Федеральная служба по надзору в сфере защиты
прав потребителей и благополучия человека

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора

100

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ с международным участием

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА АКТУАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ: НОВЫЕ УГРОЗЫ И ВЫЗОВЫ

Нижний Новгород
2021

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной»

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА АКТУАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ: НОВЫЕ УГРОЗЫ И ВЫЗОВЫ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

**Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием, посвященной
100-летию академика И.Н. Блохиной**
(26–27 апреля 2021 года, г. Нижний Новгород)

Нижний Новгород
2021

УДК: 616.9:614.4.002
ББК: 55
Н 34

Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию академика И.Н. Блохиной / Под ред. д.м.н. Н. Н. Зайцевой. – Н. Новгород: Изд-во «Медиаль», 2021. – 420 с.

ISBN 978-5-6046124-2-2

Редакционная коллегия: д.б.н., профессор Г. И. Григорьева, к.б.н. М. С. Снегирева, В. В. Королева.

В сборнике представлены научные труды Всероссийской научно-практической конференции **«Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы»,** проводимой ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, в честь 100-летнего юбилея выдающегося ученого И. Н. Блохиной, возглавлявшей институт в течение 44 лет. Участие в формировании материалов сборника приняли ведущие ученые и специалисты 57 научных и практических учреждений Роспотребнадзора, учреждений здравоохранения, образования и других организаций из 32 регионов России и зарубежных государств.

В материалах представлены результаты научных исследований по вопросам эпидемиологии актуальных инфекций, в том числе на основе применения ГИС-технологий, методов молекулярной эпидемиологии и биоинформатики; достижения в области диагностики, молекулярно-генетических и молекулярно-биологических исследований патогенов бактериальной и вирусной природы; в изучении иммунных механизмов защиты человека, средств обеспечения биологической безопасности; общей и популяционной экологии микроорганизмов различных биосистем; ряд аспектов биотехнологии иммунобиологических препаратов и др.

Отдельный раздел посвящен новым угрозам безопасности населения, среди них наиболее актуальна пандемия новой коронавирусной инфекции. В сборнике размещены материалы по результатам проведенных исследований по изучению патогенеза, эпидемиологии, клиники и диагностики COVID-19.

Материалы конференции будут полезны как научным, так и практическим работникам учреждений Роспотребнадзора, других министерств и ведомств, участвующих в работе системы противоэпидемической зашиты населения, а также эпидемиологам, микробиологам, вирусологам, иммунологам, биотехнологам и др., работающим в разных областях науки, образования и практического здравоохранения.

Научные статьи опубликованы в авторской редакции.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов и необходимости его раскрытия в материале.

ISBN 978-5-6046124-2-2
9 785604 612422

© ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, 2021
© Издательство «Медиаль», 2021

Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection
and Human Wellbeing

Federal Budgetary Institution of Science
«Academician I. N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute
of Epidemiology and Microbiology»

EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF CURRENT INFECTIONS: NEW THREATS AND CHALLENGES

COLLECTION OF SCIENTIFIC PAPER

Proceedings of the all-Russian scientific-practical conference with international participation dedicated to the 100th anniversary of academician I.N. Blokhina
(April 26–27, 2021)

Nizhny Novgorod
2021

УДК: 616.9:614.4.002
ББК: 55
Н 34

Epidemiological surveillance of current infections: new threats and challenges. Collection of scientific works of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of Academician I.N. Blokhina / Edited by Dr. med. N.N. Zaitseva. – N. Novgorod: Publishng house «Medial», 2021. – 420 p.

ISBN 978-5-6046124-2-2

Editorial board: G. I. Grigorieva, Dr. of Biol., full prof., M.S. Snegireva, Cand.of Biol., V.V. Koroleva

The collection contains the scientific works of the All-Russian Scientific and Practical conference «Epidemiological surveillance of current infections: new threats and challenges», held by the FBIS "Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of Rospotrebnadzor in honor of the 100th anniversary of the outstanding scientist I. N. Blokhina, who headed the Institute for 44 years. Leading scientists and specialists from 57 scientific and practical institutions of Rospotrebnadzor, healthcare, education and other organizations from 32 regions of Russia and foreign countries took part in the compilation of the materials.

The materials of the collection present the results of scientific research on the epidemiology of current infections, including the use of GIS technologies, methods of molecular epidemiology and bioinformatics, achievements in the field of diagnostics, molecular genetic and molecular biological studies of pathogens of bacterial and viral nature, in the study of human immune defense mechanisms, means of ensuring biological safety, general and population ecology of microorganisms of various biosystems, a number of aspects of biotechnology of immunobiological drugs, etc

A separate section is devoted to new threats to the safety of the population, among them the most relevant is the pandemic of a new coronavirus infection. The collection contains materials on the results of studies on the pathogenesis, epidemiology, clinic and diagnosis of COVID-19.

The conference materials will be useful for both scientific and practical employees of Rospotrebnadzor institutions, other ministries and departments involved in the work of the system of anti-epidemic protection of the population, as well as epidemiologists, microbiologists, virologists, biotechnologists, etc. working in various fields of science, education and practical health care.

Scientific articles are published in the author's edition.

The authors declare that there is no potential conflict of interest and the need to disclose it in the material.

ISBN 978-5-6046124-2-2
9 785604 612422

© FBIS «Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of Rospotrebnadzor, 2021
© Publishing house «Medial», 2021

БЛОХИНА ИРИНА НИКОЛАЕВНА (1921–1999):
КРАТКИЙ БИОГРАФИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Блохина Ирина Николаевна родилась 21 апреля 1921 г. в г. Горьком. Отец работал врачом, мать была домохозяйкой. В 1938 г. Ирина Николаевна окончила среднюю школу и поступила в Горьковский медицинский институт на лечебно-профилактический факультет.

В 1941 г., являясь студенткой 4 курса, начала работать медицинской сестрой в хирургическом отделении областной больницы. С марта 1942 г. по сентябрь 1944 г. Блохина И. Н. работала врачом Горьковской областной станции переливания крови, в 1944–1945 гг. – врачом Свердловской областной станции переливания крови.

В период с сентября 1945 г. по май 1946 г. освоила дополнительный курс при Горьковском медицинском институте, организованный для врачей, которые в годы Великой Отечественной войны досрочно завершили обучение.

12 сентября 1946 г. И. Н. Блохина поступила на работу в Горьковский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток в качестве младшего научного сотрудника.

В 1952 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и с августа 1953 г. была переведена на должность старшего научного сотрудника.

В 1953 г. после прохождения стажировки в Московском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Ирина Николаевна явилась инициатором организации биохимического отделения в Горьковском институте эпидемиологии и микробиологии. В августе 1954 г. она возглавила данное отделение.

Согласно Приказу - Министерства здравоохранения СССР № 173-л от 22 января 1955 г. И. Н. Блохина была назначена на должность директора Горьковского НИИ вакцин и сывороток МЗ СССР. В 1966 г. Блохина защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Под руководством И.Н. Блохиной институт добился больших успехов в области изучения и освоения ряда новых препаратов, усовершенствования технологии их производства на основе углубленных биохимических исследований, внедрения новой техники и автоматизации производства. В связи с этим, институт выполнял функции головного учреждения в системе Министерства здравоохранения РСФСР по проблеме «Научные основы вакцинно-сывороточного дела».

В 1975 г. за большой вклад в разработку и развитие новых направлений медицины И. Н. Блохина была избрана членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР, в 1980 г. – академиком АМН СССР.

В 1976 г. И.Н. Блохина создала кафедру молекулярной биологии на биологическом факультете Горьковского государственного университета им. Н.И. Лобачевского и руководила ей до 1989 г.

И. Н. Блохина – лауреат Государственной премии СССР «За создание, широкое внедрение в медицинскую практику антистафилококковых иммунных препаратов и научное обоснование иммунотерапии стафилококковых инфекций» (1984 г.).

И. Н. Блохина – крупный общественный деятель: депутат Верховного Совета СССР трех созывов, член Комитета советских женщин (1968-1989 гг.), глава Нижегородского отделения фонда «Здоровье человека».

Ирина Николаевна награждена орденом Ленина (1966), орденом Трудового Красного Знамени (1971), орденом Октябрьской Революции (1981), Орденом Почета (1996), медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1946г.), «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина» (1970), Ветеран труда (1984), Знаком «Отличник здравоохранения» (1967). В марте 1999 г. она была удостоена высшей награды Международного межакадемического союза «Звезда Вернадского» I степени.

В 1996 г. Городская Дума Нижнего Новгорода присвоила ей звание «Почетный гражданин Нижнего Новгорода».

28.05.1999 г. Постановлением Городской Думы г. Нижнего Новгорода ул. Загорского переименована в ул. Академика Блохиной.

24.08.1999 г. Постановлением Законодательного собрания администрации Нижегородской области Нижегородскому научно-исследовательскому институту эпидемиологии и микробиологии присвоено имя академика И. Н. Блохиной.

В 2001 г. создан Международный фонд Биотехнологий им. академика И. Н. Блохиной.

В 2020 г. ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной» за весомый вклад в развитие института и отечественной науки присвоил Ирине Николаевне звание «Почетный ветеран».

21.04.2021 г., в день 100-летия со дня рождения И. Н. Блохиной, на здании Нижегородского НИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной (ул. Малая Ямская, 71) установлена мемориальная доска, а в здании института – бюст Ирины Николаевны.

Дело, которому служила Ирина Николаевна Блохина – целенаправленное развитие фундаментальной науки, прикладных исследований, направленных на противоэпидемическую защиту населения, сохранение и укрепление здоровья человека, продолжает жить и развиваться.

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗДЕЛ 1. РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В НАУКЕ

1.1. **Григорьева Г.И., Королева В.В., Флехнер Т.В.**
Личность в науке: Ирина Николаевна Блохина…….…… 16
1.2. **Зайцева Н.Н., Григорьева Г.И.**
Служение отечеству – служение людям. К юбилею профессора
Евгения Игоревича Ефимова……..... 26
1.3. **Колясникова Н.М.**
Воспоминания о Ванде Вацлавовне Погодиной…… 31
1.4. **Королева В.В.**
Елизавета Ивановна Миролюбова (1879–1962 гг.): исторический очерк…… 34
1.5. **Кретенчук О.Ф., Щипелева И.А., Марковская Е.И.**
Роль личности в науке. Александр Сергеевич Новохатский (1941–2012)…….. 39

РАЗДЕЛ 2. РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ТЕХНОЛОГИИ – ОТВЕТЫ НА ГЛОБАЛЬНЫЕ ВЫЗОВЫ СОВРЕМЕННОСТИ. НОВЫЕ УГРОЗЫ (COVID-19 и др.)

2.1. **Бугоркова С.А., Клюева С.Н., Каляева Т.Б., Бамматов Д.М., Щербакова С.А.**
Частота выявления случаев новой коронавирусной инфекции среди персонала
противочумных учреждений, вакцинированного живой чумной вакциной……... 42
2.2. **Демкович О.О., Андреев Р.Н., Антипова Е.В., Лыгина Ю.А., Толстюк В.И.**
Эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции COVID-19
в промышленном регионе на примере г. Макеевки……... 46
2.3. **Клюева С.Н., Бугоркова С.А., Альдикаева Р.С.**
Морфофункциональные особенности повреждающего действия SARS-COV-2
на клетки крови у пациентов, перенесших COVID-19…….…. 49
2.4. **Кузнецова И.А., Бубнов А.В., Смелков С.Н., Смирнова Н.А.**
COVID-2019 – новые угрозы. Опыт работы по организации межведомственного
взаимодействия в условиях пандемии…… 53
2.5. **Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин В.Ю., Миронов А.Ю., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Комбарова С.Ю.**
Ковид как мультицелевая инфекция: превентивные стратегии управления……..…. 55
2.6. **Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин В.Ю., Мелихова А.В., Давыдкин И.Ю., Алешкин В.А.**
Перспективы распознающих гликоконъюгаты защитных систем
в связи с ковидом…….. 57
2.7. **Любавина Н.А., Милютина М.Ю., Макарова Е.В., Полякова И.В., Некаева Е.С., Галова Е.А., Одинцов Г.А.**
Оценка напряженности специфического гуморального иммунного ответа при новой
коронавирусной инфекции в динамике до 150 дня от дня манифестации болезни……... 61
2.8. **Милютина М.Ю., Любавина Н.А., Макарова Е.В., Полякова И.В., Некаева Е.С., Галова Е.А., Егорская А.Т.**
Оценка клинических симптомов и качества жизни у реконвалесцентов
новой коронавирусной инфекции COVID-19……..... 65
2.9. **Платонова Т.А., Голубкова А.А., Карбовничая Е.А., Смирнова С.С.**
Значение репертуара лимфоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией
в прогнозе тяжести клинических проявлений……..….. 69
2.10. **Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С.**
Вопросы биобезопасности медицинских работников и их заболеваемость COVID-19……. 72

2.11. **Тюрин Е.А., Чекан Л.В.**
Требования биологической безопасности при организации диагностических исследований материалов, подозрительных на зараженность вирусом SARS-CoV-2……...…… 76

РАЗДЕЛ 3. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

3.1. **Андреев Р.Н., Лыгина Ю.А., Беседина Е.И., Максимова М.А., Бевза Я.В.**
Актуальная эпидемическая ситуация по заболеваемости гепатитом А в г. Донецке…… 80
3.2. **Белошицкий Г.В., Королева И.С., Королева М.А.**
Стафилококковый менингит в Российской Федерации……... 83
3.3. **Белошицкий Г.В., Королева И.С., Королева М.А.**
Стрептококковый менингит, обусловленный *Streptococcus agalactiae* в Российской Федерации…….. 84
3.4. **Беседина Е.И., Лыгина Ю.А., Андреев Р.Н., Антонова А.А., Петренко Л.Е.**
Характеристика эпидемического и эпизоотического процесса бешенства в крупных промышленных городах Донецкой народной республики в 2020 г……. 86
3.5. **Бумбали С., Буцкая М.Ю., Останкова Ю.В., Эсауленко Е.В.**
Иммунопрофилактика гепатита В в Гвинейской Республике: решенные и нерешенные проблемы…… 89
3.6. **Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е., Зайцева Т.А, Каравянская Т.Н., Лебедева Л.А.**
Вспышка острой кишечной инфекции в г. Хабаровске в 2021 году, обусловленная норовирусом GIX.1 [GII.P15] …….. 93
3.7. **Буцкая М.Ю.**
Характеристика эпидемического процесса энтеральных гепатитов на территории Российской Федерации …… 94
3.8. **Бушманова А.Д., Прийма Е.Н.**
Эпидемиологическая ситуация и факторы риска тяжелых форм острых гепатитов А и В……... 97
3.9. **Горемыкина Е.А., Слукин П.В., Фурсова Н.К.**
Чувствительность клинических штаммов *Candida spp.* к фунгицидным и антисептическим препаратам…… 99
3.10. **Гричулевич Н.Б., Лыгина Ю.А., Андреев Р.Н., Шкурат О.А., Толстюк В.И.**
Состояние эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в г. Макеевке ……. 102
3.11. **Давлианидзе Т.А.**
Чувствительность комнатных мух к различным группам инсектицидов……... 105
3.12. **Давлианидзе Т.А., Еремина О.Ю., Олифер В.В.**
Приманки на основе индоксакарба в борьбе с резистентными рыжими тараканами…… 108
3.13. **Добровольский О.П., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Хаметова А.П.**
Трансграничные природные очаги некоторых бактериальных трансмиссивных инфекций на территории Ростовской области……... 112
3.14. **Драгомерецкая А.Г., Бебенина Л.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Курганова О.П., Копылов П.В., Гаер С.И.**
Результаты сероэпидемиологического мониторинга за токсокарозом на территории Хабаровского края, Еврейской автономной области и Амурской области в 2009–2019 гг…… 114
3.15. **Егиазарян Л.А., Березняк Е.А., Хаметова А.П., Пичурина Н.Л.**
К вопросу о циркуляции возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом в природных биотопах Ростовской области…….. 116

