.26-33.
5. Giret MT, Miraglia JL, Sucupira MC, Nishiya A, Levi JE, Diaz RS, Sabino EC, Kallas EG. Prevalence, incidence density, and genotype distribution of GB virus C infection in a cohort of recently HIV-1-infected subjects in Sao Paulo, Brazil // PLoS One. – 2011. – №6(4): e18407. doi: 10.1371/journal.pone.0018407.
6. Mohr E.L., Stapleton J.T. GB virus type C interactions with HIV: the role of envelope glycoproteins // J Viral Hepat. – 2009. – № 16 (11). – P. 757-768.

7. Piroth L., Carrat F., Larrat S., Goderel I., Martha B., Payan C., Lunel-Fabiani F., Bani-Sadr F., Perronne C., Cacoub P., Pol S., Morand P. Prevalence and impact of GBV-C, SEN-V and HBV occult infections in HIV-HCV co-infected patients on HCV therapy // J Hepatol. – 2008. – № 49(6). – P. 892-898.
8. Ramezani A, Gachkar L, Eslamifar A, Khoshbaten M, Jalilvand S, Adibi L, Salimi V, Hamkar R. Detection of hepatitis G virus envelope protein E2 antibody in blood donors // Int J Infect Dis. – 2008. – № 12(1). –P. 57-61. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.010.
9. Sahni H., Kirkwood K, Kyriakides T.C., Stapleton J., Brown S.T., Holodniy M. GBV-C viremia and clinical events in advanced HIV infection // J Med Virol. – 2014. – № 86 (3). – P. 426-432.
10. Wu H., Padhi A., Xu J., Gong X., Tien P. Intra-host diversity and emergence of unique GBV-C viral lineages in HIV infected subjects in central China // PLoS One. – 2012. – № 7 (11). – P. 1-11.
11. Yang N, Dai R, Zhang X. Global prevalence of human pegivirus-1 in healthy volunteer blood donors: a systematic review and meta-analysis. Vox Sang. – 2019. – P. 1-13. doi: 10.1111/vox.12876.

Сведения об ответственном авторе:

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

УДК 316:614-051]:616.98:578.828HIV(571.6)

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ РАБОТНИКОВ УЧРЕЖДЕНИЙ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА О ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: СИТУАЦИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ КОМПЕТЕНЦИИ

И.О.Таенкова¹, О.Е.Троценко¹, Л.А.Балахонцева¹, А.А.Таенкова²,
Е.А.Базыкина¹, Е.А.Ломакина³, П.Г.Берсенев³, Е.И.Уртякова³, Н.А.Лип-
ская⁴, Н.В.Сопнева⁴, А.А.Кожевников⁵, М.Д.Григорьева⁵

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

² Хабаровская краевая ассоциация «Здоровье и семья», г. Хабаровск;

³ ГБУЗ «Сахалинский областной центр профилактики и борьбы со СПИДОМ», г. Южно-Сахалинск;

⁴ ГАУЗ «Амурский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Благовещенск;

⁵ ГБУ «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД», г. Якутск

В статье приведены результаты социологического исследования, проведенного в 2019 году среди работников учреждений социальной защиты населения четырех территорий Дальнего Востока, с целью изучения уровня осведомленности о ВИЧ/СПИДе, риска собственного заражения ВИЧ-инфекцией, а также степени выраженности стигматизации в отношении людей, живущих с ВИЧ. Результаты опроса позволили выявить определенный дефицит знаний о проблеме ВИЧ/СПИДа, что дает возможность спланировать мероприятия, направленные на регулярное повышение уровня компетенции специалистов социальной работы по этой проблеме.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, специалисты по социальной работе, информированность, стигматизация, риск инфицирования, повышение компетенции

AWARENESS OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT SOCIAL WORKERS CONCERNING HIV-INFECTION: SITUATION AND OPPORTUNITIES FOR STAFF COMPETENCE IMPROVEMENT

Taenkova I.O.¹, Trotsenko O.E.¹, Balakhontseva L.A.¹, Taenkova A.A.², Bazykina E.A.¹,
Lomakina E.A.³, Bersenyev P.G.³, Yrtyakova E.I.³, Lipskaya N.A.⁴, Sopneva N.V.⁴, Kozhevnikov
A.A.⁵, Grigoryeva M.D.⁵

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

² Khabarovsk region association "Health and family", Khabarovsk;

³ AIDS and infectious diseases prevention and control region center in the Sakhalin region, Yuzhno-Sakhalinsk;

⁴ AIDS and infectious diseases prevention and control region center in the Amur region, Blagoveshchensk;

⁵ AIDS and infectious diseases prevention and control region center in the Republic Sakha (Yakutia), Yakutsk

The research paper presents results of sociological study conducted among 230 social workers of four constituent entities of the Far Eastern Federal district in 2019. The objective of the research was to evaluate awareness levels concerning HIV/AIDS, risks of contracting HIV-infection (AIDS phobia) as well as levels of stigmatization towards people living with HIV.

The results of the survey revealed a certain lack of knowledge regarding HIV/AIDS. The obtained information offers the means to plan specific ongoing events designed to improve social workers competence levels concerning the issue.

Key words: HIV-infection, social workers, awareness, stigmatization, risks of contracting HIV-infection (AIDS phobia), competence improvement.

Введение

Глобальная эпидемия ВИЧ/СПИДа представляет серьезную угрозу жизни и достоинству человека, подрывает социально-экономическое развитие по всему миру и затрагивает все слои общества — нацию, общину, семью и каждого отдельного человека [9].

Для снижения риска заражения ВИЧ-инфекцией и стигматизации людей, живущих с ВИЧ, актуальным является изучение уровня информированности специалистов, работающих не только в сфере здравоохранения, но и социальной защиты населения, так как ВИЧ-инфекция не только медицинская, но и социальная проблема.

Специалисты по социальной работе по роду своей деятельности неизбежно сталкиваются с людьми, живущими с ВИЧ. Работникам учреждений социальной защиты населения приходится общаться с ними, оказывать медицинские и социальные услуги, а также проводить профилактическую работу среди населения. Нужда в консультировании и просвещении по проблемам ВИЧ-инфекции возникает все чаще, что диктует необходимость в приобретении знаний о путях передачи инфекции, основных принципах лечения и ухода. Требования к доступности и грамотности предоставления такого рода информации в будущем будут все более строгими, поэтому для специалиста-консультанта по социальной работе часто важны не столько формальная квалификация или принадлежность к определенной профессии, сколько широкий кругозор, практические навыки и заинтересованность в деле [8, 9, 12].

По данным ряда научных публикаций фиксируется предвзятое отношение к носителям ВИЧ-инфекции не только со стороны медицинских, но и социальных работников. Причины этих явлений, как правило, скрываются в распространении мифов о путях передачи, а также в недостатке информирования о заболевании. Так, 28,3% опрошенных настаивают на том, чтобы ВИЧ-положительные люди честно и открыто рассказывали о своей болезни людям, а 25,8% респондентов не станут продолжать поддерживать отношения, если узнают, что их знакомый — ВИЧ-инфицированный. Стигматизация ВИЧ-инфицированных клиентов со стороны сотрудников медико-социальных учреждений и их боязнь собственного заражения связана с тем, что еще низка или отсутствует грамотная осведомленность о ВИЧ-инфекции. Так, например, среди сестринского персонала существует мнение о том, что заражение ВИЧ-инфекцией — следствие рискованного поведения, что таких людей необходимо изолировать от общества или ограничивать в трудоустройстве. У тех, кто высоко оценивал свой риск заражения, чаще возникали конфликты с ВИЧ-инфицированными пациентами [1, 2, 4, 7, 10].

Вопросы влияния осведомленности сотрудников учреждений социальной защиты населения о проблеме ВИЧ-инфекции на взаимоотношение с людьми, живущими с ВИЧ, и на снижение стигматизации ВИЧ-инфицированных еще недостаточно изучены. Они нуждаются в дальнейшем исследовании и широком обсуждении [5, 8, 10].

Нами в 2018 году было проведено пилотное исследование среди специалистов по социальной работе с населением Хабаровского края, в результате которого были выявлены недостаточная осведомленность в вопросах путей заражения, проявление личной стигмы к людям, живущим с ВИЧ, а также боязнь собственного заражения [11].

Любая эпидемия создает в обществе напряженность, мифы и фобии, что диктует необходимость постоянного проведения информационно-просветительской работы с населением, повышения компетенции в вопросах ВИЧ-инфекции специалистов, работающих в учреждениях социальной защиты населения. Для планирования таких мероприятий необходимо владеть ситуацией с уровнем их осведомленности.

Цель исследования: изучить уровень информированности о ВИЧ/СПИДе и степень стигматизации людей, живущих с ВИЧ, среди работников учреждений социальной защиты населения Дальнего Востока, выявить необходимость в мероприятиях по повышению их компетенции в данном вопросе.

Материалы и методы

В исследовании использовался социологический метод. Опрос проводился в 2019 году среди специалистов учреждений социальной защиты населения Дальнего Востока (Хабаровский край, Республика Саха (Якутия), Сахалинская и Амурская области) методом сплошной случайной выборки путем анонимного индивидуального опроса по структурированной анкете, включающей 12 вопросов, с вариантами ответов от 3 до 7. Всего обработано 230 результативных анкет.

Доля респондентов-мужчин составила $5,0 \pm 1,4\%$, что характерно для гендерного состава работников учреждений социального профиля.

Среди респондентов специалисты по социальной работе составили $73,1 \pm 2,9\%$, административные работники учреждений социальной защиты — $16,8 \pm 2,5\%$, а социальные работники — $10,1 \pm 1,9\%$.

Средний возраст опрошенных составил $37,2 \pm 3,2$ года, а стаж работы в социальной сфере – $10,4 \pm 2,0$ года.

Статистическая обработка данных проводилась вручную и с помощью программы Microsoft Excel, 2003. Использовался в исследовании и метод сравнительного анализа.

Результаты и обсуждение

Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции как в России, так и на территории Дальнего Востока не теряет своей остроты. Пораженность ВИЧ-инфекцией в 2018 году составила 314,8 на 100 тыс. населения. Ежегодно регистрируется более двух тысяч новых случаев заражения. В основном это люди, находящиеся в трудоспособном и репродуктивном возрасте, но в последние годы нарастает и доля тех, кто старше 50 лет («старение» ВИЧ-позитивных граждан). В последние годы большинство случаев инфицирования (76,4%) происходит половым гетеросексуальным путем. Живущие с ВИЧ-инфекцией имеют не только медицинские, но и социальные проблемы [3, 8].

О проблеме распространения ВИЧ/СПИДа знают большинство участников исследования 2019 г. ($80,8 \pm 2,6\%$). На вопрос анкеты: «Знаете ли вы о ВИЧ-инфекции?» отметили вариант «слышал, но точно не знаю» $8,3 \pm 1,8\%$ опрошенных; $5,5 \pm 1,5\%$ – «не интересуюсь данной проблемой»; $5,4 \pm 1,2\%$ респондентов считают, что «я не такой человек, чтобы заразиться ВИЧ».

Сравнительные данные уровня осведомленности работников учреждений социальной защиты населения об основных путях передачи ВИЧ-инфекции в настоящем исследовании представлены на рисунке 1.

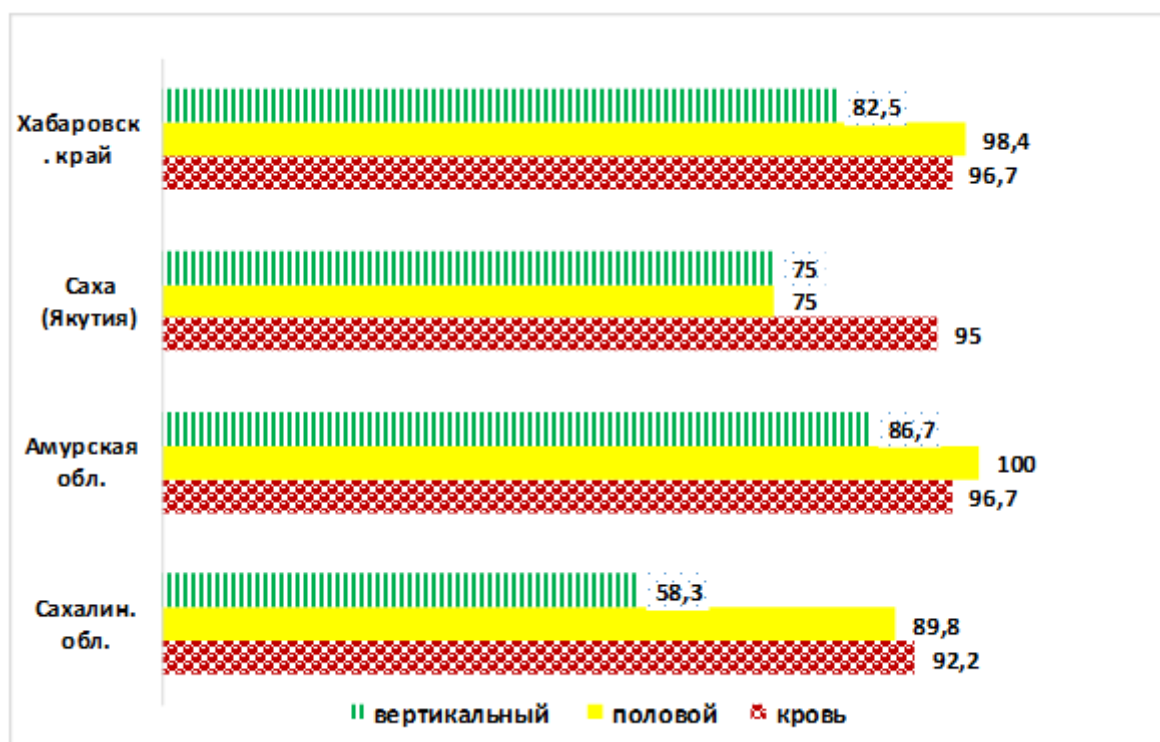


Рис. 1. Сравнительные данные уровня осведомленности об основных путях передачи ВИЧ-инфекции среди работников учреждений социальной защиты населения (в процентах)

Необходимо отметить, что парентеральный (гемоконтактный) и половой пути передачи ВИЧ-инфекции известны подавляющему числу опрошенных специалистов учреждений соцзащиты населения Дальнего Востока, а вот частота правильных ответов о перинатальном (вертикальном, от матери к ребенку) пути заражения составила среди всех опрошенных специалистов территорий в среднем $75,6 \pm 2,8\%$.

Среди участников опроса встречаются и мифы о возможных путях заражения. Так, например, возможность заражения ВИЧ через поцелуй отметили $12,1 \pm 2,1\%$, о передаче ВИЧ-инфекции кровососущими насекомыми – $10,8 \pm 2,0\%$ респондентов. Совместный прием пищи с ВИЧ-инфицированным человеком и даже занятие спортом как путь заражения считают $7,2 \pm 1,7\%$ и $1,1 \pm 0,7\%$ соответственно.

Респондентам было предложено в анкете отметить все возможные с их точки зрения меры для снижения риска заражения ВИЧ-инфекцией.

В табл. 1 представлен выбор вариантов ответов на вопрос «Что необходимо предпринять для снижения риска заражения?». Ответ «избегать ВИЧ-инфицированных людей» как вариант профилактики отметил каждый седьмой опрошенный. Отраднo, что с высокой частотой респонденты выбирают

варианты «обязательное использование презервативов» и «наличие одного верного и здорового партнера». Выбор варианта «соблюдение правил личной гигиены» среди опрошенных также достаточно высок. Почти каждый четвертый ($23,8 \pm 2,8$) работник социального учреждения считает, что для снижения распространения ВИЧ-инфекции необходимо проводить тестирование населения два раза в год. В то же время только $36,9 \pm 3,2\%$ участников опроса проходили тест на ВИЧ в последние полгода. Еще $30,0 \pm 3,0\%$ опрошенных выбрали вариант ответа «проходил, но не помню, как давно это было», а $13,7 \pm 2,3\%$ респондентов отмечают, что «это мне не нужно». Выразили желание пройти тестирование $19,4 \pm 2,6\%$ социальных работников, участвующих в исследовании.