3.16. **Епифанова Н.В., Сашина Т.А., Морозова О.В., Кашников А.Ю., Хохлова Н.М., Опарина С.В., Ершова В.А., Новикова Н.А.**
Этиологическая структура тяжелых вирусных диарей у детей ……..……. 119
3.17. **Ершов В.И., Ефимов Е.И., Сарсков С.А.**
Анализ инфекционной заболеваемости в Приволжском федеральном округе за 2020 год…….. 124
3.18. **Касьянова И.А., Минаева С.В., Чуркина Н.Н.**
Влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в Нижегородской области……..….. 130
3.19. **Клушкина В.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Власенко Н.В., Корабельникова М.И., Дубоделов Д.В., Кудрявцева Е.Н., Кузин С.Н.**
Анализ динамики заболеваемости хроническим гепатитом С в Российской Федерации в период с 2015 по 2020 годы……..…. 133
3.20. **Корнеев М.Г., Марцоха К.С., Кондратьев Е.Н.**
Клещевые инфекции на территории Приволжского федерального округа……. 135
3.21. **Кудрявцева Е.Н., Корабельникова М.И., Родионова З.С., Власенко Н.В., Панасюк Я.В., Чурилова Н.С., Дубоделов Д.В., Клушкина В.В., Кузин С.Н.**
Частота обнаружения маркеров гепатита С у пациентов крупного многопрофильного стационара……..….. 138
3.22. **Кузин В.В., Колупаева Н.В., Потапов В.Д.**
Аэрозольная дезинфекция воздуха малыми дозами диоксида хлора.…….…… 140
3.23. **Кузоватова Е.Е., Альтова Е.Е., Зайцева Н.Н.**
Реализация государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе в 2020 году…….. 142
3.24. **Ласеева М.Г., Власова Т.И., Константинова С.В., Ваничкина Е.М.**
Анализ социально-демографических особенностей ВИЧ-инфицированных пациентов, выявленных на стадии тяжелого иммунодефицита в Республике Мордовия в 2018–2019 гг…….…. 145
3.25. **Лучинин Д.Н.**
Подбор тест-штаммов для оценки бактерицидной активности дезинфекционных и антисептических средств в отношении возбудителей сапа и мелиоидоза…….….. 149
3.26. **Лыгина Ю.А., Андреев Р.Н., Мельник В.А., Демкович О.О., Омесь О.В.**
Заболеваемость сальмонеллезом в г. Донецке – профилактические и противоэпидемические мероприятия……... 151
3.27. **Махрова Т.В., Галка А.Г., Заславская М.И., Лукова О.А., Костров А.В.**
Обеззараживающие свойства холодной гелиевой плазмы в отношении микромицетов..... 155
3.28. **Мельник В.А., Андреев Р.Н., Лыгина Ю.А., Мельник К.В., Зеленский К.Е.**
Особенности эпидемиологического надзора и профилактики коклюша в крупном промышленном городе……... 158
3.29. **Мочалкин П.А, Мочалкин А. П., Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А., Попов Н.В.**
Современная тактика снижения рисков заражения ГЛПС в Республике Башкортостан……. 162
3.30. **Никитин Д.Н., Удовиченко С.К., Жуков К.В., Путинцева Е.В.**
Лихорадка Западного Нила в Волгоградской области: особенности проявлений эпидемического процесса на современном этапе…….. 165
3.31. **Никифоров К.А., Куклева Л.М., Нарышкина Е.А., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В.**
Популяционная структура штаммов улегейского подвида *Yersinia pestis*……..… 167
3.32. **Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Куклева Л.М., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В.**
Популяционная структура штаммов кавказского подвида *Yersinia pestis*…….…. 170
3.33. **Новак К.Е., Басина В.В., Дземова А.А., Ганченко Р.А.**
Частоты встречаемости комобидных состояний у пациентов с хроническим гепатитом С.……...… 172

3.34. **Носова Н.В., Минаева С.В., Чуркина Н.Н., Петрова О.В., Шохова О.В., Александрова Е.В., Севрюгина А.Д., Темнова Ю.Н., Касьянова И.А., Кузнецова Н.А.**
Анализ диспансерного наблюдения за лицами, имеющими «неопределенный» результат иммунного блота на ВИЧ-инфекцию в период 2018–2020 гг. в Нижегородской области…… 176
3.35. **Панасюк Я.В., Чурилова Н.С., Власенко Н.В., Дубоделов Д.В., Корабельникова М.И., Клушкина В.В., Кудрявцева Е.Н., Кузин С.Н.**
Анализ динамики заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В за период с 2016 по 2020 годы…….… 178
3.36. **Петрухин Н.Н., Никанов А.Н.**
Актуальные вопросы обоснованности диагноза профзаболевания – парентеральных вирусных гепатитов HBV и HCV у медицинских работников……. 180
3.37. **Позднякова М.Г., Лялина Л.В.**
Препараты для неспецифической профилактики ОРВИ…….….. 183
3.38. **Полянина А.В., Быстрова Т.Н.**
Эпидемиологические особенности энтеральных гепатитов А и Е среди контингентов повышенного риска инфицирования на территориях с разными климатическими условиями…….. 184
3.39. **Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А., Канаева О.И., Галимов Р.Р., Черкасская И.В., Шишко Л.А.**
Особенности эпидемического процесса и этиологии энтеровирусной инфекции на отдельных территориях России…….. 188
3.40. **Романова А.П., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е., Белкина Н.В., Каравянская Т.Н.**
Клещевые трансмиссивные инфекции в Хабаровском крае……. 192
3.41. **Романова Е.Б., Грушко И.П., Твердохлебова Т.И., Гапон М.Н., Агафонова В.В.**
Влияние ремаксола на показатели функционального состояния эндотелия у больных HCV-ассоциированным циррозом печени……... 195
3.42. **Серикова Е.Н., Останкова Ю.В.**
Оккультная форма ВГВ среди пациентов, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа……... 199
3.43. **Сирица Ю.В., Зайцева О.А., Газиева А.Ю., Гнусарева О.А., Васильева О.В., Алехина Ю.А., Шапошникова Л.И., Дегтярев Д.Ю., Тищенко И.В.**
Результаты эпизоотологического мониторинга территории Ставропольского края на лептоспироз (2019–2020 гг.) ……...…… 201
3.44. **Соколова Е.В., Беляева В.В., Козырина Н.В., Семикова С.Ю., Галиуллин Н.И., Лебедева Е.П., Гаврилова О.В., Бешимов А.Т., Хораськина А.А., Суворова З.К., Хохлова О.Н.**
Индикаторы оценки рисков и ресурсов формирования приверженности при ВИЧ-инфекции: пациент-ориентированный подход……..…… 203
3.45. **Толстюк В.И., Андреев Р.Н., Лыгина Ю.А., Налетов А.В., Ващенко А.В.**
Современные особенности эпидемического процесса гастроэнтероколитов установленной этиологии на примере двух крупных промышленных городов……. 205
3.46. **Троценко О.Е., Корита Т.В., Курганова О.П., Зайцева Т.А., Базыкина Е.А., Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Игнатьева М.Е., Детковская Т.Н., Фунтусова О.А.**
Этиология острых респираторно-вирусных инфекций в Дальневосточном федеральном округе в 2017–2019 гг. ……..... 209
3.47. **Хуторянина И.В., Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л.**
Санитарное состояние объектов окружающей среды юга России……..……. 213

3.48. **Черникова М.П., Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И.**
Сероэпидемиологический мониторинг гельминтозов юга России…….. 216
3.49. **Шашина Н.И., Ахметшина М.Б.**
Эффективность современных средств неспецифической профилактики инфекций, передаваемых иксодовыми клещами…….. 218
3.50. **Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина М.В., Шутова И.В., Неумоина Н.В., Денисенко Т.Л., Трошина Т.А., Семака М.А.**
Значение исследования генетического полиморфизма цитохрома P450 CYP2C19 для эффективной эрадикации *H. pylori*……... 221
3.51. **Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Семенов А.В.**
Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью терапии в Ленинградской области…….. 226
3.52. **Щит И.Ю., Решетняк Т.В., Баранова Е.В., Нафеев А.А., Колемагина Е.В., Вовкотеч П.Г., Фольмер А.В., Говорунов И.Г., Бикетов С.Ф.**
Клещи-переносчики возбудителей инфекционных заболеваний в Ульяновской области……. 229

РАЗДЕЛ 4. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МОНИТОРИНГЕ И ИЗУЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ГИС В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

4.1. **Иванова А.В., Чумачкова Е.А., Попов Н.В., Марцоха К.С.**
Применение ГИС технологий при планировании профилактических работ в природных очагах геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Саратовской области…... 233
4.2. **Китаева Л.С., Побединский Г.Г., Сарсков С.А.**
Методические подходы к анализу интерфейсов WEB-ГИС медико-эпидемиологического назначения……. 235
4.3. **Кряжев Д.В., Борискина Е.В., Ермолина Г.Б., Шкуркина И.С.**
База данных «Биохимические свойства штаммов коагулазонегативных стафилококков, персистирующих в стационарах разного профиля»…….……. 241
4.4. **Магеррамов Ш.В., Захаров К.С., Матросов А.Н.**
Использование методов дистанционного зондирования Земли для дифференциации очагов лихорадки Западного Нила на территории Саратовской области……...… 244
4.5. **Сарсков С.А., Вьюшков М.В.**
Исследование методологии оценки эпидемиологической ситуации……..……. 246
4.6. **Селенина А.Г., Магеррамов Ш.В., Захаров К.С., Матросов А.Н., Чумачкова Е.А.**
Опыт применения методов картографического дешифрирования очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Саратовской области……. 251
4.7. **Федотова И.В., Васильева Т.Н., Некрасова М.М.**
Информационная нагрузка как профессиональный фактор в работе врача…… 254

РАЗДЕЛ 5. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

5.1. **Авдюшева Е.Ф., Лучинин Д.Н., Бородай Н.В., Антонов А.С., Устинов Д.В., Молчанова Е.В., Шпак И.М.**
Новые вирусы, выявленные в комарах в результате метагеномного анализа……..…….. 258
5.2. **Андриевская И.Ю., Мамаева Т.А., Костомарова М.Т.**
Эффективность иммуноферментных тест-систем для определения иммуноглобулинов класса М при диагностике кори……...…… 260

5.3. **Борисова С.В., Салихов Р.Р., Волох О.А.**
Разработка методического подхода для оценки влияния неблагоприятных воздействий и изменений условий роста на физиологическое состояние клеток туляремийного микроба……... 264
5.4. **Валиева Р.И., Лисовская С.А.**
Оценка биопленкообразущей активности грибов рода *Fusarium*……..... 267
5.5. **Геогджаян А.С., Жарникова И.В., Семирчева А.А., Жданова Е.В., Гаркуша Ю.Ю., Русанова Д.В.**
Контроль стабильности магнитных иммуносорбентов……..... 269
5.6. **Ковтун Ю.С., Курилова А.А., Катунина Л.С.**
Усовершенствование методики контроля ингибирующих свойств питательных сред для выделения бруцелл……..….. 272
5.7. **Колясникова Н.М., Щербинина М.С., Семенов В.А., Бочкова Н.Г., Герасимов С.Г., Погодина В.В.**
Лабораторная диагностика клещевого энцефалита у вакцинированных пациентов…… 275
5.8. **Корабельникова М.И., Кудрявцева Е.Н., Родионова З.С., Власенко Н.В., Панасюк Я.В., Чурилова Н.С., Клушкина В.В., Дубоделов Д.В., Кузин С.Н.**
Опыт применения контрольной панели образцов, содержащих маркеры четырех социально значимых инфекций, при реализации региональной программы внешней оценки качества…….……..... 280
5.9. **Мелоян М.Г., Трухачев А.Л.**
Типирование штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* с использованием INDEL-маркеров…… 283
5.10. **Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А., Сенатская А.О., Светличный Д.В.**
Эффективность выявления ВГЧ6А, ВГЧ6В и основных типов ВЭБ в слюне…… 286
5.11. **Прилепская Д.Р., Негоденко А.О., Лучинин Д.Н., Молчанова Е.В.**
Анализ восприимчивости отдельных видов птиц и амфибий к вирусу Западного Нила……. 289
5.12. **Серикова Е.Н., Останкова Ю.В.**
Оценка необходимости оптимизации алгоритма диагностики ВГВ-инфекции среди прибывающих в РФ иностранных граждан……. 292
5.13. **Ульшина Д.В., Ковалев Д.А., Еременко Е.И., Рязанова А.Г., Семенова О.В., Бобрышева О.В., Аксенова Л.Ю., Жиров А.М., Писаренко С.В.**
Результаты белкового профилирования штаммов *Bacillus anthracis*, принадлежащих к двум основным генетическим линиям А и В…….. 294

РАЗДЕЛ 6. ДОСТИЖЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ

6.1. **Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Колесникова Е.А., Гординская Н.А., Барышева Н.Н., Черневская О.М.**
Молекулярно-генетическая характеристика клинических полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*……... 298
6.2. **Балыкова А.Н., Куклева Л.М., Ерошенко Г.А.**
Комплексная характеристика фенотипических и молекулярно-генетических свойств штаммов *Yersinia pestis* из очагов Северного и Северо-Западного Прикаспия…….. 301
6.3. **Балыкова А.Н., Сидорин А.С., Карапетян Л.А., Горюнова П.А., Куклева Л.М., Ерошенко Г.А.**
MLVA25-генотипы штаммов *Yersinia pestis* из очагов Прикаспия и пустынных очагов чумы Центральной Азии……... 304

6.4. **Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Рязанова А.Г., Семенова О.В., Еременко Е.И., Куличенко А.Н.**
Изучение генетических особенностей и филогенетической принадлежности штамма *Bacillus anthracis* 1385, выделенного в Республике Дагестан в 2020 году…….…. 307
6.5. **Бруснигина Н.Ф., Сперанская Е.В., Махова М.А., Черневская О.М., Орлова К.А., Барышева Н.Н.**
Роль атипичных бактериальных и вирусных патогенов в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей у детей……..… 309
6.6. **Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е.**
Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов энтеровируса Коксаки А10, циркулирующих в Дальневосточном федеральном округе…….…. 313
6.7. **Власенко Н.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Дубоделов Д.В., Клушкина В.В., Корабельникова М.И., Кудрявцева Е.Н., Есьман А.С., Солопова Г.Г., Миронов К.О., Кузин С.Н.**
Частоты полиморфизмов в генах MERTK (rs4374383) и IL-1B (rs1143634 и rs1143627) у пациентов с вирусными гепатитами В и С…….. 316
6.8. **Гапонова И.И., Миронов К.О., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Каптелова В.В., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Акимкин В.Г.**
Антигенная и генетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae* с использованием высокопроизводительного секвенирования…… 318
6.9. **Егорова А.Е., Шеленков А.А., Чернышков А.В., Куликова Н.Г., Михайлова Ю.В.**
Молекулярно-генетический анализ антибиотикорезистентных изолятов *Salmonella enterica*, выделенных из продовольственного сырья и пищевых продуктов в Российской Федерации в 2018–2020 гг…… 320
6.10. **Зайцева О.А., Волынкина А.С., Васильева О.В., Алехина Ю.А., Куличенко А.Н.**
Молекулярно-генетическое типирование изолятов ДНК боррелий, выявленных при проведении эпизоотологического обследования территории Ставропольского края по участку гена OspC……...…… 322
6.11. **Сердюк Н.С., Жилченко Е.Б., Жаринова Н.В., Царева Н.С., Ковалев Д.А., Хачатурова А.А., Пономаренко Д.Г.**
Биологические свойства и молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Brucella melitensis*, выделенных на юге России в 2001–2019 гг……...… 324
6.12. **Чехляева Т.С., Ерохов Д.В., Жердева П.Е., Тихонова Н.Т.**
Генотипы вируса кори в Российской Федерации и их разнообразие в 2018–2020 гг…… 327

РАЗДЕЛ 7. МИКРОЭКОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ БИОСИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

7.1. **Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.**
Бактериально-протозойные инвазии при хронической патологии желудочно-кишечного тракта…….……. 330
7.2. **Белова И.В., Хрулев А.Е., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Жирнов В.А., Молодцова С.Б.**
Эффективность использования авторского иммобилизованного синбиотика у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом…….….. 333
7.3. **Борискина Е.В., Кряжев Д.В., Гординская Н.А, Ермолина Г.Б., Беляева Е.В., Шкуркина И.С.**
Биологические особенности коагулазонегативных стафилококков, выделенных в стационарах Нижнего Новгорода…….… 337
7.4. **Гапон М.Н., Твердохлебова Т.И., Логинов И.А., Тагиров З.Т.**
Местный цитокиновый статус у беременных после коррекции микроэкологических нарушений толстой кишки……... 340

7.5. **Колупаева Л.В., Слукин П.В., Фурсова Н.К.**
Чувствительность уропатогенных *E. coli* к коммерческим фаговым препаратам…….…. 343
7.6. **Колупаева Н.В., Рудницкая Т.И., Фурсов М.В.**
Оценка вирулентности клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis in vivo*…… 346
7.7. **Решетникова И.Д., Тюрин Ю.А., Баязитова Л.Т., Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Куликов С.Н., Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш., Зиатдинов В.Б.**
Результаты исследования микробиоты верхних дыхательных путей и ротоглотки у медицинских работников, серопозитивных и серонегативных к SARS-COV-2…….. 348
7.8. **Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Лисовская С.А.**
Особенности микробиоты кожи у детей при атопическом дерматите…… 352
7.9. **Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И.**
Особенности грибковой микробиоты кожи волосистой части головы у пациентов с себорейным дерматитом……... 355

РАЗДЕЛ 8. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. СОВРЕМЕННЫЕ ВАКЦИННЫЕ СТРАТЕГИИ

8.1. **Андреев Ю.Ю., Топтыгина А.П.**
Особенности поствакцинального иммунитета к вирусам кори и краснухи у взрослых……. 358
8.2. **Басина В.В., Дземова А.А., Арсентьева Н.А.**
Иммунологические особенности пациентов с хроническим гепатитом С с различным коморбидным фоном…….. 360
8.3. **Басов А.А., Кашковская Н.В., Зекореева А.Х., Цвиркун О.В.**
Состояние специфического иммунитета к дифтерии, столбняку и коклюшу у беременных женщин…….. 363
8.4. **Бебенина Л.А., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е., Гаер С.И., Каравянская Т.Н.**
Серопозитивность к *Echinococcusgranulosus* населения Хабаровского края, проживающего в различных климатических зонах……... 365
8.5. **Воробьева С.А., Дуракова О.С., Гаева А.В., Громова О.В., Волох О.А.**
Перспективы использования методов *in vitro* для контроля специфической активности холерной бивалентной химической вакцины……. 369
8.6. **Воронина Е.В., Светлова М.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Талаев В.Ю.**
Влияние степени зрелости Т-хелперов на результаты их взаимодействия с В-лимфоцитами…….……. 371
8.7. **Корытов К.М., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д., Киселева Н.О., Войткова В.В., Николаев В.Б., Половинкина В.С., Салчак Л.К., Щучинов Л.В., Балахонов С.В.**
Оценка показателей выраженности специфического иммунитета людей, вакцинированных от чумы, на территории природных очагов чумы…….. 374
8.8. **Любимова Н.Е., Семёнов А.В.**
Частота протективных к ВИЧ-1 аллелей CCR5DELTA32 в Северо-Западном регионе……. 377
8.9. **Мартыненко И.Г., Головина Л.И., Юнусова Р.Ю. Скирда Т.А., Свистунова Т.С., Мельников В.Г., Комбарова С.Ю.**
Иммунологическая структура населения к менингококку серогруппы А в г. Москве в период 2006–2020 годы…….. 381
8.10. **Морова О.В., Голубкова А.А.**
Необходимость и целесообразность проведения boost-иммунизации против коклюша детей в 6 лет……... 385
8.11. **Мохонова Е.В., Новиков Д.В., Лапин А.В., Мелентьев Д.В., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Неумоина М.В., Трошина Т.А., Шутова И.В., Новиков В.В.**
Уровень фактора некроза опухоли-альфа в крови больных хроническим гастритом, положительных по *Helicobacter pylori*……... 386

8.12. **Светлова М.В., Воронина Е.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Талаев В.Ю.**
Субпопуляционный состав CCR6+ Т-хелперов крови в норме и при патологиях желудочно-кишечного тракта…….. 390
8.13. **Чеканова Т.А., Неталиева С.Ж., Бабаева М.А.**
Специфические иммуноглобулины класса А к *Rickettsia conorii* в диагностике астраханской пятнистой лихорадки……... 393

РАЗДЕЛ 9. НОВЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

9.1. **Абзаева Н.В., Гостищева С.Е., Костроминов А.В., Иванова Г.Ф., Фисун А.А., Ковалев Д.А., Кузнецова И.В.**
Перспективы совершенствования методики определения количества живых микробных клеток в препарате вакцины чумной живой…….. 396
9.2. **Гаврилова Ю.К., Генералов С.В., Абрамова Е.Г., Лобовикова О.А.**
Разработка стандартного образца предприятия для определения специфической активности гетерологичного антирабического иммуноглобулина на культуре клеток…… 398
9.3. **Гридина Т.М., Старцева О.Л., Богданова Ю.В., Степанищева А.С., Абзаева Н.В.**
Верификация метода «Определение pH» в готовом продукте вакцина чумная живая……... 400
9.4. **Евченко А.Ю., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Курчева С.А., Курноскина М.М., Жарникова Т.В.**
Биотехнологические разработки латексных диагностикумов для выявления туляремийных и бруцеллезных антител……. 402
9.5. **Зинина О.С., Гумаюнова К.С., Макаров Н.О., Коровкина Г.И., Рогожин В.В., Овчинникова М.В.**
Некоторые аспекты применения тангенциальной ультрафильтрации в рамках разработки методических приемов получения стабильно высоких концентраций фагового потомства в производстве диагностических бактериофагов…… 404
9.6. **Костроминов А.В., Абзаева Н.В., Гостищева С.Е., Иванова Г.Ф., Фисун А.А.**
Реконструкция аппарата для выращивания вакцинного штамма чумного микроба *Y. pestis EV*……. 407
9.7. **Куклянова В.В., Кассиров И.С., Долгова А.С.**
Получение рекомбинантного белка L1 папилломавируса HPV16……... 410
9.8. **Курноскина М.М., Курчева С.А., Кошкидько А.Г., Жарникова И.В., Евченко А.Ю., Жданова Е.В., Русанова Д.В., Рязанова А.Г.**
Конструирование иммуноферментного конъюгата с протеином А *Staphylococcus aureus* для выявления специфических антител к возбудителю сибирской язвы и оптимизация условий постановки реакции……. 412
9.9. **Старцева О.Л., Богданова Ю.В., Гридина Т.М., Степанищева А.С., Кошкидько А.Г.**
Анализ рисков при производстве и использовании медицинского изделия для диагностики *in vitro* «Набор реагентов диагностикум эритроцитарный туляремийный лиофилизированный»……. 415
9.10. **Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Феськова А.С., Овчинникова М.В., Кириллова Т.Ю., Демченко В.А., Зайцева Л.В., Миронова Н.П., Галетова С.С., Никифоров А.К.**
Совершенствование контроля качества сыворотки диагностической холерной не О1 группы О139……... 417

РАЗДЕЛ 1. РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В НАУКЕ

УДК 616.9:614.4.002

ЛИЧНОСТЬ В НАУКЕ: ИРИНА НИКОЛАЕВНА БЛОХИНА

Григорьева Г.И., Королева В.В., Флехнер Т.В.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора
Нижний Новгород, Россия

И. Н. Блохина, 1978 год

Аннотация. В статье рассмотрены особенности личности И. Н. Блохиной, определившие ее роль в советской и российской науке как видного ученого. И. Н. Блохина является основоположником основных перспективных направлений в микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, опередивших свое время.

PERSONALITY IN SCIENCE: I. N. BLOKHINA. (ON THE CENTENARY OF THE BIRTH)

Grigorieva G. I., Koroleva V. V., Flekhner T. V.
FBIS «Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The article deals with the personality traits of I.N. Blokhina, which defined her role in Soviet and Russian science as a prominent scientist. I.N. Blokhina is the founder of the main and promising directions in microbiology, epidemiology and immunology some steps ahead of their time.

Одной из областей человеческой деятельности, специфика творческого труда которой имеет ярко выраженный *личностный характер*, является наука. Путь истинного научного познания, научных открытий – это, несомненно, продукт творческой деятельности отдельных личностей или коллективов, во главе которых стоят такие личности, способные к критическому, конструктивному анализу фактов, к выработке и систематизации объективных знаний и уникальные по таким человеческим качествам как трудолюбие,

целеустремленность, увлеченность своим делом и способность увлекать других, окружая себя преданными единомышленниками.

Личность, по определению, – это индивид, освоивший определённый социальный и культурный опыт и выработавший в себе определённые социальные и культурные качества, позволяющие ему выступать в роли деятельного и ответственного субъекта. Понятие учёного же имеет большой ряд важных отличительных признаков. Учёный – это человек, обладающий специальной профессиональной подготовкой и владеющий специальными навыками и приёмами исследовательской деятельности (теоретической или эмпирической). Имеющиеся знания и свои познавательные способности учёный использует для дальнейшего расширения сферы научного познания, ориентируясь на получение объективного и достоверного знания.

Главной чертой истинного исследователя является поглощённость проблемами науки, которая обусловливает повседневный огромный труд, постоянную работу мысли над разрешением проблем, что способствует интенсивному развитию творческих способностей, совершенствованию методологии научной работы. Огромное трудолюбие, стимулируемое увлечённой разработкой научных проблем, свойственно всем истинным учёным. Об огромном значении трудолюбия в науке высказывались многие выдающиеся учёные. Так, К. Гаус, автор крупных работ по теоретической астрономии, геодезии, физике, математике и земному магнетизму, утверждал, что в основе его успехов лежит прилежание. Т. Эдисон, известный своими открытиями и изобретениями в области электрохимии, горного дела, кинотехники и электротехники говорил, что талант – это 1% природного дарования и 99% тяжёлого труда.

Социологические исследования, проведённые в 70-х годах XX века, подтвердили, что науку продвигают лишь около 20% активных творческих работников. Профессиональная мобильность учёного – главная особенность научного творчества. Под этим качеством понимается возникновение у творческого работника новых научных интересов, изменение тематики и направленности исследований.

На повышение профессиональной мобильности и творческой активности учёного большое влияние оказывает преподавательская деятельность. В процессе её осуществления происходит смена деятельности, на что указывал академик П. Л. Капица: «Хороший учёный, когда преподаёт, учится сам. Во-первых, он проверяет свои знания, потому что, только ясно объяснив другому человеку, можешь быть уверен, что сам понимаешь вопрос. Во-вторых, когда ищешь форму ясного описания того или иного вопроса, часто приходят новые идеи. В-третьих, те часто неясные вопросы, которые задают студенты после лекций, исключительно стимулируют мысль и заставляют с совершенно новой точки зрения взглянуть на те явления, к которым подходим всегда стандартно, и это тоже помогает творчески мыслить [1]. Многие крупные достижения учёных связаны с их преподавательской деятельностью. Так, Д. И. Менделеев открыл периодическую систему химических элементов, отыскивая лучший способ описания свойств элементов для лучшего запоминания студентам, а Н. И. Лобачевский пришел к неевклидовой геометрии, пытаясь наиболее доходчиво объяснить ученикам постулат о непересекаемости параллельных.

Все перечисленные выше отличительные свойства и качества, определяющие личность учёного, присущи Ирине Николаевне Блохиной – действительному члену Российской академии медицинских наук РФ и СССР, доктору медицинских наук, профессору, лауреату Государственной премии СССР, Почётному гражданину города Нижнего Новгорода.

Ирина Николаевна на протяжении 44-х лет возглавляла Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии, став директором в 33 года, и теперь институт с 24 августа 1999 года с гордостью носит её имя. Под руководством Ирины Николаевны институт вырос в крупный научно-производственный и лечебный комплекс, учреждение федерального уровня с высоким авторитетом в нашей стране и за её пределами.

Жизненный путь будущего учёного определяется во многом внешними факторами – это среда и окружение, влияющие на формирование личности, её творческих способностей и выбор научной карьеры. Решающее значение в этом, в первую очередь, имеет семья. Объективные условия жизни семьи формируют определённые социально-психологические феномены – установки, ожидания, предпочтения и ценности, которые отражаются на психологическом облике и профессиональной ориентации ребенка, выросшего в этом

окружении. Поэтому огромную важность для развития личности имеют социально-психологические характеристики родителей, особенности сложившихся детско-родительских отношений и стиля воспитания, принятых в семье.

Отец И. Н. Блохиной – Николай Иванович Блохин – выпускник Московского государственного университета, начинал как земский врач, – «… *был интеллигентным, заботливым и чутким, что как нельзя более соответствовало облику земского врача. Врач не жалел своего времени, чтобы помочь людям, в дождь и метель спешил в дальние села к пациентам…»* [2]. И. Н. Блохина вспоминала: «Я родилась и выросла в семье врача, влюблённого в свою профессию. Одно из ярких воспоминаний моей юности – крупная фигура отца в белом халате в коридоре родильного дома, неподалеку от входа в комнату новорожденных. С широкой, доброй, немного лукавой улыбкой он говорит мне – студентке первого курса медицинского института: *«Ты только послушай, какая музыка!». По коридору звонко и требовательно разносится многоголосое «уа-а-а». А за окном весна, талый снег, яркое солнце, радостное щебетанье птиц...»* [3].