Сотрудники учреждений социального обслуживания населения работают с категорией многодетных семей, семей группы социального риска, с людьми без определенного места жительства. При оказании им консультативных услуг и непосредственно социальной помощи встают вопросы, касающиеся рождения детей.

Таблица 1.

Распределение ответов респондентов о мерах по снижению риска заражения ВИЧ-инфекцией (в процентах)

Возможные меры профилактики заражения ВИЧ	Доля ответов
Обязательно использовать презервативы	$66,6 \pm 3,1$
Иметь одного здорового партнера и самому хранить верность	$60,1 \pm 3,2$
Соблюдать правила личной гигиены и медицинской профилактики	$58,3 \pm 3,2$
Использовать одноразовые медицинские инструменты, принадлежности для татуажа, пирсинга и т.п.	$57,7 \pm 3,3$
Не употреблять инъекционные наркотики	$53,5 \pm 3,2$
Тестировать население 2 раза в год	$23,8 \pm 2,8$
Избегать ВИЧ-инфицированных людей	$15,0 \pm 2,4$

Примечание: можно было выбрать до 3-х вариантов ответов

На рисунке 2 представлено распределение ответов респондентов на вопрос анкеты «Может ли ВИЧ-инфицированный человек вступать в брак и иметь детей?». Большинство респондентов считают, что «да, это право ВИЧ-инфицированных людей, но они обязательно должны сообщать о своем статусе партнеру». Опасность выразили только $6,8 \pm 1,65\%$ опрошенных.

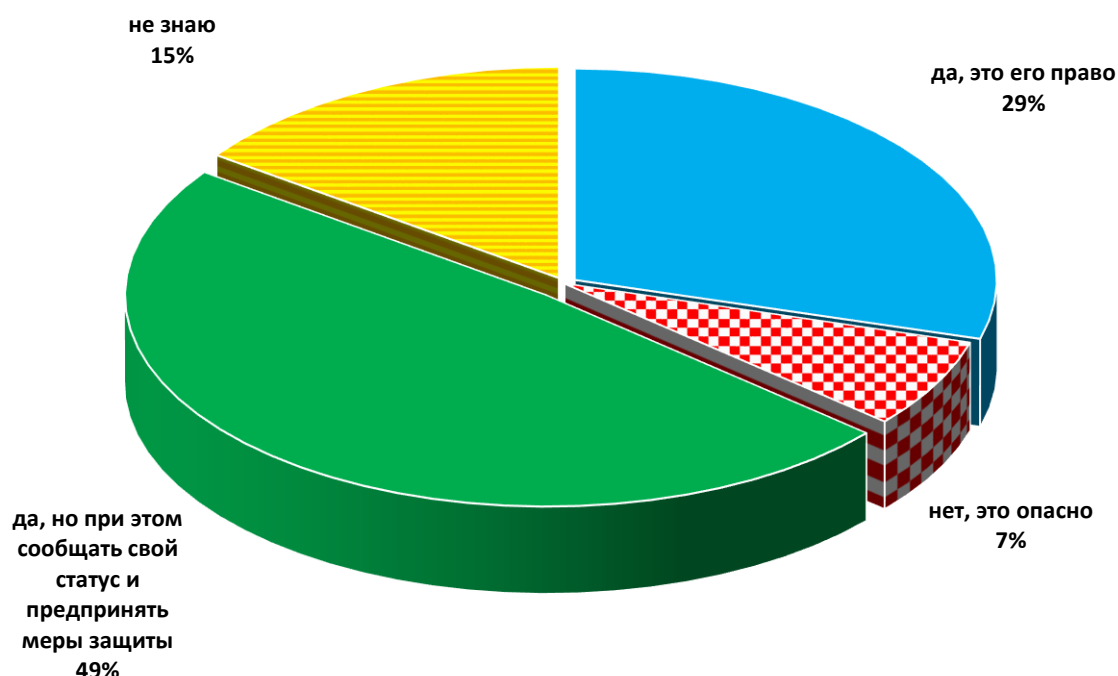


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос «Может ли ВИЧ-инфицированный человек вступить в брак и иметь детей?» (в процентах)

Несмотря на всеобщую доступность знаний о ВИЧ-инфекции, все еще сохраняются предрас судки о людях, живущих с данной инфекцией, а это приводит к страхам, избеганию таких людей. Как считают ряд авторов, боязнь заражения ВИЧ-инфекцией, по-видимому, связана с недостаточной осве-

домленностью о путях передачи инфекции среди специалистов социальной сферы, а также с психологическими факторами, сложившимися в обществе относительно отрицательного отношения к ВИЧ-инфицированным людям [2, 6, 11].

В анкете был ряд вопросов, касающихся отношения респондентов к людям, живущим с ВИЧ, и позволяющих косвенно оценить такое явление как стигматизация ВИЧ-инфицированных. Обращает на себя внимание сохранение страха и напряжения, возмущения и даже стремления отдалиться от таких людей. Это фиксируется в ответах респондентов на вопрос анкеты «Ваше отношение к ВИЧ-инфицированным людям?», представленных в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение ответов среди работников учреждений соцзащиты на вопрос
«Ваше отношение к ВИЧ-инфицированным людям?»
(в процентах)**

Варианты ответов	Частота ответов
Спокойствие, ничего страшного нет	40,9±3,2
Возмущение, что допустили работать в коллектив	9,7±1,9
Стремление отдалиться от такого человека	26,1±2,9
Напряжение, страх	31,0±3,0

В то же время в 26,2±1,7% случаев сотрудники учреждений социальной защиты населения, участвующие в опросе, выразили через анкету готовность помочь людям, живущим с ВИЧ.

Анализ полученных данных выявил высокую настороженность респондентов в отношении совместной работы с ВИЧ-инфицированным человеком. Только 10,2±2,0% опрошенных выбирают ответ «нет, не обязательно» на вопрос «Должен ли человек при приеме на работу сообщать свой ВИЧ-статус?». До 66,8±3,1% респондентов считают, что при приеме на работу, связанную с людьми, сотрудник обязан сообщать об этом. Не соглашались с таким ответом 23,0±2,7% участников исследования, считая, что это необходимо только в том случае, «если работа связана с проведением инвазивных процедур».

Среди специалистов социальных учреждений отмечена личностная стигма, проявляющаяся в косвенной (эмоциональной) форме. Ответы на вопрос «Пожмете ли вы руку ВИЧ-инфицированному человеку?» распределились следующим образом: категоричное «нет» выражают 13,5±2,3% респондентов, еще 35,6±3,2% опрошенных сомневаются в этом действии, а ответ «да» выбирают 49,8±3,3% респондентов.

Проведя в 2018 году пилотное исследование среди специалистов по социальной работе Хабаровского края, мы смогли убедиться, что даже кратковременное просвещение дает позитивный результат в повышении их компетенции по проблеме ВИЧ/СПИДа. Так, анализируя данные ответов анкеты до и после проведения семинара-тренинга, было выявлено увеличение в 1,2 раза уровня сопереживания и готовности оказать помощь людям, живущим с ВИЧ-инфекцией, а также доли специалистов, выбравших вариант ответа как «спокойствие, ничего страшного в этом нет» на вопрос: «Ваше отношение к ВИЧ-инфицированным людям?». А вот вариант «возмущение, что такого человека допустили работать в коллективе» после обучения никто из опрошенных не выбрал [11].

Таким образом, по результатам проведенного в 2019 году исследования, можно заключить, что уровень информированности работников учреждений социальной защиты населения Дальнего Востока по некоторым аспектам проблемы ВИЧ/СПИДа еще недостаточно высок. Настораживает и факт скрытой стигматизации в отношении людей, живущих с ВИЧ. Это диктует необходимость проведения организационных и обучающих мероприятий для повышения уровня их осведомленности и навыков.

Заключение

В связи с тем, что результаты исследования выявили среди работников учреждений социальной защиты населения еще недостаточную осведомленность о проблеме ВИЧ/СПИДа, а также учитывая неизбежную социальную напряженность при исполнении своих профессиональных обязанностей в среде ВИЧ-инфицированных людей, особую актуальность приобретают мероприятия по регулярному информированию о распространении и профилактике ВИЧ-инфекции.

Для специалистов по социальной работе необходимо предоставлять возможность периодического обучения/информирования по теме ВИЧ/СПИДа, включая не только информационный компонент, но и дискуссии о социально-психологических аспектах. А через организацию тренингов обучать определенным практическим навыкам для уменьшения стигматизации людей, живущих с ВИЧ.

Кроме того, необходимо продолжить исследования, расширяя перечень вопросов и количество респондентов из регионов Дальнего Востока, анализируя уровень информированности до и после проведения обучающих мероприятий.

Уверенность специалистов в своих знаниях и навыках сможет положительно повлиять на снижение как риска собственного заражения, так и на существующую социальную напряженность в общении с ВИЧ-инфицированными людьми при оказании социальных услуг населению.

Литература

1. Беляева В.В., Адигамов М.М., Соколова Е.В., Орлова М.О. Восприятие риска инфицирования ВИЧ и стигматизирующая установка: результаты опроса жителей Центрального административного округа Москвы // Терапевтический архив. - 2015. - № 11. - С. 33-36.
2. Беляева В.В., Адигамов М.М. Стигматизирующая установка в отношении людей, инфицированных ВИЧ: результаты опроса 2016 года // Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. - Москва, 2017. - С. 38.
3. ВИЧ-инфекция в Дальневосточном федеральном округе. / Вестник Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. - 2018. - № 29. - С. 12-15.
4. Голенков А.В., Щербаков А.А. Сферы дискриминации ВИЧ-инфицированных (по результатам опроса медицинских работников). / Вестник Чувашского университета. - 2011. - № 3. - С. 327-334.
5. Звоновский В.Б. ВИЧ и стигма. // Журнал исследований социальной политики. - 2008. Том 6, № 4. Электронный ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/v/vich-i-stigma> (Дата обращения: 26.09.2019).
6. Маркова Д.П., Сутурина Л.В. Проблема стигматизации инфицированных пациентов со стороны медицинских работников: литературный обзор // Acta biomedica scientifica. – 2018. - V.3 (3). - P. 160-164. DOI 10.29413 / ABS.2018-3.3.25.
7. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Кольцова О.В., Селютин Е.В., Погодина С.А., Рида О.А.-Х. О проблеме стигматизации больных с ВИЧ-инфекцией со стороны медицинских работников // Доктор.Ру. Психиатрия. -2016. - № 4 (121). - С. 49-54.
8. Полетаева И. А., Грошева Е. С., Кондусова Ю. В. ВИЧ-инфекция как социальная проблема // Евразийский Совет ученых 28.03.2015_03(12) Электронный ресурс: <http://euroasia-science.ru/medicinskie-nauki/vich-infekciya-kak-socialnaya-problema/> (Дата обращения: 21.07.2019).
9. Резолюции специальной сессии Генеральной Ассамблеи от 27 июня 2001 года № S-26/2 «Декларация о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом «Глобальный кризис – глобальные действия». Электронный ресурс: <http://base.garant.ru/2565098/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (Дата обращения: 22.08.2019).
10. Рузиев М.М., Бандаев И.С., Сон И.М., Раупов Ф.О. Результаты социологических исследований по выявлению форм стигматизации и дискриминации лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией в Таджикистане // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». - 2018. - № 1 (59). Электронный ресурс <http://vestnik.mednet.ru/content/view/954/30/lang,ru/> (Дата обращения: 22.08.2019).
11. Таенкова И.О., Троценко О.Е., Таенкова А.А., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А. Осведомленность специалистов по социальной работе Хабаровского края о проблеме ВИЧ инфекции и возможности повышения их информированности (результаты пилотного исследования) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2019. - № 36. - С. 61-67.
12. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А. Некоторые аспекты проблемы стигматизации и дискриминации людей, живущих с ВИЧ/СПИДом // Социология медицины. - 2014. - № 2. - С. 55-57.

Сведения об ответственном авторе:

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

УДК: 616.995.122(571.620)

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ И БЫТА КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАМУРЬЯ КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭНДЕМИЧНЫХ ТРЕМАТОДОЗОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Л.А. Бебенина¹, А.Г. Драгомерецкая¹, С.И. Гаер¹, О.Е. Троценко¹,
Т.Н. Каравьянская²

¹ФБУН Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация;

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

На территории Хабаровского края функционируют природные очаги эндемичных трематодозов, характерных для территории Приамурья. Традиционно коренные народы Приамурья занимаются рыболовством. Рыба является неотъемлемым элементом питания местного населения, при этом значительную часть рациона занимают блюда из сырой рыбы. Представлены результаты изучения инвазированности коренного населения возбудителями *Clonorchis sinensis*, *Metagonimus* spp. и *Nanophyetus salmincola schikhobalowi* в национальном селе Дада Нанайского района.

Ключевые слова: *Clonorchis sinensis*, *Metagonimus yokogawai*, *Nanophyetus salmincola schikhobalowi*, инвазированность населения, Нанайский район.

PECULIARITIES OF DIET AND LIFESTYLE OF INDIGENOUS POPULATION OF THE AMUR RIVER REGION AS A FACTOR INFLUENCING THE SPREAD OF ENDEMIC TREMATODIASIS AT PRESENT STAGE

L.A. BEBENINA¹, A.G. DRAGOMERETSKAYA¹, S.I. GAER¹, O.E. TROTSSENKO¹,
T.N. KARAVYANSKAYA²

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

²Rospotrebnadzor regional office in Khabarovsk krai, Khabarovsk

Khabarovsk territory has active foci of endemic trematodiasis specific for the Amur River region. Indigenous people of the Amur River region traditionally engage in fishing. Fish dishes including meals made from raw fish are an integral feature of indigenous people diet. The research presents data on Nanai population infestation rates with *Clonorchis sinensis*, *Metagonimus* spp. and *Nanophyetus salmincola schikhobalowi* that inhabit the Dada national village.

Key words: *Clonorchis sinensis*, *Metagonimus yokogawai*, *Nanophyetus salmincola schikhobalowi*, population infestation, Nanai region

Введение

Нанайский район - муниципальное образование Хабаровского края. Район расположен на самой большой и обжитой Среднеамурской низменности, ограниченной Сихотэ-Алинем и хребтами Амурского левобережья, в центре Хабаровского края между крупными городами Хабаровском и Комсомольском-на-Амуре. Речная сеть района представлена многочисленными притоками Амура, старицами и озерами [25]. К экосистемам пойменных водоёмов Амура приурочены природные очаги клонорхоза и метагонимоза. Очаги нанофьетоза приурочены к горным и полугорным притокам реки Амур. Поэтому наряду с гельминтозами, обычными для других районов России, распространение получила группа эндемичных трематодозов, характерная для территории Приамурья [9].

Дальневосточные трематодозы – природно-очаговые, зоонозные заболевания. Включение человека в циркуляцию возбудителей не является обязательным и зависит от целого ряда факторов. Прежде всего к ним относятся особенности питания местных жителей, в том числе распространения сыроядения рыбы. Немаловажным фактором также является специфика профессиональной деятельности населения и санитарное состояние жилой зоны [24].

Согласно историческим данным, традиционным видом хозяйственной деятельности коренных народов Приамурья является рыболовство, что представляет собой уникальный опыт культуры и природопользования. Нанайцы считаются самой многочисленной народностью Севера, основным промыслом которых является рыбная ловля. Рыба здесь считается основой существования человека. Издревле местное хозяйство было безотходным. Рыбу не только ели и заготавливали, но и широко использовали в быту. Сегодня образцы таких изделий можно увидеть исключительно в местных краеведческих музеях Дальнего Востока. Из рыбной кожи изготавливали одежду, обувь, различные предметы быта, а также её употребляли вместо оконного стекла, устанавливали на паруса лодок, на покрытие охотничьих шалашей и вместо ниток [3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 26, 27]. Искусству выделки рыбной кожи в настоящее время учат на специализированных кружках в центрах детского творчества на территории района.