В семье Ирины Блохиной царила атмосфера доброжелательности, взаимопонимания и взаимоподдержки. Все члены семьи относились друг к другу с большой любовью, уважением и пониманием. В семье уделяли большое внимание воспитанию и образованию детей (их было 4, младшим ребёнком была Ирина), детей обучали музыке и иностранным языкам, дети прекрасно рисовали и писали стихи. Сестры Ирины Николаевны Вера и Татьяна получили высшее гуманитарное образование, а Николай и Ирина пошли по стопам отца: выбрали медицину и достигли в этой области значительных успехов. Николай Николаевич Блохин – выдающийся советский хирург-онколог, ученый, организатор медицинской науки, действительный член Академии наук СССР (1979; РАН с 1991), действительный член (1960) и президент (1960–1968 и 1977–1987) Академии медицинских наук СССР (РАМН с 1991), Герой Социалистического Труда (1972), лауреат Государственной премии СССР (1982), депутат Верховного Совета СССР восьми созывов. «По существу Н. Н. Блохин составил целую эпоху в развитии отечественной онкологии и медицинской науки» [4].

Своё профессиональное медицинское образование Ирина Блохина начала в 1938 году, поступив, после окончания с золотым аттестатом школы, на лечебно-профилактический факультет Горьковского медицинского института.

Обычный ход студенческой жизни был нарушен 22 июня 1941 года. Началась Великая Отечественная война. Активная жизненная позиция 20-летней студентки привела И. Н. Блохину в хирургическое отделение Областной больницы имени Семашко, где она работала хирургической сестрой. После досрочного выпуска из ГМИ в 1942 году Ирина Николаевна была переведена в Горьковскую областную станцию переливания крови, где в должности исполняющего обязанности врача-хирурга, отвечающего за непосредственное взятие крови у доноров в операционных с сохранением её стерильности, она работала до сентября 1944 года. Пропускная способность доходила до 300–400 человек в день. Ирина Николаевна и сама была активным донором. Работали, сколько требовалось, невзирая на время, с частыми ночными дежурствами и, при необходимости, переходили на казарменное положение. Более 113 тысяч литров крови было заготовлено за годы войны. За всё время войны не было ни одного ЧП, связанного с качеством консервированной крови. Ирине Николаевне Блохиной неоднократно объявлялись благодарности за добросовестную работу.

После войны Ирина Николаевна прошла дополнительный курс обучения в Горьковском медицинском институте и с сентября 1946 года начала работать младшим научным сотрудником эпидемиологического отдела Горьковского научно-исследовательского института вакцин и сывороток, определившись окончательно с выбором своей специализации.

«Микробиология – на редкость увлекательная наука. Ну, просто дух захватывает от того, что узнаешь! Я и потом, долгие годы, когда уже работала в институте, каждый день сгорала от любопытства и нетерпения: прибегала в лабораторию ни свет, ни заря посмотреть, что же вышло из моего опыта. Так вот, не было в микробиологии ничего такого, что бы меня ни увлекало. А Клавдия Ивановна Сучкова, одна из моих учителей, умеряла мой пыл. Она примерно так говорила: узоры инея на стекле тоже интересно изучать, но кому от этого польза? Она учила главные свои силы собрать на таком деле, у

которого есть практическая ценность, которое если не сегодня, то завтра поможет людям, будет им служить. А наука, – наука дала мне огромное счастье. Результат появляется не сразу, приходится ждать, иногда – несколько часов, иногда – годы. Ожидание – что же там, в конце опыта? Тот миг, когда тайна еще существует, но вот-вот откроется – это самое прекрасное, этому стоит посвятить жизнь!» [5].

Ирина Николаевна писала: *«Мне кажется, что путь в науку – да и вообще к любому делу – лежит не только через горы учебников. Наверное, будь другим мое окружение, те люди, среди которых я выросла, другой была бы и я сама, иначе сложилась бы моя жизнь. С самого начала меня окружали люди увлеченные, не прощающие себе слабости воли. Чтобы достигнуть чего-нибудь в любом деле, нужно забыть, что есть "не могу»" нельзя пасовать перед тем, что не получается, нельзя походить вокруг дела и забросить его. Эти истины, мне кажется, не нужно доказывать. Их просто надо однажды усвоить: нельзя, и все тут. Так нас учили в школе.*

Сейчас, взрослым умом, я понимаю, что нас, конечно же, воспитывали. Но мы сами этого как-то не замечали, казалось, что нам предоставлена полная свобода. Вокруг были мудрые люди, они не вольницу нам подарили, а самостоятельность. А позднее, когда я стала на кафедре мединститута заниматься микробиологией, опять рядом были люди, которые помогли мне определиться не только как исследователю, но прежде всего как человеку» [6].

Первыми учителями И. Н. Блохиной в микробиологии были профессор Фридрих Товиевич Гринбаум, который с 1932 года работал заместителем директора по науке Горьковского НИИЭМ и одновременно заведовал кафедрой микробиологии в Горьковском мединституте, и непосредственный руководитель – зав. эпидотделом, кандидат медицинских наук Клавдия Ивановна Сучкова. В этой лаборатории И. Н. Блохина делала свои первые шаги, начиная с должности младшего научного сотрудника. О своих первых учителях она отзывалась всегда с исключительной добротой и благодарностью.

В 1952 году молодой ученый И. Н. Блохина успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Изменчивость бактерий брюшного тифа в воде», научным руководителем которой был доктор медицинских наук, профессор Ф. Т. Гринбаум. Диссертация определила дальнейшую судьбу Ирины Николаевны как ученого и одно из направлений последующей научно-практической деятельности института, в частности, глубоких исследований, связанных с причинами изменчивости бактерий, изменениями их свойств, разработкой их классификации и идентификации, освоения и использования научных достижений в области физиологи и биохимии бактерий. Так, по инициативе Блохиной в 1953 году была создана лаборатория физиологии и биохимии бактерий. К работе в лаборатории наряду с медиками – микробиологами и биохимиками были привлечены классические биохимики и биофизики с университетским образованием.

С 1953 года, после защиты кандидатской диссертации, И. Н. Блохина стала руководителем созданной ею лаборатории физиологии и биохимии микроорганизмов. Направление исследований, основоположником которого был научный руководитель института (с 1931 по 1955 годы), доктор медицинских наук, профессор Ф. Т. Гринбаум, по классификации и идентификации микроорганизмов развивалось Ириной Николаевной на новом уровне. Для этого к работе в лаборатории были привлечены как специалисты, получившие университетское образование по специальности «биохимия», так и медики – биохимики и микробиологи.

Организаторские способности, умение доводить дело до конечного результата и неординарность научного мышления, проявленные молодым руководителем, были приоритетными при её назначении на должность директора института в 1955 году.

Став директором института, Ирина Николаевна главной целью углублённых всесторонних научных исследований всегда ставила сохранение здоровья человека. На реализацию этой цели, на основе изучения естественных факторов защиты организма, была направлена разработка комплексного подхода к сравнительно-физиологическому изучению микроорганизмов с использованием методов численной таксономии для анализа ДНК бактерий, который был применён при выполнении исследований, обобщённых в 1966 году в докторской диссертации на тему: «Некоторые особенности брожения и дыхания бактерий как дифференциальные и производственные тесты».

Спектр научных интересов и разрабатываемой ею научной тематики чрезвычайно широк. И. Н. Блохину отличал особый стиль стратегического мышления, проявлявшийся в способности обнаруживать актуальные проблемы задолго до их всеобщего признания научным сообществом. Умение видеть перспективу, огромная научная эрудиция Ирины Николаевны были направлены на разработку актуальной тематики научных исследований института. Многое, что изучалось, создавалось, применялось в институте под её руководством, происходило впервые. В этот период, в творческом сотрудничестве с выдающимся советским биохимиком академиком А. Н. Белозерским, была создана лаборатория геносистематики бактерий, единственная в нашей стране, по праву ставшая «визитной карточкой» института. Под руководством И. Н. Блохиной были получены первые данные о значении нуклеотидного состава ДНК в систематике бактерий. В дальнейшем, в 1980 г., на базе лаборатории геносистематики ГНИИЭМ был организован Всесоюзный таксономический центр, который оказывал безвозмездную научно-практическую помощь десяткам учреждений по вопросам классификации различных групп бактерий и идентификации атипичных форм на основе критериев геномного родства.

Не осталась без внимания Ирины Николаевны и такая актуальная проблема, как внутрибольничные инфекции (ВБИ). Под руководством И. Н. Блохиной в период резкого подъема заболеваемости ВБИ в 70-х годах институт включился в работу по борьбе с септическими (в том числе стафилококковыми) заболеваниями в родильных домах. Система комплексных мероприятий по эпидемиологическому надзору за стафилококковыми инфекциями, включающая применение разработанных в институте новых высокоэффективных препаратов – «Антистафилококковый гамма-глобулин» и «Иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения», также стала первой в стране. Успешное государственное испытание системы позволило дать разработанным препаратам широкую дорогу и признание. В 1984 году за эту работу группе исполнителей во главе с И. Н. Блохиной была присуждена Государственная премия СССР.

Ирина Николаевна Блохина расширяла и деятельность производственного отдела института, которую перевела на качественно новый уровень. Конструктивное решение директора по созданию уникального научно-производственно-клинического комплекса, включающего институт, предприятие по производству биопрепаратов и клинику, позволило освоить выпуск эффективных препаратов лечебного питания, стабилизирующие кишечную микрофлору. Созданные в ГНИИЭМ лактобактерин, колибактерин бифидумбактерин, Эколакт, лечебные бактериофаги и другие препараты, нашли широкое практическое применение.

В периоды сложных эпидемиологических ситуаций в стране институт под руководством И. Н. Блохиной оперативно мобилизовался для активного участия в их ликвидации. Так, в 1970–1972 гг. сотрудники института участвовали в предотвращении опасности развития эпидемии холеры в СССР, проведении противоэпидемических мероприятий при разрушительном землетрясении в Армении, крупных взрывах в Арзамасе и Уфе (1988–1989).

Большой вклад внесла И. Н. Блохина в изучение новых опасных инфекций, в частности, ВИЧ-инфекции. Так, благодаря научной прозорливости и организаторскому таланту И. Н. Блохиной в период возникновения новой угрозы – ВИЧ-инфекции – на базе института в 1989 году был создан «Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД», оказывающий консультативно-методическую и практическую помощь по вопросам эпидемиологии, лабораторной диагностики, лечения и профилактики ВИЧ/СПИДа специалистам не только Приволжского федерального округа, но и других территорий РФ.

Для Ирины Николаевны, ученого с мировым именем, главной целью всех научных разработок всегда было здоровье человека. Не случайно она возглавила Нижегородское отделение фонда «Здоровье человека», создание которого было утверждено на Первой всероссийской ассамблее «Здоровье населения России», прошедшей 15–28 мая 1991 года в Нижнем Новгороде. Одним из приоритетных направлений этой федеральной научно-технической государственной программы и программы региона стала охрана материнства и детства. В результате последующей реализации Нижегородской региональной программы «Здоровье человека, удалось добиться определенных положительных результатов по

направлениям охраны здоровья новорожденных и матерей, заботы о здоровье престарелых и инвалидах, экологии, лечебного питания и др.

Научная интуиция И. Н. Блохиной, неиссякаемая творческая энергия, умение сплотить вокруг себя единомышленников способствовали формированию кадрового потенциала, школы подготовки научных, лечебных и производственных кадров института. Более 40 кандидатских и 5 докторских диссертаций выполнено под непосредственным руководством И. Н. Блохиной, для многих диссертантов Ирина Николаевна непосредственно являлась научным руководителем и консультантом, а институт – базой для исследований. Для целенаправленной подготовки специалистов по молекулярной биологии в 1976 г. в Горьковском университете по инициативе И. Н. Блохиной была создана одна из первых в стране кафедра молекулярной биологии. Вместе с лабораториями научно-производственного комплекса ННИИЭМ кафедра являлась частью учебно-научно-производственного объединения, обеспечивая квалификационную подготовку молодых специалистов, пополняющих кадры института. За годы, в которые И. Н. Блохина руководила кафедрой, было подготовлено более 200 выпускников, обученных самым передовым методам исследований.

Мудрый руководитель И. Н. Блохина, задолго до введения обязательной первичной специализации начинающих врачей, ввела такую «первичку» в институте: каждый новый сотрудник, с которым она лично вела предварительную беседу, стажировался в научных лабораториях и производственных подразделениях института и других научных организациях страны.

«*Директор никогда не работает один* – говорила Ирина Николаевна – *и мне всегда приятно опираться на помощь и поддержку хорошего дружного коллектива. Я могла бы долго перечислять своих учеников и своих коллег, в ком нашла понимание и опору… в науке остаются наиболее преданные ей люди».*

В 1979 году Ирина Николаевна была избрана действительным членом академии медицинских наук СССР. Принимая поздравления с этим событием, она ответила: *«...своими успехами я обязана коллективу нашего института, многим медикам области. Основное направление нашей научной работы – это изучение физиологии микроорганизмов, их взаимодействия с человеческим организмом. Мы стараемся вскрыть естественные механизмы защиты от инфекционных заболеваний, понять и попытаться воспроизвести те защитные факторы, которыми природа наградила человека. На этой основе разработано большинство наших препаратов…. Не вторгаться в человеческий организм, особенно в организм ребенка, с чем-то глубоко ему чуждым, а лишь усилить, восстановить его природные защитные силы – вот один из основных принципов нашей научной работы... Достижения фундаментальной науки мы стремимся доводить до конкретного применения на практике. Вот, например, изучение структуры нуклеиновых кислот методом геносистематики привело к тому, что институт стал центром, который оказывает помощь при классификации и идентификации микроорганизмов в неясных для микробиологов случаях»* [7].

Широта научного кругозора И. Н. Блохиной, её глубокая и всесторонняя эрудиция, стратегическое мышление позволяли ей видеть и решать наиболее актуальные проблемы микробиологии, эпидемиологии, иммунологии, использовать комплексный научно-практический подход при выполнении актуальных задач, стоящих перед практической службой санэпиднадзора и здравоохранения. Основным направлением научной деятельности института всегда являлось научное обеспечение совершенствования системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями в целях сохранения здоровья человека.

Результаты научной деятельности Ирины Николаевны Блохиной (6 монографий, более 180 статей в области микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, производства лечебных и профилактических иммунобиологических препаратов, методов управляемого культивирования микроорганизмов на основе построения математических моделей и т.д.) характеризуют ее как подлинного учёного, который «осознаёт своё участие и ответственность за всё, что с ним происходит (и не только с ним, но и с наукой в целом), и пытается активно способствовать или противодействовать внешним обстоятельствам,

планировать и ставить цели жизни, изменять ради их достижения окружение и себя самого» [8].

Подвижник науки И. Н. Блохина всегда успешно сочетала большую научную, организационную и общественную деятельность. Она избиралась депутатом Верховного Совета СССР IX, X, XI созывов, где была председателем постоянной комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению. С 1968 по 1991 гг. Ирина Николаевна – член Комитета советских женщин, председатель Нижегородского городского женсовета.

А вот комментарии к фоторепортажу «Медицинской газеты» от 14 ноября 1986 года из рабочего кабинета директора института «День депутата: масштабы будней»:

«Это рабочее утро у академика АМН СССР Ирины Николаевны Блохиной началось на строительной площадке. Для депутата Верховного Совета СССР, директора Горьковского НИИ эпидемиологии и микробиологии заботы строительные – среди самых важных. Расширяется база института, оснащаются лаборатории, но особенно много новостроек по наказам избирателей – жителей Нижегородского, Советского, Приокского районов. Молодые матери знают, сколько сил и настойчивости понадобилось Ирине Николаевне, чтобы открылись лучшая в городе детская поликлиника с бассейном, молочная кухня. Доля ее стараний вложена и в строительство автоматической телефонной станции, новых школ и детских садов, жилых домов в микрорайоне Верхние Печоры. Так что со строителями депутат Блохина может разговаривать вполне профессионально и убедительно.

Дорога каждая минута рабочего дня, но Ирина Николаевна словно и не спешит, доброжелательно, не торопя выслушивает собеседника, отвечает на телефонные звонки. Обратился по телефону больной, которому тут же было назначено время консультации. Рабочий день Ирины Николаевны расписан по минутам. Провела Ученый совет, потом побывала в одном из подразделений института – необходимо обсудить освоение новых технологий. И если она отлучается по депутатским делам, то уверена: сбоя в работе не будет, всегда можно положиться на коллег. В университете Блохина на общественных началах руководит кафедрой молекулярной биологии, оплату за лекции более десяти лет перечисляет в Фонд мира. Каждая встреча с молодежью – радость для нее не только как для педагога».

Академик И. Н. Блохина состояла членом редколлегии «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», членом правления Всесоюзного (ныне Российского) общества эпидемиологов и микробиологов им. И. М. Мечникова, ответственным редактором межвузовских сборников по биохимии и биофизике микроорганизмов.

За большие заслуги в области охраны здоровья населения и развития медицинской науки и подготовки научных кадров И. Н. Блохина награждена орденами Ленина, Октябрьской Революции, Трудового Красного Знамени, Орденом Почета и рядом медалей. За личный вклад в здравоохранение города Нижнего Новгорода Ирина Николаевна Блохина удостоена звания «Почетный гражданин города Нижний Новгород». Её имя носит улица, на которой она жила, и Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, который она возглавляла в течение почти полувека.

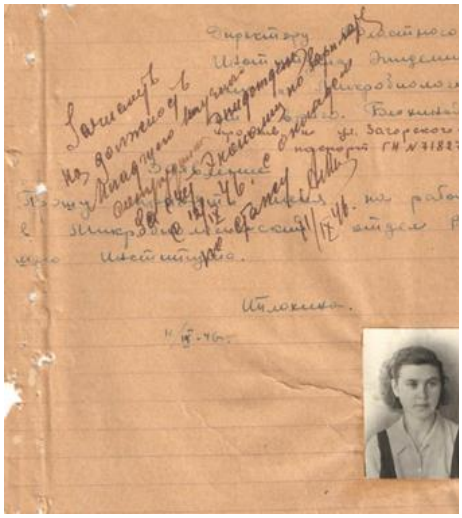
Время стремительно движется вперёд, подводя итоги каждой человеческой жизни. Юбилейные даты заставляют нас переосмысливать прожитое и сделанное, а также с благодарностью вспоминать людей, которых уже нет с нами, но они навечно остаются в памяти…

Ирина Николаевна Блохина оставила нам, коллегам, ученикам, потомкам, продолжателям ее научных направлений, бесценное наследие своих мыслей, идей, начинаний. Подлинный подвижник науки Ирина Николаевна Блохина навсегда осталась в сердцах своих учеников примером беззаветного служения Родине и людям, идеалом Личности в Науке.

«…И продолжая жизнь мою,
Продолжите мой труд,
Как будто я еще в строю,
И дни мои живут.
В труде – и счастья полнота
И о бессмертии мечта»

Эти строчки из стихотворения «Завещание», написанные рукой замечательного человека – доктора медицинских наук, профессора, академика РАМН РФ и СССР Ирины Николаевны Блохиной, стали, по сути, пророческим напутствием Ученого, Учителя, Человека будущим поколениям.

Литература:
1.Капица П.Л. Эксперимент, теория, практика. М.: Наука, 1981. С. 261.
2.Угодчиков А.Г. Во благо Отечества. Три поколения российского семейства. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2004. С. 44.
3. m.polit.ru. Мемория. Ирина Блохина. 21 апреля 2018. Аналитический портал ПОЛИТ.РУ.
4.Академик Николай Николаевич Блохин (к 90-летию со дня рождения) // Сибирский онкологический журнал. Томск – НИИ онкологии СО РАМИ – 2002, № 2, С. 61–63.
5. m.polit.ru. Мемория. Ирина Блохина. 21 апреля 2018. Аналитический портал ПОЛИТ.РУ.
6. Газета «Ленинская смена», Апрель, 23 – 1981 г.
7. Газета «Горьковская правда», 1980, апрель.
8. Мошкова Г.Ю. Биографический метод и проблема психологии личности ученого // Вопросы психологии. 1994. № 2. С. 131–142.



1946 г. 1950–1952 гг.

1955 год. ИРИНА БЛОХИНА – МОЛОДОЙ УЧЕНЫЙ, КАНДИДАТ МЕДИЦИНСКИХ НАУК, НАЗНАЧЕНА ДИРЕКТОРОМ ГОРЬКОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ВАКЦИН И СЫВОРОТОК.

ПРИКАЗ

по Министерству здравоохранения СССР

№ 173-л „26 января 1955 г.

БЛОХИНУ Ирину Николаевну освободить от обязанностей заведующего биохимической лабораторией Горьковского научно-исследовательского института вакцин и сывороток Министерства здравоохранения СССР и назначить на должность директора того же института с окладом установленным по должности.

Заместитель Министра здравоохранения СССР /ХИЛЕВ/

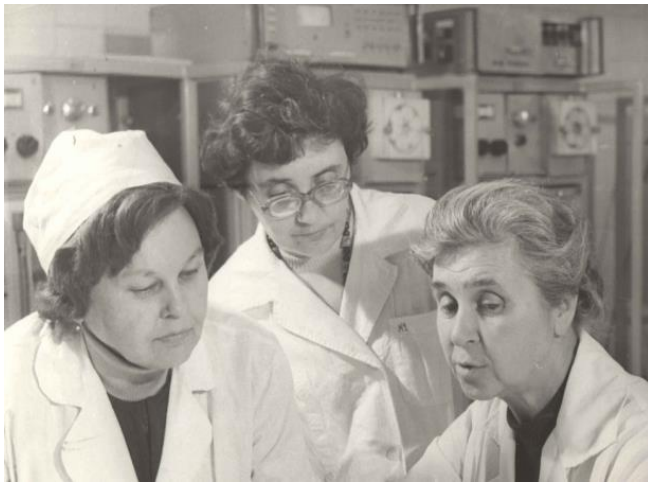
1955 г.

1961 г.

1978 г.

1979 г.

1981 г.



Лавровская В.М., Савкина М.А., Блохина И.Н.

Молодовская Э.В., Дегтева Г.К., Блохина И.Н.

Блохина И.Н., Захарьевская Н.С.

В цехе гамма-глобулинов с начальником цеха Чадаевым В.А.

Визит советских парламентариев в Индию, 1981 год

Дегтева Г.К., Леванова Г.Ф., Блохина И.Н.

Встреча с выпускниками биофака ННГУ

УДК 616.9:614.4.002

СЛУЖЕНИЕ ОТЕЧЕСТВУ – СЛУЖЕНИЕ ЛЮДЯМ. К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ЕВГЕНИЯ ИГОРЕВИЧА ЕФИМОВА

Зайцева Н.Н., Григорьева Г.И.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Представлена информация о жизненном пути Заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, возглавлявшего ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора более 20 лет. Жизненный путь Е. И. Ефимова – яркий пример становления личности в науке – от военного врача до известного ученого в области эпидемиологии, руководителя крупного научно-исследовательского учреждения, успешно выполняющего ответственную, благородную миссию по защите людей от инфекционных заболеваний.

SERVICE TO THE FATHERLAND – SERVICE TO PEOPLE. FOR THE ANNIVERSARY OF YEVGENY IGOREVICH EFIMOV

Zaitseva N.N., Grigorieva G.I.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Information about the life path of the Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the FBIS Academician I.N. Blokhina NNSRIEM of Rospotrebnadzor for more than 20 years is presented. The life path of E. I. Efimova is a vivid example of the formation of a person in science-from a military doctor to a well-known scientist in the field of epidemiology, the head of a large research institution that successfully performs a responsible, noble mission to protect people from infectious diseases.

«*Кто, служа великим целям века,*
Жизнь свою всецело отдает
На борьбу за брата человека,
Только тот себя переживет...»
Н.А. Некрасов

В настоящее время, особенно в сложившихся условиях новых угроз, таких как пандемия коронавирусной инфекции, для нашей страны приоритетной задачей является сохранение здоровья нации, снижение уровня смертности, увеличение продолжительности жизни людей. Важная и неоспоримая роль в деятельности по сохранению и укреплению здоровья, в том числе в области противоэпидемической защиты населения от инфекционных заболеваний, принадлежит Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной является научно-исследовательским институтом эпидемиологического профиля Роспотребнадзора.

Институт в 2019 г. отметил 100-летний юбилей, из которых 44 года (1953–1999 гг.) директором учреждения являлась академик И. Н. Блохина. Во многом трудами Ирины

Николаевны институт, которому впоследствии было присвоено ее имя, сформировался как крупный многопрофильный научно-производственно-клинический комплекс, имевший высокий авторитет не только в регионе, но и во всей нашей стране и за ее рубежами. Однако, тяжелое постперестроечное время 90-х годов негативно отразилось и на деятельности института. Именно в этот сложный период, в октябре 1999 года, в директорский кабинет вошел новый руководитель. Назначение на этот пост приказом Министра здравоохранения РФ 48-летнего доктора медицинских наук Евгения Игоревича Ефимова, полковника медицинской службы. К этому времени Евгений Игоревич уже имел в медицинской среде высокий профессиональный статус, большой личный авторитет и признанный практический опыт организации и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий среди больших контингентов населения, в том числе в условиях боевых действий.

Уроженец г. Иваново Евгений Ефимов с юности определил свое предназначение. Окончив школу, стал студентом Ивановского государственного медицинского института, а после четвертого курса перевелся в г. Горький на военно-медицинский факультет Горьковского медицинского института (ГМИ). Выпускника 1974 г., получившего звание лейтенанта, направили служить на Балтийский флот (г. Лиепая) на должность начальника военно-медицинской службы корабля II ранга эскадренного миноносца «Смотрящий». Через три года Е. И. Ефимов был назначен начальником отделения особо опасных инфекций санитарно-эпидемиологического отряда военно-морской базы (1977–1982 гг.).

Поставив целью своей дальнейшей профессиональной карьеры научно-исследовательскую работу и педагогическую деятельность, Е. И. Ефимов в 1982 году поступил, а в 1985 году закончил адъюнктуру при кафедре общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. Ленинград), завершившуюся в 1985 году защитой кандидатской диссертации на тему «Эпидемиология и профилактика менингококковой инфекции у военнослужащих» и присвоением степени кандидата медицинских наук.

Дальнейшее прохождение службы на военно-медицинском факультете при Томском медицинском институте положило начало педагогической деятельности Евгения Игоревича.

Особая страница биографии кадрового военного врача Ефимова – участие в 1986 году в боевых действиях в Афганистане в составе ограниченного контингента советских войск. Огромным достижением военных медиков в этой войне было возвращение в строй практически 97% раненых и 98% больных.

В конце 1987 года Е. И. Ефимов вернулся на военно-медицинский факультет Горьковского медицинского института, а с 1993 по 1999 гг. возглавлял кафедру общей и военной эпидемиологии Военно-медицинского института Федеральной пограничной службы России.

Продолжая заниматься научными исследованиями в области эпидемиологии инфекционных болезней, в 1998 году успешно защитил докторскую диссертацию, на тему, весьма актуальную и в настоящее время: «Закономерности и механизмы развития эпидемического процесса менингококковой инфекции в войсках». Работа получила высокую оценку в профессиональном сообществе.

Научным консультантом диссертационной работы Е. И. Ефимова выступил выдающийся ученый-эпидемиолог академик РАМН, профессор В. Д. Беляков, разработавший теорию эпидемиологии XXI века и создавший парадигму современной эпидемиологии как диагностической и профилактической дисциплины, обозначивший свою позицию ученого: «Наука может и должна в будущем даровать людям здоровое счастливое существование».

Последующую, с 1999 года, научную и научно-организационную деятельность профессор Е. И. Ефимов посвятил Нижегородскому научно-исследовательскому институту эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной. Евгению Игоревичу удалось преодолеть все сложности начального периода руководства: сохранить основной коллектив высококвалифицированных кадров, продолжить развитие традиционных направлений института в области эпидемиологических исследований, совершенствования способов диагностики актуальных инфекций и разработки методов борьбы с ними; ориентировать институт на решение насущных для региона проблем инфекционной заболеваемости, что потребовало значительных усилий по внедрению новых технологий, особенно молекулярно-биологических и молекулярно-генетических и, в свою очередь, обусловило необходимость существенного укрепления и обновления материально-технической базы.

Приоритетами научной деятельности Е. И. Ефимова явились эпидемиология и профилактика аэрозольных антропонозов, донозологическая диагностика и коррекция вторичных иммунодефицитных состояний, организация эпидемиологического надзора, профилактических и противоэпидемических мероприятий при инфекционных заболеваниях в масштабе Приволжского федерального округа. Результаты исследований, проведенных коллективом, легли в основу совершенствования системы эпидемиологического надзора за актуальными инфекциями, разработки уникальных диагностических и лечебных препаратов.

И сегодня один из старейших НИИ эпидемиологического профиля страны – Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, более 20 лет руководимый доктором медицинских наук, профессором Евгением Игоревичем Ефимовым, – является крупным многопрофильным учреждением федерального значения, в составе которого функционируют 9 научно-исследовательских лабораторий эпидемиологического, микробиологического и иммунологического профиля, клиника инфекционных болезней, Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД. Как признание высокой профессиональной значимости института, на его базе в целях научного обеспечения деятельности санитарно-эпидемиологической службы и оказания практической помощи органам и организациям Роспотребнадзора и здравоохранения созданы и активно работают Референс-центр по мониторингу за возбудителями энтеровирусных инфекций, Региональный научно-методический центр по мониторингу за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней II–IV группы патогенности Приволжского федерального округа.

Огромной заслугой Евгения Игоревича явилось строительство нового, специализированного 7-ми этажного здания, полностью оснащенного самым современным лабораторным оборудованием, обеспечивающим развитие перспективных научных направлений мирового уровня.