У коренных народов Приамурья в процессе многовекового развития сформировалось уникальное отношение к природным ресурсам. Несмотря на повсеместный процесс глобализации, для многих представителей народностей Севера рыболовство и сейчас является образом жизни и необходимым элементом быта.

В ходе многолетних исследований ученые выявляли различные уровни пораженности нанайцев *C.sinensis*, *N.s.schikhobalowi* и *Metagonimus spp.* П.С. Посохов (1984) определил *C.sinensis* у 20,6% обследованных. По данным Л.И. Синовича (1956-1968), *N.s.schikhobalowi* было поражено 34,3% нанайцев. Исследования Н.А. Романенко и соавт. (2005) свидетельствуют о пораженности *Metagonimus spp* 39,6% обследованных нанайцев [4, 16, 17, 23].

Таким образом, выявляемость эндемичных трематодозов среди нанайцев была одной из самых высоких среди всех обследованных лиц различных национальностей, проживающих на территории Приамурья [1, 4, 6, 18, 23].

Одним из поселений с сохраненными традициями ведения быта и культуры питания является село Дада Нанайского района Хабаровского края. Дада – одно из старейших поселений на территории Приамурья. Оно было образовано в 1864 году на месте нанайского стойбища и носит статус национального села [15].

Целью настоящего исследования стало изучение пораженности коренного населения Нанайского района эндемичными трематодами в настоящее время.

Материалы и методы

В период с 17 по 21 июля 2019 года специалистами ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора был совершен экспедиционный выезд в с. Дада Нанайского района Хабаровского края.

Сбор биологического материала от населения (фекалии) производили в пластиковые контейнеры с консервантом (раствор формалина 4%-й, раствор уксусной кислоты 5%-й). Всего было исследовано 58 проб фекалий. Исследования биологического материала проводили в соответствии с МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов» при соблюдении режимов работы с инвазионным материалом, регламентированных СП 1.2.731-99 «Безопасность работы с микроорганизмами III - IV групп патогенности и гельминтами» [2]. В лаборатории материал исследовали по Като с использованием набора реагентов «Метод Като» (производитель ЗАО «Эколаб», г. Электрогорск Московской области) и методом эфир-формалинового осаждения.

Помимо сбора биологического материала было проведено анкетирование взрослого населения с использованием «Анкеты для оценки знаний по профилактике трематодозов», разработанной нами на основе «Анкеты для оценки знаний по профилактике описторхоза» [21]. Собрано 58 анкет.

Результаты исследований

Краткая характеристика района исследования

Дада — село в Нанайском районе Хабаровского края в 160 км от г. Хабаровска и 42 км от административного центра Нанайского муниципального района с. Троицкое [5]. Численность населения 397 человек. Основная часть населения – нанайцы, также на территории села проживают русские и удэгейцы. Так как село граничит с территорией Анюйского национального парка, имеющего статус особо охраняемой территории (рис. 1), промысловая охота на диких животных (как источник дополнительного питания местного населения) запрещена [20].

Расположение села на правом берегу Гассинской протоки (правобережная протока Амура) определяет характер промысла его жителей. Практически все трудоспособное мужское население занято рыбалкой. Состав ихтиофауны местных водоемов разнообразен. Здесь обитают 60 видов различных рыб, что составляет около 55% от всего фаунистического разнообразия рыб Амура. Треть из них имеют промысловое значение [5, 14]. Это лососи, осетровые и такие рыбы, как толстолоб, сазан, амурский сиг, таймень, амурская щука, желтощёк, амур, верхогляд, чёрный лещ, амурский сом, ленок, налим, серебряный карась, косатка-скрипун, амурский чебак, краснопёрка и другие. Вылов частичковых видов рыб (вылавливаемые мелкоячеистой сетью) происходит круглогодично, в то время как осеннюю кету вылавливают в период ее движения на нерест (конец августа – середина октября). В целях обеспечения традиционного образа жизни и осуществления хозяйственной деятельности коренных малочисленных народов Севера ежегодно выдаются квоты добычи (вылова) тихоокеанских лососей [5].

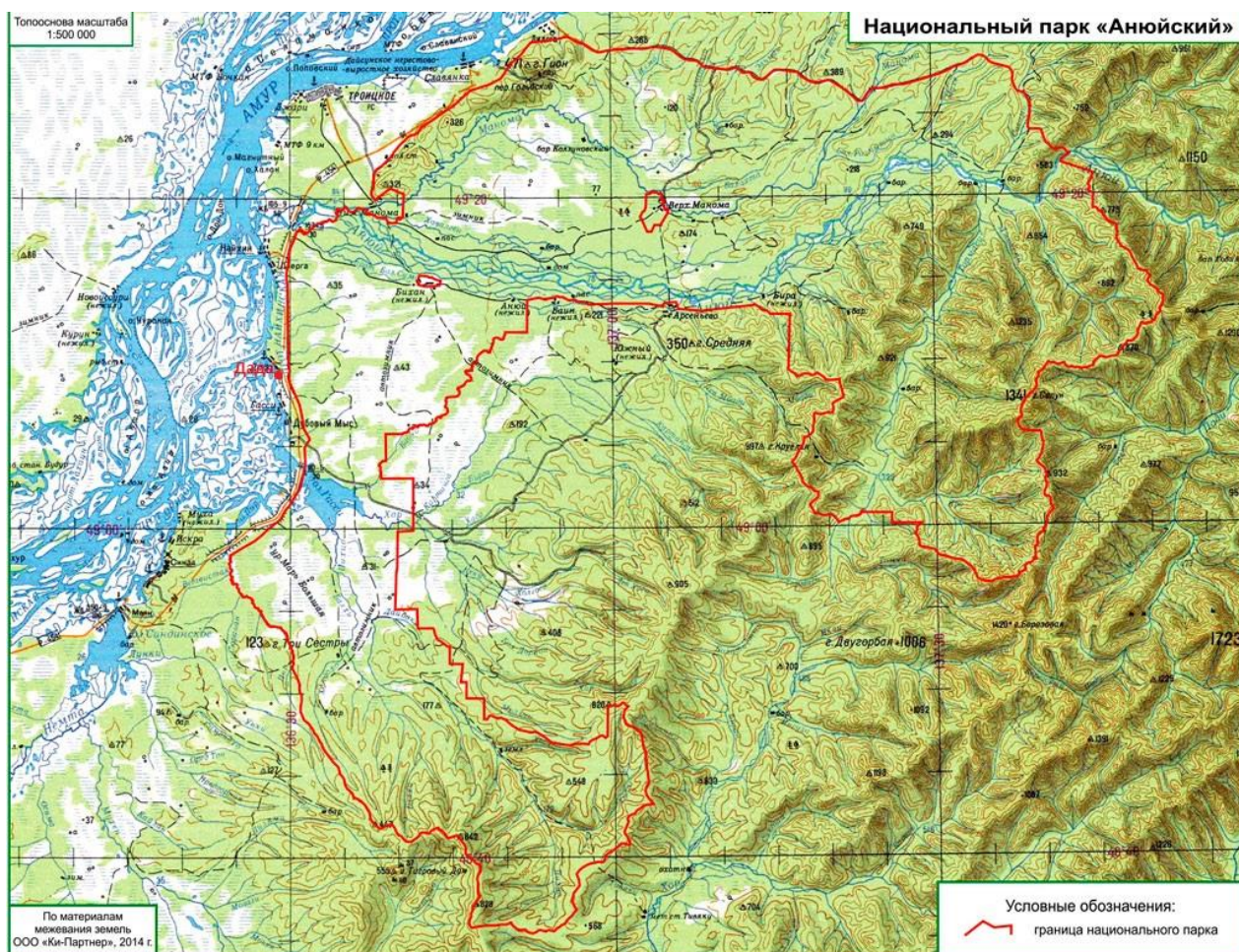


Рис. 1. Национальный парк «Ануйский»

Рыба является основным элементом рациона местных жителей ввиду ее доступности и традиционности питания. Практически в каждой семье имеется лодка и рыболовные снасти (рис. 2).

По данным проведенного анкетирования, 100% опрошенных указали, что значительное количество рыбы они употребляют в сыром и вяленом виде. Самым распространённым блюдом является тала, приготовленная из свежельовленной рыбы частиковых и осетровых пород. Блюдо, приготовленное из мелко нарезанной свежемороженой рыбы, называется пиарма. В обоих случаях используют филе рыбы, нарезанное соломкой, которую обмакивают по желанию в соль и перец (рис. 3).



Рис. 2. Национальное село Дада



Рис. 3. Национальное блюдо – пиарма

Из рыбы готовят разнообразные блюда, это не только более традиционные в нашем понимании яства: пельмени (бианси), фрикадельки (бонгалика), паштеты (таксан) и салаты (сэвэки), но и самобытные закуски (фирун - сухая черемуха, смешанная с рыбьим жиром), напитки (бода – жидкая каша с икрой).

При приготовлении рыбы используют не только филе, но также и рыбную кожу, ее очищают от чешуи и обжаривают до готовности.

Для долгого хранения местными жителями применяются разнообразные методы обработки рыбы: вяление, копчение, замораживание, соление (рис. 4).



Рис. 4. Вяленая рыба

В большом количестве готовят юколу (сушено-вяленое мясо рыб, приготовленное особым способом). Ее часто называют хлебом рыболовов, добавляя в различные блюда (дэрбитун, ситэми, пуруэн и др.) или употребляя, как самостоятельный продукт.

Рыбы частиковых пород, ввиду их круглогодичного лова, предпочитают употреблять в пищу в сыром виде, сразу после вылова. В то время как осеннюю кету, из-за ее недолгого периода движения на нерест, подвергают всем видам обработки для длительного хранения. Из всех видов рыб чаще всего в сыром виде употребляют сазана и щуку, так как они чаще присутствуют в улове, реже – сиг, таймень.

В доступной литературе первые упоминания о выявлении у жителей села Дада эндемичных трематод нами встречены в работах Л.И. Синовича (1967) [22]. Дальнейшие исследования проводились под руководством П.С. Посохова (1984) [17]. После этого периода данных о проведении обследования местных жителей в доступной литературе нами найдены не были.

Результаты обследования населения

Анализ результатов, полученных в ходе экспедиционного выезда в 2019 году, показал, что, пораженность населения эндемичными трематодами стала меньше. Снижение показателей инвазированности может быть связано с несколькими возможными причинами. Во-первых, это уменьшение объемов употребления блюд из сырой рыбы местными жителями. Несмотря на то, что в селе сохранен традиционный характер питания, за последние десятилетия рацион местных жителей стал более широким. Это связано и с возросшей доступностью других продуктов, и с принятием коренными народами социальных привычек и норм современного общества. С другой стороны, снижение пораженности населения может быть связано с сокращением популяции первых промежуточных хозяев трематод в близлежащих водоемах, в связи с ухудшением экологического состояния мест их обитания и антропогенным прессом. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

По результатам копроовоскопического исследования в материале от населения с. Дада нами были найдены у 9 из 58 человек – яйца *C.sinensis*, у 4 – *N.s.schikhobalowi*, у 2 – *Metagonimus spp.* и у 1 человека были обнаружены яйца *Dicrocoelium lanceatum*.

При обследовании местного населения Л.И. Синовичем (1968) лиц, пораженных *C.sinensis*, выявлено не было, тогда как по данным П. С. Посохова (1984) именно здесь была отмечена самая высокая (37,7%) в Приамурье пораженность человека данным гельминтозом [18, 23]. В результате исследований, проведенных в 2019 году, яйца *C.sinensis* были обнаружены у 15,5±4,7% обследованных (рис. 5), среди которых доля мужчин составила 22,2±14,7%, женщин – 77,8±14,7%. У детей инвазия не выявлена.

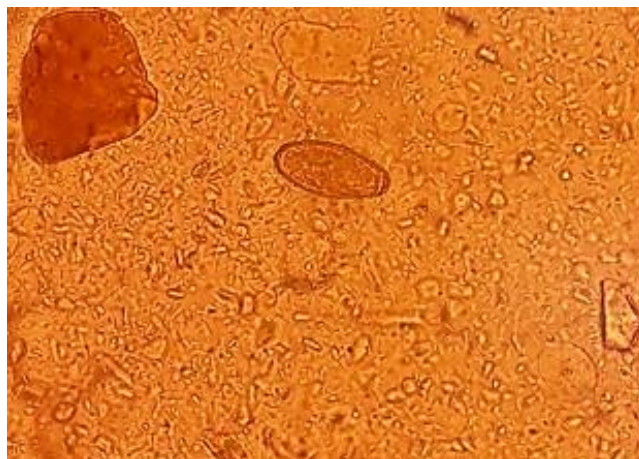


Рис. 5. Яйцо *Clonorchis sinensis* в материале от населения с. Дада (увеличение 10×40)

В ходе настоящего исследования яйца *Metagonimus spp.* (рис. 6) были обнаружены в материале лишь у 3,4±2,4% (2 человека), что гораздо ниже результатов, полученных Л. И. Синовичем (1967), который выявил 22% лиц, пораженных *Metagonimus spp.*, проживающих на территории села [22].

Следует отметить, что заражение метагонимозом чаще всего происходит при случайном проглатывании чешуек, содержащих метацеркарии *Metagonimus spp.*, которые попадают в воду или пищу, прилипая к посуде при разделке рыбы. Поэтому показатели пораженности населения имеет прямую взаимосвязь с санитарно-бытовыми условиями жилища. Так, по сообщению местных жителей, еще несколько десятилетий назад единственным источником воды была протекающая на территории села протока, первый колодец появился в селе середине 70-х годов. Посуду мыли в реке, что значительно затрудняло поддержание должного уровня её санитарного состояния. В настоящее время практически каждый дом оснащен колонкой для забора воды, что делает воду для хозяйственных нужд более доступной.

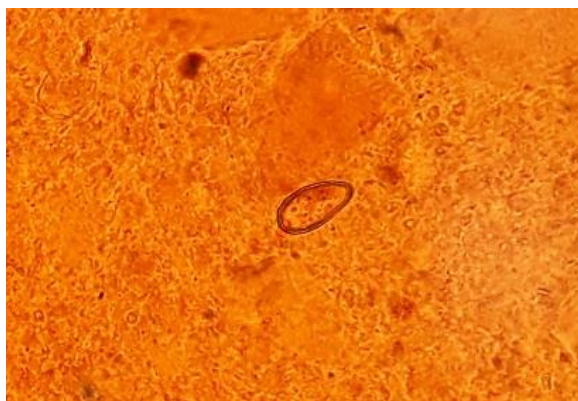


Рис. 6. Яйцо *Metagonimus spp.* в материале от населения с. Дада (увеличение 10×40)

Такая же ситуация наблюдается в отношении *N.s.schikhobalowi*, так в 2019 году яйца *N.s.schikhobalowi* были выявлены у $6,9 \pm 3,3\%$ (рис. 7), тогда как более ранние исследования указывали на то, что доля пораженных *N.s.schikhobalowi* на данной территории достигала 29% [22]. Существенные отличия в показателях инвазированности, вероятно, могли быть связаны с разными сезонами исследований. Так, основным сезоном заражения населения нанофиетусами являются летние месяцы, когда происходит активный лов и заготовка рыбы, а самые высокие показатели пораженности, как правило, выявляются осенью [19]. В рамках экспедиции 2019 г. обследование местного населения проведено в июне, когда показатели инвазированности могли быть ниже.

В ходе данного исследования яйца *D. lanceatum* обнаружены в материале у 1 взрослого человека ($1,7 \pm 1,7\%$). Обнаружение яиц паразита в биологическом материале обычно связывают с употреблением в пищу пораженной *D. lanceatum* печени травоядных млекопитающих, яйца гельминта в таком случае являются транзитными. В связи с этим за несколько дней до сбора материала рекомендуется ограничить потребление печени и продуктов ее переработки, в противном случае – повторить обследование [16].



Рис. 7. Яйцо *Nanophyetus salmincola schikhobalowi* в материале от населения с. Дада (увеличение 10×40)

Важно отметить, что в 2019 г. среди общего числа инвазированных оказалось двое детей. Яйца *N.s.schikhobalowi* выявлены у ребёнка 3-х лет, яйца *Metagonimus spp.* у четырёхлетнего мальчика. В ходе исследования также были обследованы члены их семей, у которых инвазия не выявлена. Среди коренного населения существует убежденность относительно полезности для здоровья употребления рыбы в сыром виде, поэтому блюда из нее начинают предлагать детям с самого раннего возраста [19]. Вероятной причиной заражения указанных двух детей послужило сыроедение рыбы, приведшее к передаче возбудителя.

Следует обратить внимание, что среди обследованных в 2019 г. жителей села Дада наиболее высокие показатели пораженности были отмечены в отношении *C.sinensis*. Данный факт может быть объяснен несколькими причинами.

Во-первых, основным местом локализации метацеркарий *Metagonimus spp.* является чешуя, а *N.s.schikhobalowi* – почки, которые в пищу население не употребляет, попасть в готовое блюдо оба гельминта могут только случайно. Напротив, основным местом локализации метацеркарий *C.sinensis* является мышечная ткань, которая непосредственно употребляется в пищу [18].

Во-вторых, срок паразитирования *C.sinensis* в теле человека может превышать 25 лет, и у лиц, проживающих на эндемичной территории и регулярно употребляющих сырую или недостаточно термически обработанную рыбу, может происходить постепенное накопление паразитов в организме [24]. Выявляемость в таком случае не носит сезонный характер, и её показатели в течение года обычно достаточно стабильны. В отличие от клонорха продолжительность жизни марит *Metagonimus spp.* и *N.s.schikhobalowi* в большинстве случаев не превышает двух-трех месяцев, после чего, при отсутствии повторных заражений, человек полностью освобождается от паразитов. Следовательно, показатели пораженности населения *Metagonimus spp.* и *N.s.schikhobalowi* зависят от периода сбора материала [4, 16, 19].

Проведенное в 2019 г. анкетирование населения с. Дада выявило низкий уровень знаний об опасности заражения гельминтами при употреблении сырой или малосоленой рыбы и о мерах профилактики инвазии. Многие респонденты указывали, что количество соли для посола рыбы определяют «на глаз», а варят и жарят рыбу «до готовности», которая, по всей видимости, определяется самостоятельно. Данные технологические приемы не могут гарантировать полной дезинвазии рыбы и блюд из неё, сохраняя высокий риск заражения трематодами.

Заключение

Таким образом, несмотря на выявленный низкий уровень инвазированности возбудителями клонорхоза, метагонимоза и нанофиетоза населения села Дада, настоящие исследования подтвердили включение человека в циркуляцию возбудителей данных заболеваний на этой территории.

Слабая осведомленность о мерах профилактики трематодозов, выявленная в рамках анкетирования и опроса местных жителей, при существующем высоком риске заражения способствует сохранению неблагоприятной эпидемической ситуации в отношении перечисленных гельминтозов.

В связи с этим и с целью разработки комплекса профилактических мероприятий в Нанайском районе необходимо продолжить обследование населения на инвазированность возбудителями трематодозов и провести эколого-паразитологический мониторинг рыбо-хозяйственных водоемов.

Литература

1. Астафьев Б.А. Гельминтозы населения приамурских сел в районе г. Комсомольска // 18-я науч. сессия, посвящ. 30-летию Хабаровского мед. ин-та. – 1960. – С. 186.
2. Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней: Санитарные правила: СП 1.3.2322-08. – 2008. – введ. 2008-01-28. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2008. – 107 с.
3. Березницкий С.В., Гаер Е.А., Карабанова С.Ф. и др. История и культура нанайцев: историко-этнографические очерки. – Санкт-Петербург: Наука, 2003. – 194 с.
4. Гельминтозы Востока и Севера России (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Под ред. Н.А. Романенко, П.С. Посохова и др. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2005. – С.40-45.
5. Генеральный план сельского поселения «Села Дада» Нанайского района Хабаровского края, 2017 г.
6. Довгалева, А.С. Биология возбудителя метагонимоза и эпидемиология вызываемого им заболевания в Нижнем Приамурье: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1975. – 26 с.
7. Иващенко Я.С. Семиотика традиционного жилища (на материале нанайской культуры). – Комсомольск-на-Амуре: ГОУВПО «КНАГТУ», 2007. – 144 с.
8. Иващенко Я.С. Семиотика еды (на материале традиционной нанайской культуры). – Владивосток: Изд-во Дальневост. федер. ун-та, 2010. – 290 с.
9. Клинико-лабораторная диагностика дальневосточных гельминтозов и протозоозов. Аналитический обзор / Посохов П.С., Иванова И.Б., Миропольская Н.Ю. и др. – Хабаровск, 2008. – 60 с.
10. Маак Р.К. Путешествие по Амуру, совершенное по распоряжению Сибирского отдела Русского географического общества в 1855 году. – СПб, 1859. – 577 с.
11. Максимович К.И. Амурский край. Из ботанического сочинения // Записки Академии наук. – СПб, 1862. – Т. 2, № 2. – С.1-90.
12. Макоедов А.Н., Кожемяко О.Н. Основы рыбохозяйственной политики России. – Москва, 2007. – 477 с.
13. Мельникова Т. В. Традиционная одежда нанайцев (XIX– XX вв.). – Хабаровск, 2005. – 239 с.
14. Новомодный Г.В. Рыбы Амура: богатство и кризис. - Владивосток: Апельсин, 2004. – 51 с.

- 15.Официальный сайт Администрации сельского поселения Село Дада Нанайского муниципального района Хабаровского края [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.selodada.ru/> (дата обращения 04.09.2019 г.).
- 16.Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб: Фолиант, 2016. – 640 с.: ил.
- 17.Посохов П.С. Биолого-эпидемиологическая характеристика очагов эндемичных трематодозов человека на Дальнем Востоке СССР в связи с перспективами их оздоровления: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 1984. – 48 с.
- 18.Посохов П.С. Клонорхоз в Приамурье // Библиотека инфекционной патологии. – Хабаровск: ХНИИЭМ, 2004. – вып. 11. – С. 13-31.
- 19.Постовалова А.Г., Иванова И.Б., Гриднева Н.М. Нанофиетоз – один из эндемичных трематодозов Приамурья: поражённость населения посёлков района имени Лазо Хабаровского края // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 16. – С. 125-130.
- 20.Приказ об утверждении Положения о национальном парке «Ануйский» от 30.05.2017 г.
- 21.Профилактика описторхоза: Методические указания. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2010. – 49 с.
- 22.Синович Л.И. Особенности краевой гельминтологии советского Дальнего Востока: Дисс. канд. мед. наук. – Хабаровск, 1967. – 438 с.
- 23.Синович Л.И., Востриков Л.А. Трематодозы Дальнего Востока: методические рекомендации. – Хабаровск, 1974. – 45 с.
- 24.Трематодозы Приамурья: рыба как фактор передачи гельминтов человеку. Информационно-аналитическое письмо / Драгомерецкая А.Г., Зеля О.П., Иванова И.Б. и др.–Хабаровск, 2012.– 47 с.
- 25.Шириадзинов О. Большое плавание малого бизнеса в Нанайском р-не. Основные сведения о районе с приложением карты // Комсомольская правда. – Хабаровский специальный выпуск, 2003. – С. 42.
- 26.Шренк Л.И. Об инородцах Амурского края: в 3 т. Репринтное издание 1883-1903 гг. – СПб.: Альфарет, 2011.
- 27.Штрот Ж.К. О гельминтозах народностей Севера и Востока // Паразиты, переносчики и ядовитые животные. – 1946. – С. 296-300.

Сведения об ответственном авторе:

Бибенина Лариса Александровна – младший научный сотрудник лаборатории паразитологии ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. 8(4212)46-18-57; e-mail: alferieva.23@mail.ru orcid.org/0000-0002-8252-2165

УДК: 616.995.122:597(571.61/.62)

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РЫБ В ПЕРЕДАЧЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНЫХ ТРЕМАТОДОЗОВ НАСЕЛЕНИЮ ПРИАМУРЬЯ

Л.А. Бебенина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко, С.И. Гаер

ФБУН Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

На территории Хабаровского края и Еврейской автономной области локализуются природные очаги эндемичных для Приамурья кишечных трематодозов человека и животных – нанофиетоза и метагонимоза. Включение человека в циркуляцию возбудителей данных заболеваний зависит, прежде всего, от распространённого среди местных жителей употребления рыбы в сыром виде. Представлены результаты изучения инвазивности возбудителями *Nanophyetus salmincola schikhobalowi* и *Metagonimus* spp. различных видов рыб, выловленных в водоемах на территории Хабаровского края и Еврейской автономной области.

Ключевые слова: нанофиетоз, метагонимоз, рыбы, водоёмы, Хабаровский край, Еврейская автономная область

ROLE OF DIFFERENT FISH SPECIES IN TRANSMISSION OF INTESTINAL TREMATODIASES IN THE POPULATION OF THE AMUR RIVER REGION

L.A. Bebenina, A.G. Dragomeretskaya, O.E. Trotsenko, S.I. Gaer

FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor)

Natural foci of intestinal trematodiasis endemic for the Amur River basin such as nanophyetosis and metagonimosis are active in the Khabarovsk krai and Jewish Autonomous district. Human inclusion in the epidemic process of the diseases depends on raw fish consumption abundance among native people. The research presents data on evaluation of different fish species invasion with *Nanophyetus salmincola schikhobalowi* and *Metagonimus* spp. harvested from water bodies located in the Khabarovsk krai and Jewish Autonomous district.

Key words: nanophyetosis, metagonimosis, fish, water bodies, Khabarovsk krai, Jewish Autonomous district

Введение

Одним из важных направлений охраны здоровья населения является снижение заболеваемости паразитарными болезнями. Около 50 миллионов человек в мире инвазировано кишечными трематодами (трематоды родов *Heterophyes*, *Metagonimus* и другие) в Юго-Восточной Азии, на Дальнем и Ближнем Востоке, в Северной Африке и Европе. Но подавляющее большинство инвазированных проживает в Китае, Корее, Таиланде, Вьетнаме, НДР Лаос, Индонезии, Индии и на Филиппинах [18, 19, 20, 24, 25].

На территории Приамурья функционируют очаги кишечных трематодозов человека – метагонимоза и нанофиетоза. Поддержание циркуляции возбудителей в очагах обусловлено уникальными природными особенностями данного региона. Помимо перечисленных, в Приамурье отмечено еще несколько видов кишечных трематод, потенциально способных инвазировать человека. Так, возможность инвазирования человека трематодами *Centrosetus armatus* (Tanabe 1922) и *Isoparorchis hypselobari* (Billet, 1898) подтверждена экспериментально, но до настоящего времени случаи заболевания человека зарегистрированы не были [2].

Возбудителями метагонимоза являются трематоды рода *Metagonimus* – *M.yokogawai* Katsurada, 1912, реже – *M.miyatai* Saito, Chai, Kim, Lee & Rim, 1997, *M.takahashii* Suzuki, 1930, *M.katsuradai* Isumi, 1935. В Российской Федерации (РФ) очаги метагонимоза локализуются на территории бассейна реки Амур, на севере о. Сахалин, в Крыму, на Кавказе и в бассейне реки Днепр. Для европейской части ареала возбудителей характерно обнаружение инвазии только у диких и домашних животных. У человека инвазия регистрируется только на территории Приамурья, где обитают первые, вторые промежуточные и дефинитивные хозяева трематод *Metagonimus yokogawai* Katsurada, 1912 и *M.katsuradai* Isumi, 1935 [5, 25, 26].

Личинки метагонимусов, прокладывая ходы в толще слизистой, повреждают ее, вызывая воспалительную реакцию и способствуя проникновению вторичной инфекции. Продукты жизнедеятельности паразита сенсибилизируют организм, вследствие чего возникают аллергические реакции. При длительной суперинвазии начинается разрастание соединительной ткани под слизистой пораженных органов [7, 13].

Нанофиетоз – высокоэндемичный и социально значимый для Приамурья кишечный трематодоз человека и животных, возбудителем которого является трематода *Nanophyetus salmincola schikhobalowi* (Skrjabin et Podjapolskaja, 1931) [12]. Нозоареал нанофиетоза приурочен практически только к территории РФ и именно к региону Приамурья. Заболевание человека, регистрируемое на тихоокеанском побережье Северной Америки и вызываемое паразитированием подвидом *N.s.salmincola* (Chapin, 1926), встречается крайне редко, фиксируются лишь единичные случаи [21, 22, 23].

Паразитирование нанофиетусов у человека приводит к травмированию стенки кишечника прикрепляющимися к ней трематодами, нарушению кровообращения и целостности ткани и сопровождается симптомами энтерита, тем самым нанося существенный ущерб здоровью населения [10, 16].

Основным фактором передачи населению дальневосточных трематод является рыба. Богатство ихтиофауны внутренних водоемов, своеобразие природно-климатических факторов и особенности питания местных жителей создают оптимальные условия для осуществления биологических циклов трематод и способствуют распространению заболеваний среди населения Приамурья [17]. В связи с этим важной составляющей в системе эпидемиологического надзора за гельминтозами являются ихтио-паразитологические исследования.

Материалы и методы исследования

Сотрудниками лаборатории паразитологии ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в период с 2017 по 2018 годы было проведено паразитологическое исследование 397 особей рыб 13 видов, отловленных в водоемах бассейна реки Амур на территории Хабаровского края и Еврейской автономной области (ЕАО). Объектами настоящего исследования стали промысловые виды рыб, так как они составляют значительную часть рациона человека и, вероятно, являются основным фактором передачи возбудителей трематодозов человеку.

Исследование рыбы на наличие метацеркарий трематод проводили общепринятыми методиками [3, 4, 11] в соответствии с МУК 3.2.988-00 «Методы санитарно-паразитологической экспертизы рыбы, моллюсков, ракообразных, земноводных, пресмыкающихся и продуктов их переработки» [8] при соблюдении режимов работы с инвазионным материалом, регламентированных СП 1.2.731-99 «Безопасность работы с микроорганизмами III - IV групп патогенности и гельминтами» [1]. Свежевыловленную рыбу до начала исследования сохраняли в охлажденном состоянии (в холодильнике), не допуская кристаллизации.

У исследуемых особей измеряли длину и вес, определяли пол и возраст. Исследовали почки, печень, жабры и чешую. Для исследования использовали компрессорный метод.

При обнаружении метацеркарий паразита в каждой пробе производили подсчет метацеркарий, определяли интенсивность инвазии исследуемой особи. Затем вычисляли экстенсивность инвазии (ЭИ) – число зараженных рыб в выборке, выраженное в процентах; среднюю интенсивность инвазии (СИИ) – число метацеркарий, приходящееся в среднем на одну зараженную рыбу; амплитуду интенсивности (АИ) – минимальное и максимальное число метацеркарий в одной зараженной особи; и индекс обилия (ИО) – число паразитов, в среднем приходящееся на одну исследованную рыбу данного вида [8].

Результаты и обсуждение

В результате паразитологических исследований дополнительных хозяев *N.s.schikhobalowi* средний уровень их инвазированности метацеркариями нанофиетуса составил $28,6 \pm 6,04\%$, распределение показателей по видам рыб представлено в табл. 1.

Таблица 1.

Инвазированность рыб метацеркариями *N.s.schikhobalowi*, отловленных в реке Маном в 2017-2018 годах

Название вида	ЭИ $\pm m$, %	СИИ, экз	АИ, экз.	ИО, экз.
Ленок тупорылый <i>B. tumensis</i>	$27,78 \pm 10,86$	337	180-460	93,61
Хариус нижеамурский <i>Th. Tugarinae</i>	$42,11 \pm 8,01$	149	23-360	62,55

Примечание – ЭИ – экстенсивность инвазии, СИИ – средняя интенсивность инвазии, АИ – амплитуда интенсивности, ИО – индекс обилия

Сравнение ЭИ исследованных видов рыб показало, что пораженность возбудителем нанофиетоза хариуса нижеамурского (16 из 38 особей, т.е. $42,11 \pm 8,01\%$ содержали метацеркарии

N.s.schikhobalowi) была выше, чем у ленка тупорылого. Стоит отметить, что показатели средней интенсивности инвазии (СИИ), напротив, были больше у ленка тупорылого. При этом амплитуда интенсивности (АИ) у последнего составляла от 180 до 460 паразитов на одну зараженную рыбу.