Институт в своей деятельности, в первую очередь, ориентирован на научное обеспечение мероприятий по достижению эпидемиологического благополучия населения, научное прогнозирование и принятие эффективных мер по предупреждению и оперативному реагированию на биогенные угрозы бактериальной и вирусной этиологии путем внедрения

новых знаний, полученных в результате проведения исследований и разработок по актуальным для региона инфекциям: вирусные гепатиты, энтеровирусные заболевания, ВИЧ-инфекция, респираторные, урогенитальные, гнойно-воспалительные инфекции, а с 2020 года и COVID-19. В институте разработана и широко применяется серия пробиотических препаратов, направленных на нормализацию микробиоценоза человека, способствующих профилактике и лечению различных заболеваний. Начаты разработки новых форм вакцинных препаратов против новой коронавирусной инфекции.

Под непосредственным руководством профессора Е.И. Ефимова разработан уникальный геоинформационный проект – электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа, который в настоящее время широко внедряется в практическую работу организаций Роспотребнадзора и учреждений здравоохранения, ответственных за противоэпидемическую работу в Приволжском федеральном округе. С 2020 года в рамках плановой НИР ведутся разработки ГИС – электронный эпидемиологический атлас масштаба Российской Федерации.

Евгений Игоревич – автор более трехсот пятидесяти научных работ, четырех изобретений. В рамках научной школы профессора Е. И. Ефимова защищены 5 кандидатских и 3 докторские диссертации, в настоящее время выполняются еще 2 докторские и кандидатская диссертации. Большое внимание и поддержка со стороны Евгения Игоревича уделяется молодым ученым. «Перешагнув рубеж в 100 лет, с приходом молодых ученых наш институт обрел вторую молодость. В коллективе царит атмосфера творчества. Появились новые цели и поиск путей их достижения, хотя по-прежнему наше предназначение остается прежним – всесторонняя помощь практическому здравоохранению» – эти слова сказаны Е. И. Ефимовым на конференции, посвященной 100-летию института.

Многолетний плодотворный труд Евгения Игоревича отмечен государственными наградами: почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации», нагрудными знаками «Отличник здравоохранения» и «Почетный работник Роспотребнадзора», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2 степени, медалью «90 лет санитарно-эпидемиологической службы России», медалью «95 лет Госсанэпидслужбе России», Почетными грамотами Минздрава России и Минздравсоцразвития России, Губернатора Нижегородской области и Законодательного собрания Нижегородской области и др., а также медалями за безупречную военную службу и юбилейными медалями Министерства обороны СССР (РФ) и ФСБ России. Е. И. Ефимов является ветераном боевых действий в Республике Афганистан.

Профессор Е. И. Ефимов является Почетным членом Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, награжден медалью общества «За практический вклад в укрепление здоровья нации».

Директор ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, д.м.н., профессор Е.И. Ефимов; Руководитель Роспотребназора, д.м.н., профессор А.Ю. Попова; Руководитель Управления Роспотребнадзора по Нижегородской обл. Н.С. Кучеренко

Ценный багаж знаний, навыков, профессиональной компетенции, житейской мудрости, твердость характера военного человека, отдавшего 25 лет службе в Вооруженных силах страны, и отзывчивость, милосердие настоящего врача – вот то жизненное богатство, которое дает силы Заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору, полковнику медицинской службы в отставке Евгению Игоревичу Ефимову успешно выполнять свою ответственную, благородную миссию по защите людей от инфекционных заболеваний.

УДК 82–94

ВОСПОМИНАНИЯ О ВАНДЕ ВАЦЛАВОВНЕ ПОГОДИНОЙ

Колясникова Н.М.
ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», Москва, Россия

Аннотация. Статья посвящена крупнейшему ученому-вирусологу профессору Ванде Вацлавовне Погодиной (1930–2020), с именем которой связано становление отечественной медицинской вирусологии и формирование научных вирусологических школ.

MEMORIES OF WANDA VACLAVOVNA POGODINA

Kolyasnikova N.M.
Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The article is devoted to the major virologist Professor Vanda Pogodina (1930–2020), whose name is associated with the formation of Russian medical virology and the formation of scientific virological schools.

Ванда Вацлавовна Погодина – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, специалист по проблемам клещевого, японского энцефалитов и некоторых других вирусных энцефалитов, Лауреат Премии им. Д.И. Ивановского (1960) и имени М.П. Чумакова (2013). Автор около 250 научных работ, в том числе 4 монографий.

Ванда Вацлавовна Погодина, девичья фамилия Тишинская, родилась 29 марта 1930 г. в городе Гомель (Белоруссия), в семье военнослужащего. Отец Тишинский Вацлав Янович – командир дивизии, погиб в 1941 году.

В 1948 году Ванда Вацлавовна закончила с золотой медалью московскую среднюю школу №40. Ее отрочество и юность пришлись на военные и послевоенные годы. Училась Ванда Вацлавовна всегда прилежно и имела тягу к знаниям.

Во время учебы во Втором Московском Государственном медицинском институте посещала вольным слушателем курс общей и абдоминальной хирургии, который вел академик Бакулев Александр Николаевич, благодаря чему хорошо знала устройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что впоследствии сыграло роль в открытии Вандой Вацлавовной алиментарного пути заражения вирусом клещевого энцефалита (КЭ).

После окончания в 1954 году медицинского института (с отличием), Ванда Вацлавовна хотела посвятить себя сердечно-сосудистой хирургии, но в то время женщин к подобной работе не допускали. Ей предложили ординатуру в отделении челюстно-лицевой хирургии, но Ванда Вацлавовна отказалась.

В отдел клещевого энцефалита Института вирусологии имени Д.И. Ивановского под руководством Елизаветы Николаевны Левкович (основоположник отечественной медицинской вирусологии) Ванда Вацлавовна попала случайно. Она рассказывала «поджимали сроки с подачей документов в ординатуру и нужно было куда-то идти». На тот момент о вирусологии она почти ничего не знала. В медицинском институте, когда был короткий курс по данному предмету, Ванда Вацлавовна проболела. При первом посещении лаборатории, во время трудоустройства, Ванда Вацлавовна в коридоре столкнулась с молодой сотрудницей лаборатории. Она поинтересовалась опасно ли здесь работать, на что та, круто обернувшись на каблуках, вокруг своей оси ответила: «Очень!» – и пошла дальше. То ли жизнерадостность сотрудницы, то ли легкость в общении притягательно подействовали на Ванду Вацлавовну, но с этого момента она почувствовала себя в лаборатории как дома и навсегда связала свою жизнь с лабораторией КЭ.

Где-то через полгода после начала работы в отделе клещевого энцефалита, Ванду Вацлавовну, несмотря на то, что она занимала должность лаборанта-исследователя (т.к. на тот момент не было ставок научных сотрудников) командировали начальником экспедиции на Урал (Свердловская область) и Сибирь (Кемеровская область), где в 1950-х годах вспыхнула новая эпидемия «энцефалитной инфекции» неизвестной этиологии. Ванда Вацлавовна с помощниками объезжала на телеге запряженной лошадью сёла и деревни Урала и Сибири, от руки были переписаны сотни медицинских карт, поражало всех то, что случаи инфицирования были семейными. Вот когда сыграло решающую роль посещения Вандой Вацлавовной курса хирургии А.Н. Бакулева. Она отметила, что семьи, где происходило заражение, потребляли козье молоко, далее были взяты сыворотки от животных и обнаружены в них антитела к вирусу КЭ. На основе всех данных была разработана концепция алиментарного заражения вирусом КЭ (1955–1956 гг.), описаны семейно-групповые заболевания КЭ, вызванные алиментарным заражением, с развитием типичных для клещевого энцефалита парезов и параличей (Е.Н. Левкович, В.В. Погодина, С.С. Магазаник).

В 1958 году Ванда Вацлавовна с успехом защитила кандидатскую диссертацию на тему «Алиментарное заражение клещевым энцефалитом (эпидемиологические и экспериментальные обоснования)», а уже в 1966 году докторскую диссертацию «Вирусы антигенного комплекса клещевого энцефалита (биология, дифференциация, нейровирулентность и связанные с нею особенности патогенеза и иммунологии)».

В 1959 году совместно с профессором Е.Н. Левкович она была командирована в КНДР. Была задача организовать работу с клеточными культурами, а именно культивацией вируса

КЭ и прочитать курс лекций. Хочется отметить, что при прохождении таможни СССР у них был изъят весь рукописный материал, то есть весь рабочий материал (прописи сред, методики постановки эксперимента, лекции). Далее последовали посещения множества интернациональных зарубежных конгрессов и научных командировок в такие страны как, Швейцария, Англия, Венгрия, Чехословакия, Япония и другие.

В 1960-ые годы – Ванда Вацлавовна изучала патоморфологию и патогистологию КЭ, были выявлены штаммы вызывающие прогредиентное течение болезни, а также слабо- и апатогенные штаммы. В эти годы обозначилась задача крайней необходимости по созданию новой вакцины против КЭ, так как современная на тот период «мозговая» вакцина давала много неспецифических осложнений. Нескольким институтам была поручена работа по созданию культуральной вакцины, например, Институт вирусологии в Братиславе, Томский Институт. Е.Н. Левкович поручила решать эту задачу В.В. Погодиной. Ванда Вацлавовна вместе с лаборантом Людмилой Еремян дни и ночи проводили в лаборатории, чтобы исследовать кинетику инактивации вируса формальдегидом. Ни в одной лаборатории никто не мог добиться результатов. Ванда Вацлавовна решила применить принцип концентрации вируса. Л. Еремян предложила для достижения этой цели использовать метод с гидроокисью алюминия. Первоиспытателями авторской серии стали Е.Н. Левкович, В.В. Погодина, Л. Еремян. Заведующий отделением эпидемиологии Бароян Оганес Вагаршакович предложил испытать вакцину на учащихся политехнического университета (ПТУ) в Калининской области (ныне Тверская область). По результатам вакцинации от ста привитых собрали сыворотки и выявили высокий уровень антител против вируса КЭ.

Затем отдел клещевого энцефалита из Института вирусологии имени Д.И. Ивановского был переведен в Институт по изучению полиомиелита АМН СССР, после чего Институт переименовали в Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. В его производственном отделе Погодина В.В. совместно с сотрудником Гагариной А.В. наладили выпуск первых экспериментально-производственных серий вакцины. Испытывать в полевых условиях было поручено Львову Д.К. Погодина В.В. была членом экспедиционного отряда. Вакцина, как и ожидалось, показала себя эффективной. Львов Д.К. защитил докторскую диссертацию «Иммунопрофилактика клещевого энцефалита», а Е.Н. Левкович, В.В. Погодиной и Л.Г. Карпович была присуждена премия им. Д.И. Ивановского за цикл работ по клещевому энцефалиту и разработке культуральной вакцины против КЭ.

В 1967 году Ванда Вацлавовна была назначена руководителем лаборатории японского энцефалита в НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. А в 1970 году, в связи с уходом профессора Е.Н. Левкович на пенсию, были объединены две лаборатории – клещевого и японского энцефалитов, и она стала руководителем объединенной лаборатории. Название лаборатории периодически менялось, в последние годы называлась и сейчас называется «Лаборатория клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов». Указанной лабораторией Ванда Вацлавовна руководила в течение 48 лет до июля 2018 года. Затем работала в данной лаборатории главным научным сотрудником.

Под руководством Ванды Вацлавовны были подготовлены и защитили кандидатские диссертации шестнадцать специалистов. В последние годы В.В. Погодина активно работала по важнейшим фундаментальным и прикладным проблемам клещевого энцефалита: «Эволюция клещевого энцефалита на рубеже XX–XXI веков», «Повышение эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в отношении доминирующего сибирского субтипа возбудителя», «Анализ причин заболеваемости среди привитых, выяснение механизмов сохранения вируса в иммунном организме», «Разработка критериев специфической диагностики острого и хронического клещевого энцефалита у привитых».

Своим профессионализмом, высокой работоспособностью, принципиальностью и целеустремленностью в решении проблем научных исследований Ванда Вацлавовна заслужила большое уважение российских и зарубежных ученых. Она пользовалась большим уважением и любовью всех, кто с ней сотрудничал.

УДК 616.9:614.4.002

ЕЛИЗАВЕТА ИВАНОВНА МИРОЛЮБОВА (1879–1962): ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Королева В.В.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. История ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной в большой степени определяется судьбами людей, вложивших душу, труд и мысли в процесс его становления. Об одном человеке, вернее одной такой личности рассказывается в данной статье. Это Елизавета Ивановна Миролюбова, которой давно нет в живых, уже нет и людей, которые с ней работали. Сохранились лишь скупые строки автобиографии.

Елизавета Ивановна Миролюбова всю свою жизнь посвятила борьбе с инфекционными заболеваниями и являлась одним из крупнейших специалистов по борьбе с бешенством в СССР. Она разработала метод профилактики бешенства (комбинированное лечение бешенства), ввела собственную модификацию антирабической вакцины, доведя смертность от бешенства практически до нуля. Роль Е. И. Миролюбовой в организации антирабического дела огромна.

ELIZAVETA IVANOVNA MIROLYUBOVA (1879–1962): HISTORICAL SKETCH.

Koroleva V.V.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The history of the Academician I.N. Blokhina NNSRIEM is largely determined by the destinies of the people who put their soul, work and thoughts into the process of its formation. About one person, or rather a bright personality, is described in this article. This is Elizaveta Ivanovna Mirolyubova, who has long been dead, and the people who worked with her are no longer alive. Only a few lines of autobiography have been preserved.

Elizaveta Ivanovna Mirolyubova devoted her entire life to the fight against infectious diseases and was one of the largest specialists in the fight against rabies in the USSR. She developed a method of rabies prevention (combined treatment of rabies), proposed her own modification of the anti-rabies vaccine, bringing the death rate from rabies to almost zero. The role of E. I. Mirolyubova in the organization of the anti-rabies management is enormous.

Миролюбова Елизавета Ивановна родилась 8 (21) октября 1879 г. в семье служащего Нижегородской городской управы. В 1897 году окончила единственную в те времена женскую гимназию с золотой медалью. В 1900 году была принята в Петербургский женский мединститут, откуда была исключена за участие в демонстрации у Казанского собора и выслана из Петербурга. В 1901году снова поступила в Мединститут и училась до 1903 года, откуда была вновь исключена году за участие в «незаконной сходке» в Институте.

Для продолжения медицинского образования Елизавета Ивановна была вынуждена уехать в Швейцарию, где поступила в Бернский университет. В 1906 году окончила его со званием доктора медицины Бернского университета, присвоенного после сдачи докторского экзамена и издания научной работы на тему «О красной и белой гранулеме носа» под руководством профессора Ядассана на немецком языке, которая была опубликована в «Немецкой медицинской газете».

В том же году Елизавета Ивановна вернулась в Россию и сдала экзамен на звание врача при Московском университете. С 1906 по 1908 гг. работала в Нижегородской Губернской земской больнице сверхштатным ординатором, но губернатором не была утверждена «вследствие неблагонадежности».

С 1908 по 1911 гг. Е. И. Миролюбова проходила курс по бактериологии при Московском университете им. Габричевского, подрабатывая временно врачом-лаборантом и эпидемиологом в Москве, Нижнем Новгороде, в Московской, Нижегородской Губерниях и Кубанской области. С 1911 по 1919 гг. заведовала Пастеровским отделением Смоленского бакинститута, где также проводила работу в сывороточно-вакцинном отделении института. За время работы в Смоленске совместно с доктором Пацевичем написала статью о биологических свойствах фикс-вируса и по исследованию крови привитых брюшно-тифозной вакциной. Результаты исследований были доложены в 1916 году на микробиологической секции Пироговского съезда врачей.