Из пяти видов хариусов, обитающих в реках бассейна Амура, именно хариус нижеамурский является основным фактором передачи инвазии человеку. Данный вид рыб является характерным и самым многочисленным представителем ихтиофауны полугорных и горных рек бассейна Нижнего Амура. Другие виды хариусов в уловах встречаются крайне редко [9, 17].

В результате исследований метацеркарии *Metagonimus spp.* были обнаружены у шести видов рыб (табл. 2). В целом, зараженность исследованных видов рыб составила $15,1 \pm 1,80\%$. Наиболее высокие показатели ЭИ и СИИ метацеркариями были выявлены у коня пестрого. Так, из всех исследованных рыб данного вида зараженными оказались более половины из них ($59,1 \pm 10,73\%$) при средней интенсивности 21,7 метацеркарий на одну зараженную рыбу (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели инвазированности метацеркариями *Metagonimus spp.* рыб различных видов в водоемах бассейна реки Амур в 2017-2018 гг.

№ пп	Название вида	Исследовано, особей	Инвазировано, особей	ЭИ, %	СИИ, паразитов	АИ, паразитов	ИО, паразитов
1	Карась <i>Carassius sp.</i>	61	0	-	-	-	-
2	Толстолобик белый <i>Hypophthalmichthys molitrix</i>	24	9	$37,5 \pm 10,09$	21,3	5-32	8
3	Верхогляд <i>Chanodichthys erythropterus</i>	44	14	$31,8 \pm 7,02$	13,5	4-31	4,3
4	Сом амурский <i>Silurus glanis</i>	9	0	-	-	-	-
5	Щука <i>Esox reichertii</i>	47	0	-	-	-	-
6	Уклей <i>Culter alburnus</i>	11	5	$45,4 \pm 15,75$	5	6-24	5,5
7	Конь пестрый <i>Hemibarbus maculatus</i>	22	13	$59,1 \pm 10,73$	21,7	4-30	12,8
8	Монгольский краснопер <i>Erythroculter mongolicus</i>	44	8	$18,2 \pm 5,81$	5	3-8	0,9
9	Язь амурский <i>Leuciscus waleckii</i>	16	0	-	-	-	-
10	Лещ белый амурский <i>Parabramis pekinensis</i>	27	11	$40,7 \pm 9,64$	7,3	2-12	3
11	Сазан амурский <i>Cyprinus carpio rubrofasciatus</i>	36	0	-	-	-	-
12	Хариус <i>Thymallus tugarinae</i>	38	0	-	-	-	-
13	Ленок тупорылый <i>Brachymystax tumensis</i>	18	0	-	-	-	-
	Всего	397	60	$15,1 \pm 1,80$	-	-	-

Примечание – ЭИ – экстенсивность инвазии, СИИ – средняя интенсивность инвазии, АИ – амплитуда интенсивности, ИО – индекс обилия

Высокие показатели инвазированности возбудителем метагонимоза отмечены также у укля, леща белого амурского и толстолобика белого. Если уклей является второстепенным объектом улова,

то лещ амурский и толстолобик белый широко используются в пищу местным населением. Важно отметить, что традиционные способы приготовления леща (копчение, вяление или употребление в сушеном виде) технологически не предполагают предварительную очистку рыбы от чешуи, где в основном и локализуются метацеркарии *Metagonimus spp.* В настоящем исследовании метацеркариями возбудителей метагонимоза были инвазированы более 40% исследованных лещей. Вероятно, что данный вид рыбы может являться одним из основных факторов передачи инвазии населению.

Толстолобик белый обладает ценными потребительскими качествами и является важным объектом промысла. Инвазированность метацеркариями *Metagonimus spp.* данного вида составила $37,5 \pm 10,09\%$ при сравнительно высокой СИИ (21,3 паразитов).

Инвазированными метацеркариями *Metagonimus spp.* оказалась треть выловленных верхоглядов, которые широко используются в пищу населением и являются ценным промысловым видом.

Наименьшие показатели ЭИ возбудителями метагонимоза были отмечены у монгольского краснопера – $18,2 \pm 5,81\%$, промысловое значение которого сравнительно невелико.

Таким образом, в результате настоящих исследований были выявлены высокие показатели инвазированности метацеркариями возбудителей метагонимоза и нанофиетоза отдельных видов рыб, имеющих промысловое значение и составляющих значительную часть рациона питания местных жителей. Поддержание циркуляции возбудителей заболеваний обеспечивается совокупностью природных и социальных факторов. При непродолжительном паразитировании *N.s.schikhobalowi* и *Metagonimus spp.* у дефинитивных хозяев и вероятной гибелью зараженных моллюсков в зимний период, именно рыба выступает основным резервуаром инвазии, в котором жизнеспособные личинки паразита сохраняются в течение многих лет [6].

В Хабаровском крае ведется промышленный лов и заготовка промысловых видов рыб, но часть ее вылавливается населением самостоятельно для личного потребления или для последующей реализации.

Для заготовки и длительного хранения местным населением используется несколько способов обработки рыбы: вяление, копчение, замораживание, соление. Все эти приёмы не гарантируют полного обеззараживания, так как в большинстве случаев в домашних условиях не многие жители уделяют должное внимание соблюдению режимов дезинвазии. Например, количество соли, используемое для приготовления малосоленой рыбы, и сроки засолки не позволяют достичь необходимых для обеззараживания концентраций в мышечной ткани рыбы. Термическая обработка рыбы в процессе приготовления так же не всегда гарантирует безопасность готового блюда в связи с недостаточным количеством времени, отведенным на данный процесс. Наибольшему риску инвазирования кишечными трематодами население подвергается при употреблении термически не обработанной, сырой рыбы, традиционной для многих коренных народностей Приамурья. Блюда из нее употребляются с раннего детства и являются неотъемлемой частью национальной культуры [14]. Даже если в процессе приготовления используют свежемороженую рыбу (пиарма), обеззараживание носит условный характер, так как не соответствует режиму, необходимому для гибели личинок трематод [15].

Заключение

Данные паразитологического исследования промысловых видов рыб, выловленных на территории Хабаровского края и Еврейской автономной области, указывают на высокую вероятность заражения местного населения метагонимозом и нанофиетозом.

С целью профилактики, при всех формах санитарно-просветительной работы, рекомендовано разъяснять населению необходимость обеззараживания рыбы от личинок трематод *N.s.schikhobalowi* и *Metagonimus spp.* в домашних условиях. В дополнение к общеизвестным методам обеззараживания [15] следует рекомендовать тщательно очищать рыбу от чешуи при разделке. Также необходимо уделять особое внимание должной обработке посуды и инструментов, используемых в процессе приготовления (разделочные доски, ножи) для исключения попадания чешуи и мелких фрагментов тканей почек в готовящееся блюдо. Населению необходимо воздержаться от употребления сырой или малосоленной рыбы без предварительного замораживания.

Литература

1. Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней: Санитарные правила: СП 1.3.2322-08. – 2008. – введ. 2008-01-28. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2008. – 107 с.
2. Беспрозванных В.В., Ермоленко А.В. Природноочаговые гельминтозы человека в Приморском крае. — Владивосток: Дальнаука, 2005. — 120 с.
3. Быховская-Павловская И.Е. Паразитологическое исследование рыб. – Л.: Наука, 1969. – 107 с.
4. Быховская-Павловская И.Е. Паразиты рыб. Руководство по изучению. – Л.: Наука, 1985. – 121с.
5. Довгалева А.С., Посохов П.С. Зоонозные гельминтозы в Среднем Приамурье // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1987. – № 2. – С. 41-45.

6. Драгомерецкая А.Г. Экологические и социальные основы функционирования очагов нанофиетоза в условиях Приамурья: Дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2014. – 116 с.
7. Зубов Н.А., Дроздов В.Н., Чернов А.С. К клинике и патоморфологии метагонимоза // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1970. – № 4. – С. 392-394.
8. Методы санитарно-паразитологической экспертизы рыбы, моллюсков, ракообразных, земноводных, пресмыкающихся и продуктов их переработки: Методические указания: МУ 3.2.988-00 – 2001.– введ. 2001-01-01.– М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001.– 69 с.
9. Михеев П.Б. Нижнеамурский хариус *Thymallus tugarinae*: морфобиологическая характеристика: Автореф. дис... канд. биол. наук. – Владивосток, 2010. – 22 с.
10. Мишаков Н.Е. Лабораторные исследования и лечение больных нанофиетозом // Некоторые вопросы биологии и медицины на Дальнем Востоке. – 1968. – С. 53-55.
11. Определитель паразитов пресноводных рыб фауны СССР / Под ред. О.Н. Бауэра. – Т. 3. Паразитические многоклеточные (Вторая часть). – Л.: Наука, 1987. – 583 с.
12. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб: Фолиант, 2016. – 640 с.
13. Посохов П.С. Биолого-эпидемиологическая характеристика очагов эндемичных трематодозов человека на Дальнем Востоке СССР в связи с перспективами их оздоровления: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1984. – 48 с.
14. Постовалова А.Г., Иванова И.Б., Гряднева Н.М. Нанофиетоз – один из эндемичных трематодозов Приамурья: поражённость населения посёлков района имени Лазо Хабаровского края // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 16. – С. 125-130.
15. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации: СанПиН 3.2.569-96. Приложение 3. Профилактика гельминтозов, передающихся через рыбу, ракообразных, моллюсков, земноводных, пресмыкающихся и продукты их переработки. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 1997.
16. Синович Л.И. Особенности краевой гельминтологии советского Дальнего Востока: Дисс. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 1967. – 438 с.
17. Трематодозы Приамурья: рыба как фактор передачи гельминтов человеку: информационно-аналитическое письмо / А.Г. Драгомерецкая, О.П. Зеля, И.Б. Иванова, П.В. Корита, О.Е. Троценко, П.Б. Михеев // Библиотека инфекционной патологии. – Хабаровск. – вып. 32. – 2012. – 47 с.
18. Adams A.M., Murrell K.D., Cross J.H. Parasites of fish and risk to public health // Rev. sci. tech. off. Int. Epiz. – 1997. – № 16(2). – P. 652-660.
19. Cho S.H., Kim T.S., Na B.K., Sohn W.M. Prevalence of *Metagonimus metacercariae* in sweetfish, *Plecoglossus altivelis*, from eastern and southern coastal areas in Korea // Korean J. Parasitol. – 2011. – Vol. 49(2). – P. 161-165.
20. Chai J.Y., Jung B.K. Epidemiology of Trematode Infections: An Update // Adv. Exp. Med. Biol. – 2019. – Vol. 1154. – P. 359-409.
21. Eastburn R.L., Fritzsche T.R., Terhune Jr. C.A. Human intestinal infection with *Nanophyetus salmincola* from salmonid fishes // Am J Trop. Med. Hyg. – 1987. – Vol. 36. – P. 586-591.
22. Fritzsche T.R., Eastburn R.L., Wiggins L.H., Terhune Jr. C.A. Praziquantel for treatment of human *Nanophyetus salmincola* (*Trogloitrema salmincola*) infection // J. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 160(5). – P. 896-902.
23. Harrel L.W., Deardorff T.L. Human nanophyetiasis: transmission by handling naturally infected coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) // J. Infect. Dis. – 1990. – Vol. 161(1). – P. 146-148.
24. Komiya Y. Metacercariae in Japan and adjacent territories // Progr. Med. Parasitol. Jap. – 1965. – Vol. 2. – P. 56-59, 74-86, 246-257.
25. Pornruseetairatn S., Kino H., Shimazu T. et al. A molecular phylogeny of Asian species of the genus *Metagonimus* (Digenea)--small intestinal flukes--based on representative Japanese populations // Parasitol Res. – 2016. – Vol. 115(3). – P. 1123-1130.
26. Shimazu T., Kino H. *Metagonimus yokogawai* (Trematoda: Heterophyidae): From Discovery to Designation of a Neotype // Korean J Parasitol. – 2015. – Vol. 53(5). – P. 627-639.

Сведения об ответственном авторе:

Бибенина Лариса Александровна – м.н.с. лаборатории паразитологии отдела природно-очаговых инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: alferieva.23@mail.ru.

ДИСКУССИИ

УДК: 005:614.2:616.9-036.22

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ТИПОВ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ИЗУЧЕНИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

В.А. Янович, С.Л. Колпаков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток

В 50-60-е годы прошлого века в отечественной эпидемиологии стали пользоваться понятиями - тип эпидемического процесса и тип заболеваемости. В учении об эпидемическом процессе они не имели четкого обоснования, однако при зоонозных инфекциях хорошо показывали причины заболевания человека. Получило распространение деление заболеваемости на профессиональные и не профессиональные типы. В 2018 году нами была предложена модель развития эпидемического процесса на основе «социальных сфер» и типов заболеваемости. В настоящей статье представлено обоснование и классификация типов заболеваемости по отношению к социальным сферам человека: «дому» - «работе» - «потреблению». На основе типов заболеваемости и теории «социальных сфер» изучено формирование эпидемического процесса при зоонозах (клещевом риккетсиозе и вирусном клещевом энцефалите) в Приморском крае и при антропонозе (ветряная оспа) во Владивостоке.

Ключевые слова: *типы заболеваемости, эпидемический процесс, клещевой риккетсиоз, вирусный клещевой энцефалит, ветряная оспа*

SYSTEMATIZATION OF TYPES OF INFECTIOUS MORBIDITY IN THE STUDY OF EPIDEMIC PROCESS

V.A.Yanovich, S.L.Kolpakov

State Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University of the Ministry of Public Health Russian Federation», Vladivostok

In the 50-60-ies of the last century in the domestic epidemiology began to use concepts - the type of epidemic process and the type of incidence. In the doctrine of the epidemic process, they did not have a clear justification. However, with zoonotic infections, the causes of the human disease were well shown. The distribution of morbidity into occupational and non occupational types has spread. In 2018, we proposed a model for the development of the epidemic process based on "social spheres" and types of incidence. This article presents the rationale and classification of the types of incidence in relation to the social spheres of a person: "home" - "work" - "consumption". Based on the types of morbidity and the theory of "social spheres", the formation of the epidemic process in zoonoses (tick-borne rickettsiosis and tick-borne encephalitis) in the Primorsky Territory and in anthroponosis (chickenpox) in Vladivostok is studied.

Key words: *types of morbidity, epidemic process, tick-borne rickettsiosis, tick-borne encephalitis, chickenpox.*

Введение. В отечественной эпидемиологии существует два диаметрально противоположных подхода к изучению механизмов развития эпидемического процесса. Первый, очаговый, явно тяготеет к механизмам передачи патогенных микроорганизмов, их тропности к тканям человека и его физиологическим функциям [1]. Второй, популяционный, охватывает весь спектр биологических, социальных и природных факторов или «рисков» формирования заболеваемости [2, 3]. А между ними - «дистанция огромного размера». Однако она преодолима, если представить, что любой человек, в том числе заболевший инфекционной болезнью, имеет сложную социальную организацию, которая определяет его участие в эпидемическом процессе и объединяет людей в общество. Социальные аспекты в реализации механизма передачи в эпидемическом процессе рассматриваются в теории «социальных сфер» посредством типов заболеваемости [4]. Однако типизация инфекционной заболеваемости и систематизация на основе социальных отношений человека до сих пор не разработана. А классификация, как известно, обладает эвристической, познавательной силой, в том числе и при изучении эпидемического

процесса [5].

Цель статьи: разработать классификацию типов заболеваемости и видов взаимоотношений людей с резервуаром инфекции на основе теории социальных сфер. Представить примеры использования типов заболеваемости при изучении эпидемического процесса антропонозных и зоонозных инфекций.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили научные источники и публикации, где представлена типизация заболеваемости при отдельных инфекционных болезнях или варианты ее классификации.

В статье использованы данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» по заболеваемости клещевым риккетсиозом и вирусным клещевым энцефалитом за один календарный год на основе государственной статистической отчетности (форма 02), журнала учета больных (форма 60) и карт обследования эпидемических очагов. Изучена годовая динамика, возрастная структура, территориальная распространенность, социально-профессиональный состав больных, половой состав. Использованы данные о месте и условиях проживания, профессии и должности. Данные эпидемиологического анамнеза об обстоятельствах инфицирования.

Данные по заболеваемости ветряной оспой в Приморском крае также изучены за один календарный год по формам государственной статистической отчетности (форма 02). Во Владивостоке осуществлена характеристика больных ветряной оспой по данным журналов учета больных (форма 60). Изучены возрастная структура; отношение к дошкольным образовательным учреждениям и школам у детей; профессия, место работы и должность у взрослых. У детей до года возрастная структура изучена по месяцам жизни (по дням до месячного возраста).

При расчете интенсивных показателей заболеваемости по возрастам, социальным и профессиональным группам, а также экстенсивных показателей по структуре населения использовались демографические данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае». Статистическая обработка заболеваемости проводилась традиционными методами [6].

Результаты и обсуждение. Тип заболеваемости – это вид социальных отношений между инфекционным больным и его источником инфекции, при котором произошла реализация механизма передачи.

Основоположником типизации заболеваемости, как метода эпидемиологической диагностики, следует считать И.Р. Степанова. Он первым обосновал общий и бытовой типы эпидемического процесса и, соответственно, заболеваемости для острых кишечных инфекций [7]. В последующем на кафедре эпидемиологии ЦИУВ, где и проводилась разработка приемов эпидемиологической диагностики, И.С. Безденежных отождествил типы эпидемического процесса с путями передачи. В научной и учебной литературе они стали именоваться пищевым, водным и бытовым типами эпидемического процесса [8]. В других случаях произошла подмена типов заболеваемости типами эпидемических очагов по условиям инфицирования [9]. Возможно, поэтому при антропонозах типизация заболеваемости признания и широкого использования не получила.

При зоонозных инфекциях типизация заболеваемости проводится достаточно часто [10]. Возможно, это связано с тем, что эпидемический процесс при них, по мнению В.Д. Белякова, заключается в заражении человека от животного, в пути инфицирования. В этом случае специфику определяют условия инфицирования человека. Механизм передачи при зоонозах применим только к эпизоотическому процессу [2].

Из условий инфицирования самым наглядным представлялся либо профессиональный, либо не профессиональный тип заболеваемости. Для орнитоза признаки этих типов разрабатывал К.Н. Токкарев (1969 год). При сибирской язве Г.П. Руднев. Он называл не профессиональный тип «случайно-бытовым», а профессиональный разделил на сельскохозяйственный и индустриальный тип [11, 12].

При типизации заболеваемости туляремией было выделено более 9 категорий: трансмиссивный, промысловый, охотничье-пищевой, водный, сельскохозяйственный (земледельческий), бытовой (домовой), продуктовый типы; производственный промышленный при переработке сельскохозяйственных продуктов, траншейный, а также лабораторный тип заболеваемости [10, 13].

При ГЛПС по классификации Ю.А. Мясникова обоснованы признаки 6 эпидемиологических типов заражения: бытового, производственного, сельскохозяйственного, садово-дачного, лагерного, лесного (случайно-лесного) [14]. В настоящее время они широко используются при работе в эпидемических очагах [15, 16].

Первым систематизировал представления о типах заболеваемости по «ведущим условиям заражения людей» Б.Л. Черкасский (табл. 1). Тип заболеваемости был им определен как результат развития эпидемического процесса «в конкретных условиях места и времени». Иначе говоря, при стабильных социальных и природных условиях. Всего было охарактеризовано более 14 типов заболеваемости. Они были поделены по профессиональному признаку [10]. При этом ученый отметил, что для изучения эпидемического процесса этого количества типов недостаточно.

Обоснование использования типизации заболеваемости было сделано в теории «социальных сфер» и типов заболеваемости [4]. До этого реализация механизма передачи рассматривалась только

на основе физиологических функций: дыхания, пищеварения, кровообращения (питания членистоногих), размножения и деторождения человека и животных. Это биологический уровень организации живой материи. Предложение включить в сферу компетенций эпидемиологов социальную сферу, к которой относятся типы заболеваемости, пока не находит понимания [17].

Таблица 1.

Классификация типов заболеваемости по отношению к профессиональной деятельности
(Б.Л. Черкасский, 1990 г.)

ОСНОВАНИЕ: ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	ТИП ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
не профессиональные типы	• потребительский; • домовой жилищный; • домовой приусадебный; • рекреационный урбанический; • рекреационный природный; • госпитальный...
профессиональные типы	• сельскохозяйственный животноводческий; • сельскохозяйственный земледельческий; • промышленный; • коммунальный; • промысловый рыболовно-охотничий; • промысловый звероводческий; • экспедиционный; • лабораторный...

В соответствии с теорией социальных сфер и типов заболеваемости заражение происходит в результате одного из видов «социальных отношений» между людьми, среди которых один является источником инфекции, а другой – восприимчивым лицом. Это определяет реализацию механизма передачи. Характер отношений, в которых происходит реализация механизма передачи, и показывает тип заболеваемости. Он есть один из видов социальных отношений. При этом движущей силой эпидемического процесса является отношение каждого человека одновременно к трем социальным сферам: «дому» – «работе» – «потреблению».

Мы предлагаем разделить типы заболеваемости и классифицировать их не по видам социальных отношений, а по отношению к социальным сферам (табл. 2). «Разрешающая способность» предлагаемой методики изучения механизмов развития эпидемического процесса может быть увеличена посредством дальнейшей систематизации социальных отношений у людей.

Таблица 2.

Классификация типов заболеваемости по сферам жизнедеятельности
(С.Л. Колпаков, В.А. Янович)

ОСНОВАНИЕ:		ТИП ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
СФЕРА	ОБЛАСТЬ	
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ		
Дом (социально-биологическая сфера)	проживание	• семейный; • детские дома; • дома престарелых; • казарменный; • маргинальный; • тюремный...
	посещение	• очаговый; • дворовой; • дачный • сексуально-либеральный...
Работа (социальная сфера)	воспитание обучение	• дошкольный; • школьный; • студенческий;
	труд	• медицинский; • педагогический; • военнослужащих; • пенитенциарный; • коммунальный...
	занятость	• промысловый • интимных услуг...
Потребление (социально-культурная сфера)	жизнь; здоровье; досуг; культура; туризм...	• потребительский (пища, вода, быт); • госпитальный; • корпоративный; • наркоманский; • богемный; • сферы сексуальных услуг; • туристический; • паломнический...

«Дом», как социально-биологическая основа существования человека, является базисом воспроизводства общества. Ему соответствуют, по месту жительства, семейный тип заболеваемости; тип заболеваемости детских домов и домов престарелых лиц; казарменный тип для лиц срочной службы; маргинальный тип заболеваемости, характерный для асоциального населения. На основе личных отношений, родственных и дружеских связей (посещение) - очаговый тип заболеваемости, сексуально-либеральный тип заболеваемости взрослых, дворовой тип заболеваемости детей и взрослых.

Сфера производства материальных и нематериальных благ условно обозначена «работой» или социальным уровнем. Она обеспечивается воспитанием и обучением, а реализуется профессиональной деятельностью (труд, занятость). По месту воспитания и обучения детей и молодых людей ей соответствуют категории заболеваемости: дошкольный в организованных коллективах, школьный, студенческий типы. По профессиональной деятельности: медицинский, педагогический, коммунальный, пенитенциарный, интимных услуг типы заболеваемости.

Выделение типа определяется социальными отношениями в конкретных условиях инфицирования. К примеру, посещение школы вовлекает в эпидемический процесс как обучающихся, школьников, так и учителей с техническим персоналом. И формирует два типа: «школьный» у обучающихся и «педагогический» у работников школы. Они относятся к одной социальной сфере. Напротив, в лечебно-поликлиническом учреждении профессиональному «медицинскому» типу соответствует заболеваемость врачей и персонала. А заболеваемость пациентов формирует госпитальный тип из сферы «потребление».

Взаимодействие типов заболеваемости одной и разных сфер (медицинский – госпитальный; школьный – семейный; очаговый – потребительский...) является социальным регулятором эпидемического процесса. Потребление материальных и нематериальных благ («потребление») или социально-культурный уровень общества наиболее вариативно и активно при объединении всех сфер в единый

эпидемический процесс. Во-первых, выделяется потребление воды и пищи, как основа жизнеобеспечения человека. Потребление не продуктовых товаров на стадии приобретения и использования. Они объединены в потребительский тип. Потребление медицинских услуг – госпитальный тип. Потребление в области развлечений – корпоративный, рекреационный, богемный, сексуальных услуг и другие типы. Культурная и духовная жизнь общества определяет туристический и паломнический типы.

Представленная рабочая классификация типов заболеваемости, как и используемая в клинической медицине МКБ, не является систематикой. В ней используются разные подходы к выделению рубрик. Между тем, во всех случаях использован один принцип – по условиям заражения человека. Дифференциация типов определяется практической целесообразностью. Только в процессе практического использования классификации можно получить окончательное оформление.

Рассмотрим примеры типизации заболеваемости при зоонозных инфекциях - клещевом риккетсиозе и вирусном клещевом энцефалите. За календарный год в Приморском крае диагностировано 70 случаев клещевого риккетсиоза. Максимальное количество (21) во Владивостоке, при средней для края заболеваемости (3,5‰). Самая высокая заболеваемость была в Пожарском районе (39,4‰), при среднем удельном весе (17,1%). Эпидемиологическое расследование причин заболевания показало, что во Владивостоке ведущим был рекреационный тип заболеваемости (38,1%), относящийся к сфере «потребление». Далее следовали дворовой (19,1%) и дачный (19,1%) типы заболеваемости. Они относятся к сфере «дом», область социальных отношений – «посещение». Промысловый (14,3%) и профессиональный (9,5%) типы заболеваемости из сферы «работа». В Пожарском районе ведущим был промысловый тип (41,7%), сфера «работа». Далее, дачный (33,3%), сфера «дом». И рекреационный (25,0%) тип, сфера «потребление».

Закономерности и особенности эпидемического процесса при клещевом риккетсиозе, выявленные при типизации очагов, нашли отражение и в заболеваемости. Детей до 15 лет среди больных не было. Во Владивостоке соотношение мужчин и женщин среди больных клещевым риккетсиозом составило: 85,7% к 14,3%. В Пожарском районе: 50% к 50%. Во Владивостоке максимальная заболеваемость была у безработных (5,3‰), высокая – у рабочих и служащих (2,4‰), пенсионеров (2,2‰). Если представленные статистические данные рассмотреть с позиции вероятных условий заражаемости, то рабочим и служащим соответствуют рекреационный, бытовой и профессиональный типы. Пенсионерам – дачный тип, безработным – промысловый. В Пожарском районе максимальная заболеваемость была у безработных (69,9‰) и пенсионеров (53,1‰). Высокая заболеваемость - у рабочих и служащих (21,2‰). Для безработных характерен промысловый тип, для пенсионеров – промысловый и дачный. Для рабочих и служащих, при равномерном половом составе, - рекреационный тип. Сложившийся в Приморском крае характер эпидемического процесса клещевого риккетсиоза по типам полностью соответствует его природной очаговости и трансмиссивной передаче.

По клещевому энцефалиту отмечаются совпадения по ведущим проявлениям (таблица 3). Особенностью является высокая доля дворового типа при клещевом риккетсиозе (сфера – «дом»). И его отсутствие при вирусном клещевом энцефалите. Вероятно, это объясняется высокой долей клещей, инфицированных *R. Sibirica*, что приводит к формированию заболевания при случайном контакте в условиях городской среды. Напротив, рекреационный тип заболеваемости (сфера «потребление») при вирусном клещевом энцефалите является ведущим. Это показывает важную роль типа социальных отношений в формировании заболеваемости.

Таблица 3.

Структура больных вирусным клещевым энцефалитом и клещевым риккетсиозом по типам заболеваемости в Приморском крае

Сфера жизнедеятельности	Тип заболеваемости	клещевой вирусный энцефалит		клещевой риккетсиоз	
		А	Р (%)	А	Р (%)
«дом»	дворовой	0	0	14	20
	дачный	6	20,7	14	20
«работа»	профессиональный	2	6,9	4	5,7
	сельскохозяйственный	0	0	1	1,4
	промысловый	4	13,8	15	21,4
«потребление»	потребительский	1	3,4	0	0
	рекреационный	16	55,2	20	28,6
-	не установлен	0	0	2	2,9
	Всего	29	100	70	100

Типизацию заболеваемости при аэрозольном антропонозе рассмотрим на примере ветряной оспы. Она занимает ведущие позиции среди инфекций органов дыхания в Приморском крае [18; 19]. В

календарном году было зарегистрировано 2386 случаев у детей до 15 лет (89,3%). У лиц с 15 лет – 286 больных (10,7%). При подобном распределении вероятность инфицирования взрослых от детей очень высокая, а обратная ситуация должна встречаться редко. Кроме того, дети заражаются от детей, это самый распространенный вариант передачи возбудителя. Доля инфицирования взрослых от взрослых подлежит установлению и очевидной не является.

Заражение взрослых от детей в домашних условиях соответствует семейному типу заболеваемости (сфера «дом»). Это самый вероятный вариант участия взрослых в эпидемическом процессе при ветряной оспе. Этому же типу соответствует маловероятное инфицирование детей от взрослых в семье. И инфицирование детей от детей, особенно младших неорганизованных от старших организованных.

Среди детей ведущим является тип заболеваемости организованных дошкольных коллективов (дошкольный). Доля организованных детей 3-6 лет среди больных – 53,8%. Заболеваемость – 9785,6‰. Доля неорганизованных детей – 3,4%, заболеваемость – 1900,4‰. Таким образом, на данный тип может приходиться до 50% заболеваемости и выше. Доля заболеваемости неорганизованных детей (3,4%) формируется за счет семейного, дворового и очагового типов. Если семейный тип формируется по месту жительства источника инфекции и восприимчивого, то очаговый – при посещении домашнего эпидемического очага восприимчивым или, когда источник инфекции приходит в гости.

На детей до года приходилось 2,6% больных ветряной оспой (286 случаев). Можно предположить, что они связаны с семейным типом. Однако возраст заболевших по месяцам жизни показывает неравномерное распределение случаев, с рядом пиков. Вероятной причиной последних может быть посещение лечебно-поликлинических учреждений и госпитальный тип заболеваемости. Не исключается его роль и у других неорганизованных детей. На заболевания школьников 7-14 лет приходится 2290 случаев и 20,6% заболеваемости. Вероятно, данная доля складывается из школьного, дворового, семейного и очагового типов. Точно разделить эти типы можно только при работе с заболевшими лицами в эпидемических очагах.

Сравнение структуры больных ветряной оспой взрослых по возрасту и месту работы (профессия, должность), а также структуры всего взрослого населения по профессиональному признаку позволило выявить группы риска по заболеваемости. Доля работников торговли и сферы услуг составила 21,1% взрослых больных. Удельный вес работников торговли и сферы услуг 2,4% взрослого населения. Данное соотношение у работников транспорта составляет: 4,2% к 0,5%. У работников образования: 6,0% к 3,5%. Медицинских работников: 4,6 к 2,3%. Таким образом, для взрослых характерен профессиональный тип заболеваемости в сфере обслуживания населения (торговля, услуги, транспорт, образование, медицина).

Характерен ли для взрослых потребительский тип заболеваемости при ветряной оспе? Высокий удельный вес студентов ВУЗов и колледжей (31,6% взрослых больных), вероятно, связан не только с семейным типом (инфицирование от собственных детей). Но и возможно инфицирование при обучении (студенческий тип), а также при активном получении различных видов услуг (потребительский тип).