В 1919 г. по предложению Нижегородского Губздрава Е. И. Миролюбова организовала Пастеровскую станцию (лечебницу для производства прививок против бешенства и приготовления прививочного материала) в Нижнем Новгороде, заложив прочный фундамент борьбы с бешенством в Нижегородской губернии. Параллельно она в течение ряда лет, занималась изучением осадочных реакций при серодиагностике сифилиса и преподавала на кафедре гистологии при медицинском факультете Нижегородского университета, которой заведовал профессор Владимир Васильевич Милютин.

Группа сотрудников кафедры гистологии Медфака, 1921 г.
Миролюбова Е.И. сидит в центре, справа от Милютина В.В.
(над Милютиным крестик)*

Группа работников кафедры Гистологии Медфака НГУ 1926 г.*
Заведующий кафедрой профессор Владимир Васильевич Милютин (в центре)
Сидят – Елена Владимировна Милютина (дев. Коршун-Осмоловская),
Елизавета Ивановна Миролюбова, ассистент Александр Олимпиевич Киселев
Стоят – первый не известен, Елкина Нина Дмитриевна (работала с 1926–1929),
лаборант; Раков Александр Иванович (1902–1972) – член корреспондент Академии
Медицинских наук, крупнейший онколог СССР; Гликман Г.Л.
**Благодарю Тарбеева М.Л. за предоставление архивных фотографий кафедры гистологии.*

Начиная с 1926 года, Елизавета Ивановна организовала более десяти районных пастеровских пунктов. Благодаря ее энергии и преданности делу Горьковская область покрывалась сетью пастеровских пунктов, а изготовляемая ею антирабическая вакцина рассылалась не только в самые отдаленные районы нашей области, но и в соседние области и автономные республики [6].

С 1930 г. Пастеровская станция вошла как отдел в состав Горьковского областного института эпидемиологии и микробиологии.

Елизавета Ивановна Миролюбова всю свою жизнь посвятила борьбе с инфекционными заболеваниями и являлась одним из крупнейших специалистов по борьбе с бешенством в СССР [6, 7]. За время работы в институте она неоднократно выступала с докладами на съездах врачей области, а также с научными докладами в Москве (1925 г.) и Свердловске (1937 г.). В 1928 году по ходатайству Крайздрава была командирована в Берлин в институт Коха и Париж в Пастеровский институт к профессору А.М. Безредка [1].

Елизавета Ивановна владела тремя иностранными языками, что позволяло ей следить за новинками как отечественной, так и иностранной литературы.

В 1936 г. она отметила 30-летие врачебно-общественной деятельности, ей была присвоена ученой степень кандидата медицинских наук без защиты диссертации.

В 1940 г. за организацию антирабической помощи населению Е.И. Миролюбова была награждена значком «Отличнику здравоохранения» [2].

Елизавета Ивановна трудилась в Горьковском институте эпидемиологии и микробиологии в течение всех военных лет, за что была награждена Медалью «За доблестный труд в Великой отечественной войне ».

В 1944 г. имя Елизаветы Ивановны Миролюбовой занесено в Областную книгу почета, ей присвоено звание «Заслуженный врач РФ» [3], в 1948 г. – «Старший научный сотрудник» по специальности «микробиология» [4].

В 1954 году приказом по главному санитарно-эпидемиологическому управлению МЗ СССР в связи с 75-летием и 35-летием научно-производственной деятельности объявлена благодарность с занесением в личное дело [5].

Елизавета Ивановна всегда охотно делилась своими знаниями с молодежью, имела много учеников и последователей. Об уважении и любви к своему первому учителю в профессии свидетельствуют стихи Гутты Иосифовны Греннаус (1894–1970), посвященные ей в честь 30-летия трудовой деятельности:

Пастера тень тебя усыновила,
Антирабической «царевной» нарекла,
К Ферми и Филиппсу с любовью прикрепила
И тельца Негри в символы дала.

Пред тенью гения ты низко преклонялась,
Вакцину с кроликом как светоч подняла,
Священный долг ты выполнить стремилась,
Его геройски 30 лет несла.

Ты много жертв у смерти вырывала
От бешенства, холеры и тифов.
Свой пост целителя ты стойко охраняла,
Работала без громких слов.

И ореолом над тобой сияет
Твой неизменный спутник – простота,
Твой скромный образ среди нас мелькает,
Улыбка молодит твои уста.

К труду, как пионер, «всегда готова!»,
Грань возрастов умеешь ты стирать.
Живи, работай так, чтоб снова
Чрез 30 лет тебя обнять!

Нынешнее поколение ученых Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии с благодарностью чтут память о Елизавете Ивановне Миролюбовой – одного из основоположников института, внесшего огромный вклад в борьбу с инфекционными заболеваниями населения СССР. Архивные документы и материалы об ее деятельности хранятся в музее института, а в 2020 г. ей присвоено звание «Почетный ветеран Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии».

Список научных трудов Миролюбовой Е.И.:

1.**Миролюбова Е. И.** О красной и белой гранулеме носа и т.д. Немецкая медицинская газета, 1906, № 62–63.

2.**Миролюбова Е. И., Пацевич Б. Л.** К вопросу о некоторых свойствах «вируса фикс» // Ветеринарное обозрение. – 1916.

3.**Миролюбова Е. И., Пацевич Б. Л.** Агглютинация после прививок брюшнотифозной вакцины // Труды Пироговских съездов. – 1916.

4.**Пацевич Б. Л., Миролюбова Е. И.** Реакция агглютинации при брюшнотифозных прививках // Медицинский вестник Западного фронта. – 1921. – В. 1.

5.**Болдырева А. С., Греннаус Г. И., Миролюбова Е. И., Хохлова А. И.** К серодиагностике брюшного и сыпного тифа в капле, засушенной на фильтровальной бумаге по методу Бутягина // Лабораторная практика. – 1934. – № 2. – С. 14–15.

6.**Миролюбова Е. И.** Серодиагностика сифилиса по методу Сако-Георги // Рукопись. Доклад на Обществе патологов. – 1924.

7.**Миролюбова Е. И.** Рабицидность сыворотки после пастеровских прививок // ЖМЭИ. 1925

8.**Миролюбова Е. И.** Осложнение после антирабических прививок // Ж. гигиены и микробиологии. – 1927.

9.**Миролюбова Е. И.** Работа Нижегородской Пастеровской станции // Нижегородский медицинский журнал. – 1927.

10.**Миролюбова Е. И., Шмелева А. И.** Паралитическая форма бешенства у человека // Нижегородский медицинский журнал. – 1933. – № 3–4. – С. 94–96.

11.**Миролюбова Е. И.** Применение смешанных методов антирабического лечения при тяжелых укусах // ЖМЭИ. – 1933.

12.**Миролюбова Е. И., Шмелева А. И.** Картина белой крови в течение антирабических прививок // Рукопись. – 1935.

13.**Миролюбова Е. И.** Опыт 10-летнего применения смешанного метода антирабических прививок // Рукопись. – Доклад на конференции в г. Свердловске. – 1937.

14.**Миролюбова Е. И**. Практические данные применения усиленного смешанного метода лечения против бешенства // Рукопись. – Доклад на конференции Пастеровских станций. – 1941.

15.**Миролюбова Е. И.** Работа Горьковской Пастеровской станции за 25 лет // Рукопись. – Доклад на межинститутской конференции. – Горький. – 1944.

16.**Миролюбова Е. И.** Длительность инкубации при бешенстве // ЖМЭИ. – 1947.

17.**Миролюбова Е. И.** Длительность инкубации при бешенстве // Доклад на Совещании Пастеровских работников. – М., 1947.

18.**Миролюбова Е. И.** Иммуногенность антирабических вакцин. Научная работа отделения в 1948 г. – Доклад на научной конференции института. – 1949.

19.**Миролюбова Е. И.** Сохранение вирулентности вакциной Ферми. Научная работа отделения в 1949 г. – Доклад на Итоговой конференции института. – 1950.

20.**Миролюбова Е. И., Святицкая В. В.** Антирабическая вакцина типа Ферми с уменьшенным количеством фенола // ЖМЭИ. – 1954. – С. 46–48.

Источники:

1.Личное дело Миролюбовой Елизаветы Ивановны № 2235. Архив ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии. – 63 с.

2.Приказ № 150-н по Народному Комиссариату здравоохранения СССР от 20 декабря 1940 г.

3.Выписка из решения № 69 исполнительного комитета Горьковского областного Совета депутатов трудящихся от 12 января 1944 г. «О занесении в областную книгу почета работников здравоохранения».

4.Приказ № 71 по Горьковскому областному Отделу Здравоохранения от 21 февраля 1949 г.

5.Приказ по Главному санитарно-эпидемиологическому управлению Министерства здравоохранения СССР от 23 декабря 1954 г.

6.Трухманов Б.Г. Луи Пастер и русские рабиологи (к 100-летию прививок против бешенства) // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: тезисы докладов конференции. – М., 1985. – С. 150–151.

7.Материалы Центрального архива Нижегородской области. Фонд 102, опись 1, дело 492, С. 42.

УДК 001:159.923

РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В НАУКЕ. АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ НОВОХАТСКИЙ (1941–2012)

Кретенчук О.Ф., Щипелева И.А., Марковская Е.И.
ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Александр Сергеевич Новохатский был директором Ростовского-на-Дону противочумного института с 1986 по 1988 год. Он внес весомый вклад в развитие многих научных направлений и способствовал внедрению в работу новых методов исследований. По его инициативе в институте была создана лаборатория гибридом, функционирующая и в настоящее время.

THE ROLE OF PERSONALITY IN SCIENCE. ALEXANDER SERGEEVICH NOVOKHATSKY (1941–2012)

Kretenchuk O.F., Shchipeleva I.A., Markovskaya E.I.
Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander Sergeevich Novokhatsky was the director of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute from 1986 to 1988. He made a significant contribution to the development of many scientific areas and contributed to the implementation of new research methods. On his initiative, a hybridoma laboratory was created at the institute, which is still functioning.

17 декабря 2021 года исполняется 80 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Александра Сергеевича Новохатского, возглавлявшего Ростовский-на-Дону противочумный институт с 1986 по 1988 год. Александр Сергеевич – яркий пример того, как личность в науке не только определяет путь развития института, но и влияет на формирование научной школы последователей.

А. С. Новохатский родился в г. Сковородино Читинской области в семье военнослужащего. После окончания в 1959 году общеобразовательной школы поступил в Алма-Атинский Государственный медицинский институт. Окончил его в 1965 году по специальности педиатрия.

С 1965 года работал в институте вирусологии им. Ивановского Академии медицинских наук СССР, пройдя путь от аспиранта до руководителя лаборатории культуры тканей, затем ретровирусов. А. С. Новохатский один из ведущих участников комплексных научных работ, в результате которых были получены первые отечественные препараты рекомбинантных интерферонов человека.

В 1986 году был переведен на работу в Ростовский государственный научно-исследовательский противочумный институт. Под руководством Александра Сергеевича в институте получили развитие новые научные направления. Так, в 1986 году была создана лаборатория гибридом, которую уже на протяжении 35 лет возглавляет доктор биологических наук, профессор Людмила Павловна Алексеева. Людмила Павловна так вспоминает это время: «Сотрудники с большим интересом, энтузиазмом, активностью начали осваивать методические подходы получения гибридом к антигенам возбудителей ООИ» [1]. Создание гибридомных штаммов, выведение их в массовую культуру, криоконсервация, накопление моноклональных иммуноглобулинов в виде асцитической жидкости занимает до 6 месяцев и требует большой тщательности, скрупулезности, концентрации внимания, терпения, оптимизма. Все эти качества были присущи и Александру Сергеевичу, одному из первых в стране освоившего гибридомную технологию, а использование моноклональных антител (МКА) и исследование микроорганизмов с помощью МКА подробно описал в своем обзоре [2], ставшим для последующих поколений настольной книгой.

Наличие квалифицированных специалистов и необходимого оборудования в Ростовском-на-Дону противочумном институте позволили создать коллекцию высокоспецифичных стабильных гибридом-продуцентов МКА. Под руководством Л. П. Алексеевой в разные годы были разработаны экспериментальные диагностикумы для выявления возбудителей туляремии (В. Н. Козловский), чумы (О. К. Бичуль) и холеры (О. С. Бурлакова, О. С. Чемисова, О. В. Маркина, О. Ф. Кретенчук, В. В. Евдокимова).

Кроме внедрения в работу новой технологии [3, 4], с приходом Александра Сергеевича стали использовать и новые методы исследования: полимеразную цепную реакцию (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА). Для их введения в практику работы с возбудителями особо опасных инфекций были созданы группы, работу которых А. С. Новохатский строго контролировал, проводя совещания («директораты»). Ольга Спартаковна Бурлакова, которая успешно занималась получением гибридом и выполнила кандидатскую диссертацию в этом направлении, отмечает требовательность А. С. Новохатского при подготовке к «директоратам», протоколы которых он сам оформлял и строго требовал исполнения намеченных планов.

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Борис Николаевич Мишанькин [1] так вспоминал об А. С. Новохатском: «В 1987 году в частной беседе со мной директор РПЧИ профессор А. С. Новохатский, большой любитель новинок научной литературы, подсказал существование нового способа амплификации нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции». По мнению Бориса Николаевича, можно выделить следующие результаты, полученные при А. С. Новохатском:

- развитие гибридомной технологии;
- подбор культуры клеток для выявления холерного токсина;
- использование ИФА для выявления холерного токсина и определения эпитопной специфичности МКА;
- разработка методики выявления антитоксических антител;
- изучение сывороток крови жителей г. Азова, переболевших холерой или контактных;
- новые методы индукции токсинообразования у вибрионов Эль Тор;
- внедрение в практику генетических методов исследования.

Важным направлением, получившим развитие при А.С. Новохатском, являются исследования по проблеме СПИД, что через несколько лет нашло отражение в его книге [5].

Все, кто работал с А.С. Новохатским, вспоминают его как высокообразованного специалиста, владеющего несколькими языками (по словам сына Ивана Александровича Новохатского, отец свободно владел английским и немецким языками, читал на французском и венгерском языках). Отзываются о нем, как о порядочном и прямолинейном человеке, но очень принципиальном. Александр Сергеевич много читал и знал все последние научные

публикации, видимо, это повлияло на то, что фонд библиотеки Ростовского противочумного института в то время регулярно пополнялся не только отечественными, но и зарубежными публикациями.

А. С. Новохатский руководил институтом всего три года, но внес весомый вклад в развитие многих научных направлений.

В 1988 году Александр Сергеевич вернулся в Москву на должность заместителя директора по научной работе Государственного института кровезаменителей и медицинских препаратов, который был передан в 2000 году в ведение Министерства промышленности, науки и технологий Российской Федерации, а в 2008 году – в ведение Министерства промышленности и торговли РФ.

В 2009 году после обострения хронического заболевания А. С. Новохатский уволился из ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов».

7 сентября 2012 года Александр Сергеевич Новохатский скончался. Был женат, двое детей.