Таким образом, на популяционном уровне диагностика типа эпидемического процесса проводится при изучении характера заболеваемости в группах населения, по структуре больных и структуре населения (пример с ветряной оспой). Систематизация типов заболеваемости по социальным сферам позволяет эпидемиологу сформировать статистическую модель эпидемического процесса. А логическое обоснование причинно-следственных связей типов заболеваемости необходимо для установления социальных предикторов, определяющих реализацию механизма передачи.

На основе расчетной гипотетической доли типов заболеваемости с отнесением их к социальным сферам нами разработана логико-статистическая модель эпидемического процесса ветряной оспы во Владивостоке (рис. 1). Она показывает ведущую роль социальной сферы в формировании заболеваемости и первоочередную задачу – проведение противоэпидемических мероприятий именно в ней.

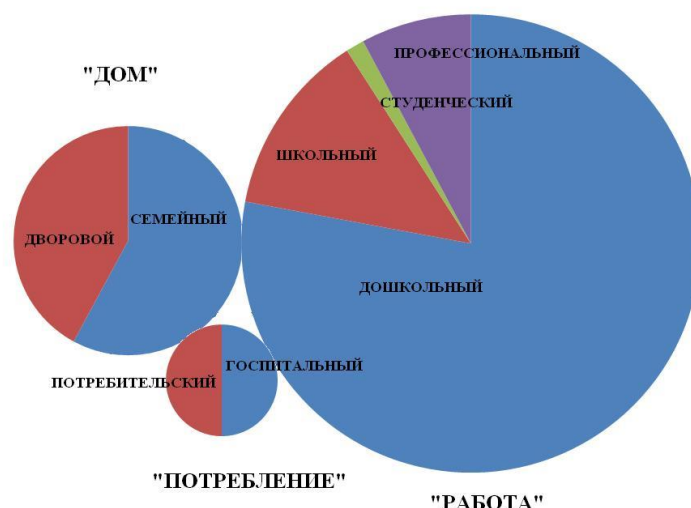


Рис. 1. Логико-статистическая модель эпидемического процесса при ветряной оспе во Владивостоке (площадь кругов и секторов соответствует расчетному удельному весу типов заболеваемости)

Разработанная модель эпидемического процесса при ветряной оспе во Владивостоке не противоречит результатам расследования обстоятельств заболевания в эпидемических очагах. Так при обследовании 70 взрослых пациентов у 62 был выявлен контакт с больными ветряной оспой в периоде разгара заболевания ($88,5 \pm 3,8\%$). В частности, контакт с детьми отмечен у 13 больных ($18,6\%$) – семейный тип заболеваемости. По месту работы – 11 больных ($15,7\%$), профессиональный тип. С соседями в общежитии или казарме – 37 пациентов ($52,8\%$), социальная сфера – «дом». И только в 9 случаях ($12,8\%$) контактов с больными ветряной оспой выявлено не было, что можно объяснить инфицированием при получении «услуг» [20].

Выводы

Установление типа эпидемического процесса возможно, как на основе данных, полученных при работе в эпидемическом очаге, так и на популяционном уровне при изучении заболеваемости. В первом случае – по характеристике очагов, больных и условий заражаемости. Низкая заболеваемость (пример с клещевым риккетсиозом) позволяет эпидемиологу выявлять конкретные условия инфицирования больных. Наличие «совпадений» по ним имеет закономерный характер. Установление путей передачи проводится в рамках диагностированных типов заболеваемости.

Типизация заболеваемости является диагностическим методом, позволяющим выявить социальные сферы и области, являющиеся «мишенями» для осуществления противоэпидемической работы. Проведенная типизация заболеваемости при вирусном клещевом энцефалите и клещевом риккетсиозе показывает необходимость комплексных мероприятий по всем социальным сферам. Напротив, при ветряной оспе очевидным является ведущее звено – социальная сфера «работа» в осуществлении противоэпидемических мероприятий.

Литература

1. Громашевский Л.В. Теоретические вопросы эпидемиологии: Избранные труды. - Том 2. - Киев: Здоров'я, 1987. - 360 с.
2. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. - М.: Медицина, 1989. - 416 с.
3. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. - М.: Практическая медицина, 2007. - 480 с.
4. Колпаков С.Л. Теоретические основы учения об эпидемическом процессе // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3(2). – С. 75-82.
5. Беляков В.Д., Ходырев А.П., Тотолян А.А. Стрептококковая инфекция. - Л.: Медицина, 1979. - 296 с.
6. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. - Новосибирск: Наука-Центр, 2011. - 156 с.
7. Штрихи научной деятельности профессора И.С. Безденежных на кафедре эпидемиологии Центрального института усовершенствования врачей (1959-1968 гг.). В кн.: Иван Семенович Безденежных. К 90-летию со дня рождения. - М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2005. – С. 20-23.
8. Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 1. - М.: Медицина, 1983. - 464 с.

9. Брико Н.И. Руководство по формированию практических умений по эпидемиологии: учебное пособие. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. - 704 с.
10. Черкасский Б.Л. Эпидемиологический диагноз. - Л.: Медицина, 1990. - 208 с.
11. Токарев К.Н. Зооантропонозы профессионального характера. - Л.: Медицина. - 1969. - 271 с.
12. Динамика заболеваемости сибирской язвой. Структура заболеваемости сибирской язвой. <https://medicalplanet.su/355.html> MedicalPlanet.ru/
13. Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н. Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии. - М.: Медицина, 1970. - 272 с.
14. Мясников Ю.А. Эпидемиологические типы заболеваемости ГЛПС в Башкирской АССР. - Уфа, 1971. - 620 с.
15. Шакирова В.Г. Эпидемиологическая ситуация в природном очаге геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории республики Татарстан // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. - №3. – С. 11-15.
16. Барегамян Л.А., Абрамкина С.С., Богданова А.А. Эпидемиологическая ситуация при ГЛПС в Саратовской области // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2016. - № 6(5). – С. 688.
17. Белов А.Б. Проблемы теории эпидемиологической науки и возможные пути ее развития (к дискуссии по материалам статьи С.Л. Колпакова) // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. - № 3(4). – С. 93-106.
18. Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Воронок В.М., Симакowa А.И. Ветряная оспа в Приморском крае: клинические и эпидемиологические детерминанты заболеваемости // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. - № 20(1). – С. 14-19.
19. Маркелова Е.В., Кныш С.В., Невежкина Т.А., Байбарина Е.В. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. - № 4(74). – С. 5-9.
20. Кузьмина Т.Ю., Тихонова Ю.С., Тихонова Е.П. и др. Особенности течения ветряной оспы у взрослых // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. - № 2. – С. 72-76.

Сведения об авторах:

Янович Василий Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры медицины труда, гигиенических специальностей и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России), yanovich07051951@gmail.com

Колпаков Сергей Леонидович – к.м.н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России), kolpakovsl@mail.ru

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК: 616.98:578.828HIV-036.2 (571.6)"2019"

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ (КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ ПО СОСТОЯНИЮ НА 01.01.2020 Г.)

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

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

В данном сообщении представлены краткие сведения о показателях заболеваемости, пораженности, летальности при ВИЧ-инфекции, зарегистрированной в Дальневосточном федеральном округе в 2019 году. Отмечено превалирование отдельных путей распространения ВИЧ-инфекции на различных административных территориях, показан охват ВИЧ-позитивных лиц диспансерным наблюдением, антиретровирусной терапией, перинатальной профилактикой заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, Дальневосточный федеральный округ, 2019 год

HIV-INFECTION IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT (A SHORT PAPER AS AT DATE 01.01.2020)

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

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

Current review presents brief information on HIV-infection incidence and prevalence rates as well as mortality registered in the Far Eastern federal district during the year 2019. Different ways of HIV-transmission were prevalent in observed constituent entities of the region. Regular health check-ups and examinations as well as antiretroviral therapy coverage of HIV-positive people and perinatal HIV prevention was evaluated.

Key words: HIV-infection, Far Eastern federal district, year 2019

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) по состоянию на 01.01.2020 г. кумулятивное число зарегистрированных лиц с ВИЧ-инфекцией составило 46 986 человек, из них в 2019 году выявлено 3 394 новых случаев (табл. 1.).

Таблица 1.

Распределение количества случаев ВИЧ-инфекции по территориям Дальнего Востока Российской Федерации

Территории	Кумулятивное число на 01.01.2020 г.	Из них, вновь выявленные случаи ВИЧ-инфекции в 2019 г.
Республика Саха (Якутия)	1 906	163
Камчатский край	1 081	181
Приморский край	18 099	1 175
Хабаровский край	4 599	317
Амурская область	1 121	167
Магаданская область	588	36
Сахалинская область	1 747	198
Еврейская автономная область	357	60
Чукотский автономный округ	342	29
Республика Бурятия	9 218	605
Забайкальский край	7 928	463
ДФО	46 986	3 394

Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения ДФО составил в 2019 году 41,4, а уровень пораженности к 01.01.2020 г. – 403,9 на 100 тыс. населения (РФ – 728,2). Наибольшая пораженность ВИЧ-инфекцией отмечена в Забайкальском крае, республике Бурятия и Приморском крае (рис. 1).

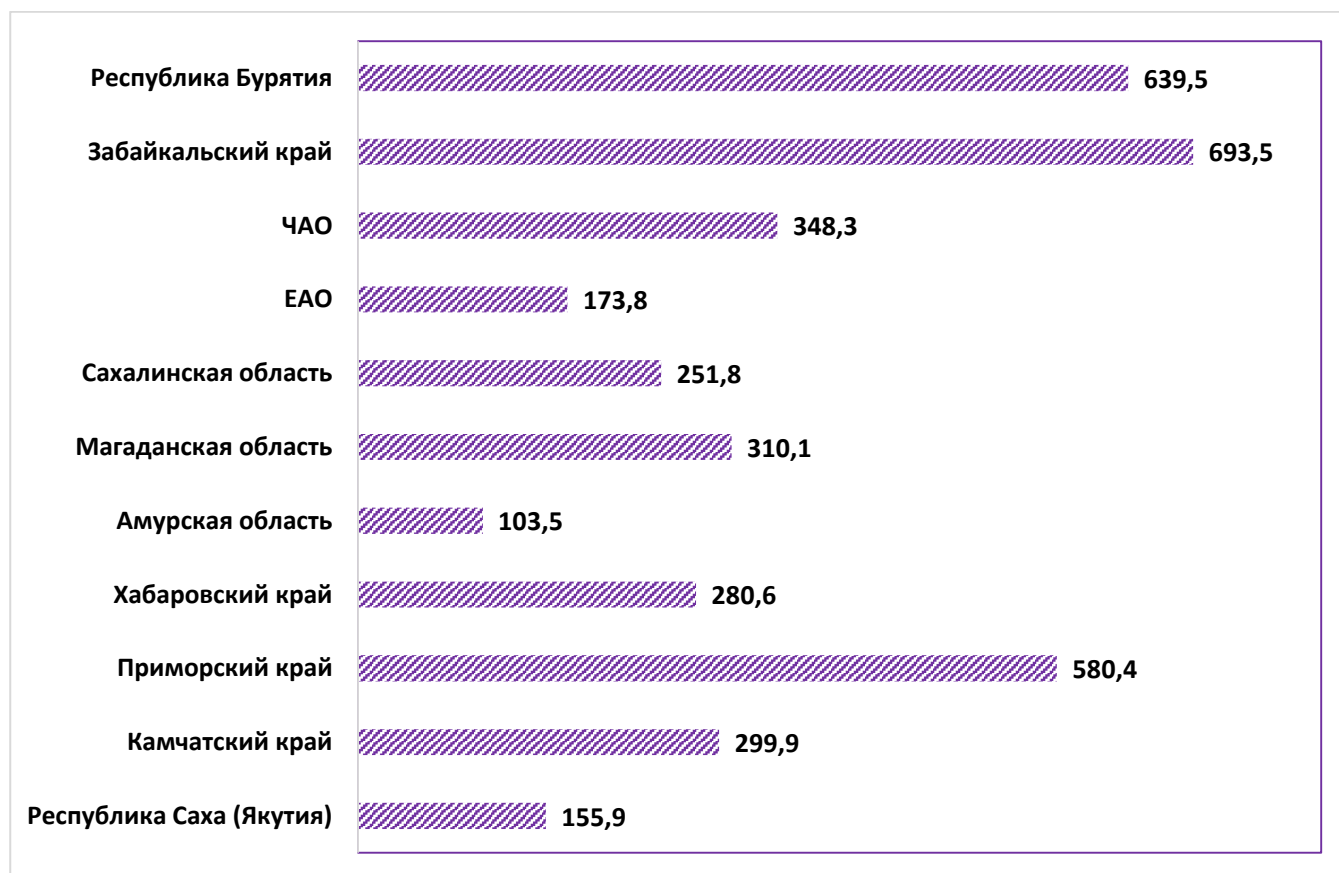


Рис.1. Пораженность (на 100 тыс. населения) ВИЧ-инфекцией по территориям ДФО в 2019 г. (ЧАО – Чукотский автономный округ, ЕАО – Еврейская автономная область)

Среди новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в 2019 году, в 61,2% заражение произошло половым гетеросексуальным путем. Наибольший процент данного пути заражения ВИЧ-инфекцией зафиксирован в республике Бурятия (91,6%), Чукотском автономном округе (89,7%), Забайкальском крае (78,6%), Хабаровском крае (73,7%), Республике Саха (Якутия) – 76,1%.

Удельный вес парентерального пути инфицирования составил 32,2%, причем, как и в предыдущие годы, он преобладал только в Сахалинской области (62,1,8%) и Приморском крае (57,1%). Перинатальный путь заражения ВИЧ отмечен в 0,4% случаев, а доля неустановленного пути заражения, связанная, по-видимому, с затянувшейся стадией эпидемиологического расследования, составила 6,2%.

Подавляющее большинство новых случаев заражения ВИЧ отмечается в возрастной группе старше 20 лет (20-39 лет – 54,9%; 40 лет и старше – 44,0%). Среди ВИЧ-инфицированных сохраняется высокая доля мужчин (60,2%).

В ДФО от ВИЧ-инфицированных матерей в 2019 году родилось 467 детей. Диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден у 9 из них, что составило 1,9%. Наибольшее количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, отмечено в Приморском крае (119 чел.), республике Бурятия (117 чел.) и в Забайкальском крае (84 чел.). Профилактика перинатального пути заражения ВИЧ в время родов и у новорожденных осуществлялась в 100% случаев на всех территориях ДФО. Не достигли целевого показателя (94%) профилактики ВИЧ-инфекции при беременности Республика Саха (Якутия), Приморский край, Сахалинская область и ЕАО.

Всего за время наблюдения в ДФО умерли 13 888 чел. или 29,6% от числа всех зарегистрированных ВИЧ-инфицированных граждан (РФ – 24,9%). Из них в 2019 году умерли 1 739 чел. в т. ч. от причин, непосредственно связанных с ВИЧ, 389 человек или 22,4%. Показатель летальности при ВИЧ-инфекции в среднем по ДФО составил в 2019 году 1,17%.

Охват тестированием на ВИЧ-инфекцию населения ДФО достиг в 2019 г. 28,7%. На диспансерном наблюдении в ДФО по состоянию на 01.01.2020 г. состояло 25 073 чел. или 75,9% от живущих с ВИЧ-инфекцией (целевой показатель в РФ – 84,7%). Получали АРВТ в 2019 году 18 065 чел., что

составило 72,0% от всех состоящих на диспансерном учете (целевой показатель – 52,0%) и 54,7% от всех живущих в ДФО людей с ВИЧ-инфекцией (целевой показатель – 36,3%). Наибольший охват лечением отмечен в Чукотском автономном округе, Забайкальском крае, Сахалинской области и Республике Бурятия (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнительные по территориям ДФО данные о числе ВИЧ-инфицированных, получавших АРВТ в 2019 году

Территория	Получают АРВТ (чел.)	Процент от числа лиц, состоящих на учете	Процент от числа лиц, живущих с ВИЧ
Республика Саха (Якутия)	660	74,0	43,8
Камчатский край	482	73,0	51,4
Приморский край	6201	74,0	44,2
Хабаровский край	1725	75,5	60,0
Амурская область	469	72,0	57,1
Магаданская обл.	291	54,2	57,5
Сахалинская обл.	864	70,1	69,0
Еврейская автономная область	153	61,1	60,2
Чукотский автономный округ	111	71,1	71,1
Республика Бурятия	3844	63,3	66,3
Забайкальский край	3265	75,0	69,1

Во всех территориях ДФО проводилась активная профилактическая работа с населением. По данным социологических исследований, уровень информированности населения по вопросам ВИЧ-инфекции (в возрасте 18-49 лет) составил в ДФО почти 90%.

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

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При оформлении статей для публикации в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», редакционная коллегия просит соблюдать следующие правила

1. Редакционная коллегия принимает на рассмотрение статьи по вопросам медицинской микробиологии и биотехнологии, эпидемиологии, вакцинологии, экологии микроорганизмов, иммунологии, диагностики, клиники, лечения и профилактики инфекционных заболеваний человека.
2. Содержание всех статей, поданных в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии», должно быть четким и понятным. Поставленные цели статьи должны соответствовать выводам. Текст и остальной материал статьи следует тщательно выверить.
3. Статья, поданная для возможной публикации в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии», не должна быть ранее опубликована или стоять на рассмотрении для публикации в других журналах.
4. Все материалы, посланные для печати в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии», будут рассмотрены рецензентами, выбранными из редакционной коллегии журнала. Рецензенты оставляют за собой право исправить стиль и грамматику поданной рукописи. Имена рецензентов конфиденциальны.
5. Статьи в «Дальневосточный журнал инфекционной патологии» подаются в электронном и бумажном виде. В электронном формате – по адресу adm@hniiem.ru или на электронном носителе (CD, DVD диск, флеш-накопитель). Бумажный вариант (2 экземпляра) высылается обычной почтой по адресу 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора.
6. Перед тем как подать статью, пожалуйста, убедитесь, что её стиль соответствует стилю статей, опубликованных в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», а также правилам, описанным ниже. Тщательно проверьте свою работу на наличие ошибок и неточностей, так как они потенциально могут присутствовать в опубликованной рукописи.
7. При подаче статьи необходимы следующие документы:
 - 7.1. Официальное сопроводительное письмо учреждения, в котором выполнена данная работа, заверенное подписью руководителя и круглой печатью. В сопроводительном письме авторы должны указать, что данная работа не была ранее опубликована и не стоит на рассмотрении для публикации в других журналах.
 - 7.2. Статья набирается шрифтом Times New Roman, размером 14 пт, междустрочный интервал – 1,5, отступ первой строки абзаца 1,25 см., все поля на листе – 2 см. Электронный вариант документа представляется в формате Microsoft Word версии 97 и выше. Текстовый файл должен быть сохранён с расширением doc. Файл именуется по фамилии первого автора (Иванов.doc).
 - 7.3. Листок "Сведения об авторах" должен включать сведения о каждом авторе: фамилия, имя и отчество; учёная степень и звание; должность и место работы; E-mail, с собственноручными подписями каждого из авторов.
 - 7.4. В случае повторной подачи исправленной статьи, должны быть приложены комментарии рецензентов (подаётся исправленный вариант рукописи, а не оригинал).
8. На титульном листе указываются следующие данные по порядку: название статьи (заглавными буквами, полужирным начертанием), колонтитул, имена авторов с указанием принадлежности авторов надстрочными цифрами, принадлежность авторов (полное название учреждения, город), от 3 до 5 ключевых слов, полный почтовый адрес, адрес электронной почты, телефон и факс ответственного автора. Название статьи должно быть коротким и информативным, отражающим сущность рукописи.
9. Объем оригинальных статей не должен превышать 4500 слов, не считая титульного листа, резюме, списка литературы и объяснения к рисункам. Статьи, превышающие данный объем, по решению редакционной коллегии возвращаются авторам на исправление.
10. Обзорная статья не должна превышать 6000 слов, не считая титульного листа, резюме, списка литературы и объяснения к рисункам.
11. «Случай из практики» должен представлять новую информацию или крайне редкий случай, получивший единичные описания в мировой литературе. «Случай из практики» не должен превышать 2500 слов, не считая титульного листа, резюме, списка литературы и объяснения к рисункам.
12. «Письмо редакционной коллегии» не должно превышать 500 слов со списком литературы не более 5 источников, возможно наличие иллюстрации и таблиц (не более двух), если они помогают

раскрытию темы письма. «Письмо редакционной коллегии» должно содержать важную информацию в определённой научной области.

13. Статья должна содержать резюме и список ключевых слов. Для оригинальной статьи объём резюме не должен превышать 250 слов, для «Случая из практики» - 150 слов.

14. Оригинальные исследования должны иметь следующие разделы: резюме и ключевые слова, введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, благодарность (при наличии), литература.

14.1. Резюме и ключевые слова. Резюме следует писать без дробления на разделы и без ссылок на литературные источники. По прочтению резюме у читателя должно сложиться понимание о проделанной исследовательской работе авторов.

14.2. Введение. Включает суть рассматриваемой проблемы, актуальность и цель исследования.

14.3. Материалы и методы. Необходимо детально описывать проводимые исследования для их возможного воспроизведения в другом институте. Однако допускается ссылка(и) на литературный источник(и) касательно методов, используемых в статье, если они были подробно описаны ранее. При применении медицинского оборудования, инструментария, играющего важную роль в получении результатов исследования, авторам следует указать имя производителя. При описании лекарственных средств следует написать их название (международное и коммерческое), а также имя производителя. Статистический анализ применяется во всех случаях, когда это возможно с приведением названия использованных статистических методов.

14.4. Результаты и обсуждение. Таблицы и рисунки в данном разделе не должны быть чрезмерно описаны в тексте статьи для того, чтобы избежать возможных повторов. В обсуждении показать значение полученных результатов и их связь с результатами предыдущих авторов. Не следует повторять данные, описанные выше в разделе «результаты».

14.5. Заключение. Заключение должно согласовываться с поставленной целью исследования. В данном разделе следует указать дальнейшие пути по реализации изучаемой проблемы, если это приемлемо.

14.6. Благодарность (при наличии). Также следует указать источник финансирования исследования, включая спонсорскую помощь.

14.7. Список литературы. Авторы ответственны за точность написания списка литературы. Подробная инструкция по стилю написания списка литературы представлена ниже.

14.8. Таблицы следует нумеровать в порядке их упоминания в тексте и размещать их в основном тексте статьи в месте упоминания. Нумерация и заголовки таблиц пишутся сверху неё. Содержание таблицы не должно дублировать содержание основного текста рукописи. Таблицы должны состоять как минимум из двух столбцов, имеющих заглавие. При наличии аббревиатур в таблице их следует объяснить в пояснении к ней. Авторам рекомендуется сверить соответствие данных в таблице с данными, представленными в рукописи, включая % и значение *P*.

14.9. Объяснения к рисункам должны чётко описывать представленные изображения.

15. Рисунки следует нумеровать в порядке их упоминания в тексте и размещать их в основном тексте статьи в месте упоминания. Нумерация и названия рисунков пишутся ниже рисунка. Не допускается наличие рисунка без его упоминания. Приемлемое разрешение для цветных рисунков составляет 300 dpi, для черно-белых рисунков - 1200 dpi, выполненных в формате TIF. Заимствованные рисунки и изображения должны сопровождаться письменным разрешением, которое подаётся в редакцию журнала вместе со статьёй (смотри ниже раздел «Заимствование»). Кроме того, следует указать изначальный литературный источник заимствованного материала в объяснении к рисункам, с библиографической ссылкой на источник. Для обозначения секторов и столбцов на диаграммах используется черно-белая штриховка. Применение трёхмерных гистограмм не рекомендуется, если одно из измерений гистограмм не несёт в себе информации. При гистологических окрасках следует указывать используемую технику окраски в описании. Все рисунки и графические изображения, а также обозначения в них должны быть чёткими с высоким контрастом.

16. Авторы могут использовать общепринятую аббревиатуру без разъяснений. При использовании нестандартной аббревиатуры авторам следует расшифровать её значение при первом появлении в тексте. Просим принять во внимание, что чрезмерное использование аббревиатур приводит к затруднению понимания статьи.

17. В публикациях, изданных в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», используются только единицы СИ.

18. Авторам рекомендуется избегать голословности, каждое значимое смысловое высказывание следует подтверждать литературным источником. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте рукописи они даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком литературы. Список составляют строго по алфавиту (сначала работы отечественных авторов, затем - иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в алфавитном порядке. Работы иностранных авторов, 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. Заимствование. Заимствованные рисунки, таблицы, длинные цитаты являются интеллектуальной собственностью авторов и издательств, опубликовавших ту или иную работу, включающую заимствованный материал, поэтому для использования данного материала необходимо письменное согласие автора и издательства, присланное во время подачи статьи.

20. Статьи, оформленные не по правилам, непрофильные и отклоненные по рецензии, авторам не возвращаются (посылается сообщение о решении редакционной коллегии и рецензия).

21. Плата за публикацию статей не взимается.

22. Авторам, получившим право на публикацию в «Дальневосточном журнале инфекционной патологии», высылается бесплатно один номер журнала, содержащего их статью.

Правила оформления литературы

Предлагаем Вашему вниманию правила оформления списка литературы, используемой при написании статьи.

1. Общие положения

1.1. В тексте ссылки на список литературы должны быть указаны арабскими цифрами, помещенными в квадратные скобки. Например, [1, 2].

1.2. Работы, находящиеся в печати, в список литературы не включаются.

1.3. Номерные ссылки на литературу в тексте приводятся в соответствии со списком литературы.

1.4. Списки литературы составляются в алфавитном порядке, сначала приводятся работы отечественных авторов, затем — иностранных.

1.5. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в алфавитном порядке. Работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке и кириллице, помещаются среди работ отечественных авторов.

1.6. Ссылки на несколько работ одного автора приводятся в порядке возрастания даты публикаций.

1.7. На каждый источник списка литературы должна быть ссылка в тексте.

2. Описание статей, опубликованных в журналах, сборниках и других изданиях

2.1. Если статья написана одним, двумя, тремя или четырьмя авторами, указывают фамилии всех авторов.

2.2. Статья, написанная коллективом более четырех авторов, помещается в списке литературы по фамилии первого автора, затем приводятся еще два автора, а далее пишут "и др.". В случае цитирования иностранных источников вместо "и др." пишется "et al.". Например: McKinstry KK, Strutt TM, Buck A, et al. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge // J. Immunol. – 2009. – № 182, Vol. 12. – P. 7353-7363.

2.3. Сокращение названий иностранных журналов должно соответствовать общепринятому сокращению в соответствии с International List of Periodical Title World Abbreviations.

2.4. При описании статей из журналов и других изданий приводятся фамилии и инициалы авторов, название журнала (или другого источника), год, том, номер, страницы от и до. Все данные отделяются друг от друга точкой и тире, номер от тома отделяется запятой. После названия статьи перед названием журнала ставятся две косые черты.

2.5. В ссылках на отечественные источники том обозначается буквой Т, страница буквой С. (буквы заглавные). При ссылках на иностранные источники том обозначают Vol., страницы заглавной буквой Р.

2.6. При описании статей из сборников указываются в следующей последовательности: фамилия, инициалы автора, полное название сборника, место (город) издания, год издания, страницы от и до. Место издания отделяется от года издания запятой, остальные данные — точкой и тире.

3. Описание книг

3.1. Выходные данные монографий указываются в следующей последовательности: фамилия,

инициалы автора, полное название книги, номер повторного издания (при необходимости), эти данные отделяются друг от друга точкой и тире. Далее указываются место и год издания, которые отделяются друг от друга запятой.

3.2. В монографиях, написанных двумя, тремя или четырьмя авторами, указываются все авторы. В библиографическом списке такая монография размещается по фамилии первого автора.

3.3. Монографии, написанные коллективом более четырех авторов, помещаются в списке литературы по первому слову заглавия книги. После заглавия книги ставится косая черта, указываются фамилии первых трех авторов, далее "и др.". В этих случаях инициалы указываются после фамилий авторов, далее указываются место и год издания.

3.4. В монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после фамилии автора и заглавия книги ставится двоеточие и указывается язык оригинала.

3.5. Титульных редакторов книг (отечественных и иностранных) указывают вслед за заглавием книги через косую черту после слов Под ред., Ed., Hrsg. Инициалы ставят перед фамилией редактора. В списке литературы такие ссылки размещаются по первому слову названия книги.

4. Описание авторефератов диссертаций

4.1. При описании автореферата диссертаций осуществляется следующая последовательность: фамилия, инициалы автора, полное название автореферата. После двоеточия с заглавной буквы сообщается, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой области науки, место и год издания.

5. Описание авторских свидетельств и патентов

5.1. Описание осуществляется в следующей последовательности: сокращенно слова Авторское свидетельство (А. с.) или Патент (Пат.), номер авторского свидетельства или патента, страна, название; через косую черту указываются фамилия, инициалы автора, источник публикации.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

Алейникова Н.В. 59	Каравянская Т.Н. 5, 59, 90	Савосина Л.В. 44, 53
Базыкина Е.А. 5, 13, 69, 80, 84, 113	Ковальский А.Г. 5	Салчак Л.К. 36
Балахонцева Л.А. 5, 36, 69, 80	Кожевников А.А. 84	Сапега Е.Ю. 5, 27, 36, 44, 53
Бибенина Л.А. 5, 19, 90, 98	Колпаков С.Л. 104	Савиных Д.Ф. 36
Берсенов П.Г. 84	Копылов П.В. 36	Сопнева Н.В. 84
Бутакова Л.В. 5, 27, 36, 44, 53	Котова В. О. 5, 36, 69, 113	Семенихин А.В. 36
Бондаренко А.П. 5	Корита Т.В. 5, 44, 53	
	Корсунская С.А. 36	Таенкова А. А. 84
Гарбуз Ю.А. 5	Курганова О.П. 27,36	Таенкова И. О.84, 113
Гаер С.И.19, 90, 98		Троценко О. Е. 5, 13, 19, 27, 36, 59, 69, 80, 84, 90, 98
Голобокова Е.В. 59	Лапа С.Э. 36	Туркутюков В.Б. 80
Горяев Д.В. 27,36	Лебедева Л.А.44, 53	
Григорьева М.Д. 84	Липская Н.А. 84	Уртякова Е.И. 84
	Ломакина Е.А. 84	
Детковская Т.Н. 27, 36		Фомичева Е.Н. 59
Драгомерецкая А.Г. 19, 59, 90, 98	Мжельская Т.В. 59	Фунтусова О.А. 36
Егорова М.Е. 36	Пивоварова И.Г. 59	Ханхареев С.С. 36
	Привалов С.И. 44, 53	
Жалейко З.П. 44, 53	Присяжнюк Е.Н. 5, 44, 53	Шмыленко В.А. 5
Жданова Н.И. 36		Шучинов Л.В. 36
	Резник В.И. 44, 53	
Зайцева Т.А. 5, 27, 36	Романова А.П. 5, 36, 59	Янович В.А. 104
	Романова Т.Г. 36	

Подписано в печать 15.04.2020

Сдано в набор 20.04.2020

Дата выхода 05.06.2020 г.

Бумага писчая. Печать офсетная. Формат 60х84

Тираж 500 экз. Бесплатно

Типография ООО «Хабаровское предприятие ЦУП»

Адрес типографии: 680000, г. Хабаровск, ул. Комсомольская, 43

№ 38, 2020

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ЖУРНАЛ
ИНФЕКЦИОННОЙ
ПАТОЛОГИИ

THE FAR EASTERN JOURNAL
OF INFECTIOUS PATHOLOGY



ХАБАРОВСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