А. С. Новохатский – автор более 250 научных работ, 6 монографий, 12 изобретений. Под его руководством выполнены одна докторская и девять кандидатских диссертаций.

Награды: знак «Отличнику здравоохранения», орден «Знак почета», медали.

Литература:

1.Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт – 85 лет. Ростов н/Д.: ООО «Мини Тайп», 2019. 368 с.

2.Новохатский А.С. Моноклональные антитела в микробиологии. «Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Микробиология», 1983. Т. 12. 138 с.

3.Алексеева Л.П., Новохатский А.С., Бурлакова О.С. Моноклональные антитела к детерминантам О-антигена холерного вибриона О1 группы и перспективы их использования // Акт. вопр. микробиологии, лаб. диагностики и профилактики холеры: тез. всесоюз. науч. конф. Ростов-на-Дону, 1988. С. 140–144.

4.Бурлакова О.С., Алексеева Л.П., Новохатский А.С., Бичуль К.Г., Аронов И.Ю. Моноклональные антитела к антигенам холерных вибрионов серовара Огава // Микробиологический журнал. 1989. Т. 51, № 3. С. 56–60.

5.Новохатский А.С. Теория и практика лабораторной диагностики синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). ВИНИТИ, 1992. 220 с.

РАЗДЕЛ 2. РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ТЕХНОЛОГИИ – ОТВЕТЫ НА ГЛОБАЛЬНЫЕ ВЫЗОВЫ СОВРЕМЕННОСТИ. НОВЫЕ УГРОЗЫ (COVID-19 и др.)

УДК 616.98:578.2+616.98:579.842.23

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ПЕРСОНАЛА ПРОТИВОЧУМНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ВАКЦИНИРОВАННОГО ЖИВОЙ ЧУМНОЙ ВАКЦИНОЙ

Бугоркова[1] С.А., Клюева[1] С.Н., Каляева[2] Т.Б., Бамматов[3] Д.М., Щербакова[1] С.А.
[1]ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия
[2]ФКУЗ «Элистинская противочумная станция» Роспотребнадзора, Элиста, Республика Калмыкия, Россия
[3]ФКУЗ «Астраханская противочумная станция» Роспотребнадзора, Астрахань, Россия

Аннотация. Быстрое распространение в мире новой коронавирусной инфекции подстегнуло исследования в области поиска возможности неспецифической вакцинации для профилактики COVID-19. Вероятный механизм неспецифической защиты, обусловленной применением живых вакцин (БЦЖ, коревая, полиовирусная), связан с возможной индукцией интерферонов и стимуляцией иных механизмов иммунитета, которые могут обеспечить временную защиту от SARS-CoV-2. Целью работы был анализ случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией среди персонала специализированных противочумных учреждений, вакцинированных живой чумной вакциной. Анализ проведен в рамках иммунологического мониторинга за персоналом, ежегодно вакцинируемым против чумы, 2-х противочумных учреждений (Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Астраханская противочумная станция» и Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Элистинская противочумная станция»). По результатам анализа установлено, что из 63 сотрудников, вакцинированных живой чумной вакциной в феврале-марте 2020 года, лишь 9 человек (14,3%) заболели в период с сентября по ноябрь 2020 года COVID-19. В большинстве случаев заболевание у сотрудников противочумных учреждений протекало в легкой форме (77,8%), а доля случаев среднетяжелого течения болезни не превышала 22,2%. Случаев неблагоприятного исхода болезни не было зарегистрировано. Все сотрудники соблюдали масочный режим на работе и в местах массового скопления людей (транспорт, магазины, торговые центры и прочие). 78% опрошенного персонала приняли участие в сезонной вакцинации от гриппа в сентябре-ноябре 2020 года. Таким образом, на фоне соблюдения рекомендованного режима ношения масок, социального дистанцирования и соблюдения элементарных гигиенических мер, применение живой чумной вакцины в начале эпидемиологического сезона и вакцины гриппозной инактивированной субъединичной в период резкого подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией на обследуемых территориях, значимо повлияло на частоту выявления случаев COVID-19 среди персонала противочумных учреждений и обусловило отсутствие тяжелого течения болезни и неблагоприятных исходов.

THE FREQUENCY OF DETECTION OF CASES OF NEW CORONAVIRUS INFECTION AMONG THE STAFF OF ANTI-PLAGUE INSTITUTIONS VACCINATED WITH LIVE PLAGUE VACCINE

Bugorkova[1] S.A., Klyueva[1] S.N., Kalyaeva[2] T.B., Bammatov[3] D.M., Shcherbakova[1] S.A.
[1]Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe"
[2]Elista Plague Control Station, Elista, Republic of Kalmykia, Russian Federation
[3]Astrakhan Plague Control Station, Astrakhan, Russian Federation

Abstract. The rapid spread of the new coronavirus infection in the world has spurred research into the possibility of non-specific vaccination for the prevention of COVID-19. The probable mechanism of non-specific protection due to the use of live vaccines (BCG, measles, poliovirus

vaccines) is associated with the possible induction of interferons and the stimulation of other immune mechanisms that can provide temporary protection against SARS-CoV-2. The aim of the work was to analyze the cases of new coronavirus infection among the personnel of specialized anti-plague institutions vaccinated with live plague vaccine. The analysis was carried out within the framework of immunological monitoring of the personnel who are vaccinated against plague annually in 2 anti-plague institutions (the Federal State Health Institution "Astrakhan Anti-Plague Station" and the Federal State Health Institution "Elista Anti-Plague Station"). According to the results of the analysis, it was found that out of 63 people vaccinated with live plague vaccine in February-March 2020, only 9 people (14,3 %) fell ill between September and November with COVID-19. In most cases, the disease in employees of anti-plague institutions was mild (77,8 %), and the proportion of cases of moderate disease did not exceed 22,2 %. There were no cases of an unfavorable outcome of the disease. All employees observed the mask mode at work and in places of mass congestion of people (transport, shops, shopping centers, etc.). 78 % of the surveyed staff participated in seasonal flu vaccination in September-November 2020. Thus, on the background of the prescribed wearing masks, social distancing and compliance with basic hygiene measures, the use of live plague vaccine at the beginning of the epidemic season of influenza vaccine and inactivated subunit in a period of sharp rise in the incidence of new coronavirus infection in the surveyed territories, significantly affected the incidence of COVID-19 among staff-plague institutions and led to the absence of severe cases of the disease and unfavorable outcomes.

Введение. Быстрое распространение в мире новой коронавирусной инфекции, наряду с интенсификацией научных исследований по изучению пато- и иммуногенеза COVID-19, высветило острую необходимость в разработке эффективных и безопасных вакцин для профилактики этой болезни. Известно, что период от разработки до широкого внедрения новых препаратов, как правило, занимает определенное время, поэтому возможность применения уже существующих вакцин в качестве средств неспецифической защиты от COVID-19 вызвала определенный интерес. В качестве основного механизма рассматривается неспецифическая активация мукозально-ассоциированной лимфоидной ткани слизистых оболочек пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов, как природных барьерных структур между внутренней средой организма и внешним миром. Имеющиеся сведения о проводимых исследованиях по применению живых вакцин для формирования гетерологичных эффектов вакцинации противоречивы [2, 6, 7]. В качестве вероятного механизма положительного эффекта применения живых вакцин рассматривается возможность индукции интерферонов и иных механизмов иммунитета. Положительный опыт применения неспецифических бактериальных или вирусных вакцин (НВ) свидетельствует об их возможности влиять на заболеваемость сезонными вирусными инфекциями, вирусом простого герпеса, бактериальными диарейными заболеваниями. По мнению ряда исследователей, стратегия индукции неспецифической защиты при COVID-19 имеет преимущества перед разрабатываемыми вакцинами против SARS-CoV-2, так как на эффективность применения НВ не будет оказывать влияние появление новых мутаций вируса. Есть данные, что применение пероральной полиовирусной вакцины, может обеспечить временную защиту от COVID-19 [3]. Продолжительность неспецифической защиты при применении живых вакцин может составлять интервал от нескольких месяцев до нескольких лет. На основании этого в ряде стран (Дания, Австралия) были запланированы исследования неспецифической эффективности живой вакцины Bacillus Calmette-Guerin, разработанной для защиты от туберкулеза, в качестве средства для профилактики COVID-19 [4]. Теоретически обоснована возможность применения коклюшной вакцины для профилактики заболевания, обусловленного SARS-CoV-2 [8], а в Мексике проведены исследования по оценке эффективности применения вакцины против паротита, кори и краснухи для профилактики тяжелого течения COVID-19 [9]. И хотя, специалисты ВОЗ подчеркивают отсутствие реальных доказательств эффективности применения ряда НВ для профилактики COVID-19, представлял интерес анализ случаев заболевания новой

коронавирусной инфекцией среди персонала специализированных противочумных учреждений, имеющих высокий риск инфицирования *Yersinia pestis* и потому ежегодно прививаемых вакциной живой чумной (ВЧЖ).

Материалы и методы. Анализ проведен в рамках иммунологического мониторинга [1] за персоналом 2-х противочумных учреждений (Федерального казенного учреждения здравоохранения «Астраханская противочумная станция» и Федерального казенного учреждения здравоохранения «Элистинская противочумная станция»). Анализ выполнен по результатам оценки сведений, представленных в анкетах-опросниках. Проанализированы 68 анкет (38 от сотрудников ФКУЗ «Астраханская ПЧС» и 30 от сотрудников ФКУЗ «Элистинская ПЧС»). Всего в опросе приняли участие 36 мужчин и 32 женщины. Средний возраст опрошенных составлял 44,2±2,0 года. 63 человека были вакцинированы в феврале–марте 2020 г. ВЧЖ (серии 2-17 и 3-17), представляющей собой лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба *Y. pestis* EV НИИЭГ (производства ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ»), а 5 человек – последний раз прививались в феврале 2019 г. 53 человека были вакцинированы от гриппа (вакцина гриппозная инактивированная субъединичная СОВИГРИПП®) в августе–октябре 2020 г.

Результаты и обсуждение. Все лица, принявшие участие в анкетировании, на протяжении последних 3-х лет были обследованы в рамках проводимого иммунологического мониторинга. У всех привитых против чумы сотрудников уже через месяц после вакцинации регистрировали значимую активацию конканавалин А – индуцированной продукции Th1- (IFN-ɣ, TNF-α) и Th17-асоциированных цитокинов (IL-17), сохраняющуюся у большинства участников опроса до 12 месяца после применения ВЧЖ. Индуцированная продукция цитокинов была на уровне: IFN-ɣ – 807,48 (410,16;1321,73) пг/мл (220,033 (148,362;309,157) пг/мл в группе не вакцинированных лиц), TNF-α – 267,66 (149,38;312,5) пг/мл (93,707 (67,76;114,057) у не привитых), IL-17 – 114,6(72,55;149,15) пг/мл (33,15 (17,623;48,543) пг/мл у не привитых). В период повышенного риска заражения SARS-CoV-2 сотрудники противочумных учреждений соблюдали масочный режим на работе и в местах массового скопления людей (транспорт, магазины, торговые центры, прочие). Среди опрошенных сотрудников 61 человек (89,7%) оценили свое соблюдение требований санитарно-эпидемиологического режима по 10-бальной шкале на 8–10 баллов. Лишь 7 человек (10,3 %) соблюдали установленные нормы на 5–6 балов. 78% опрошенного персонала приняли участие в сезонной вакцинации от гриппа в сентябре-ноябре 2020 года. Опрос и анализ результатов проведен в период, когда показатели заболеваемости достигали в Астраханской области 779,88 на 100 000 жителей, а по Республике Калмыкия (г. Элиста) – 3911,3.

По результатам анализа анкет было установлено, что среди привитых лиц, заболели COVID-19 9 сотрудников (14,3%) из числа лиц, вакцинированных в 2020 г. и 2 сотрудника среди специалистов, последний раз прививавшихся против чумы в 2019 г. Во всех случаях диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР. Большинство (90%) случаев заболевания COVID-19 пришлось на сентябрь–октябрь 2020 г. (7–8 месяц после прививки ВЧЖ). Ни в одном случае не было зарегистрировано тяжелого течения коронавирусной инфекции и неблагоприятного исхода болезни. Среди заболевших сотрудников, привитых в начале эпидемиологического сезона ВЧЖ, отмечали преимущественно легкое (78%) течение инфекции, обусловленной SARS-CoV-2. Только у 2 – х специалистов, имеющих хроническую сопутствующую патологию (сахарный диабет и гипертоническая болезнь, хроническое заболевание легких) COVID-19 протекал в среднетяжелой форме. Среди заболевших новой коронавирусной инфекцией лишь три человека (27 %) не были привиты в осенний период от гриппа. А по данным исследователей из Нидерландов [5] 4-х компонентная инактивированная гриппозная вакцина (Инфлювак), используемая в Нидерландах в сезон гриппа 2019–2020 годов, индуцировала *in vitro* цитокиновые реакции после стимуляции иммунных клеток человека SARS-CoV-2, а

инфекцию, обусловленную SARS-CoV-2, значимо реже регистрировали среди вакцинированных против гриппа сотрудников голландских больниц. Поэтому, несмотря на то, что неспецифический гетерологичный иммунитет обычно не так эффективен, как специфический, применение НВ может уменьшить количество случаев инфицирования и не допустить смертность от COVID-19.

Заключение. Таким образом, на фоне соблюдения рекомендованного режима ношения масок, социального дистанцирования и соблюдения элементарных гигиенических мер, применение ВЧЖ в начале эпидемиологического сезона и вакцины гриппозной инактивированной субъединичной в период резкого подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией на обследуемых территориях, значимо повлияло на частоту выявления случаев COVID-19 среди персонала противочумных учреждений и обусловило отсутствие тяжелого течения болезни и неблагоприятных исходов.

Литература:

1. Бугоркова С.А., Клюева С.Н., Кудрявцева О.М., Топорков В.П., Щуковская Т.Н., Кравцов А.Л., Микшис Н.И., Тарасов М.А., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Иммунологический мониторинг вакцинированных против чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге для оценки и управления рисками здоровью населения // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14.

2. Aaby P., Kollmann T.R., Benn C.S. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public-health, immunological and conceptual challenges // Nat. Immunol. – 2014. – V. 15, № 10. – P. 895–899. DOI: 10.1038/ni.2961.

3. Chumakov K., Benn Ch.S., Aaby P., Kottilil Sh., Gallo R. Can existing live vaccines prevent COVID-19 // Science. 2020. – V. 368, № 6496. – P. 1187–1188. DOI: 10.1126/science.abc4262.

4. Cirovic B., de Bree L.C.J., Groh L., Blok B.A., Chan J., van der Velden W.J.F.M., Bremmers M.E.J., van Crevel R., Händler K., Picelli S., Schulte-Schrepping J., Klee K., Oosting M., Koeken Valerie A.C.M., van Ingen J., Li Y., Benn C.S., Schultze J.L., Joosten L.A.B., Curtis N., Netea M.G., Schlitzer A. BCG vaccination in humans elicits trained immunity via the hematopoietic progenitor compartment // Cell Host&Microbe. – 2020. – V. 28, № 2. P. 322–334. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.014.

5. Debisarun P.A., Struycken P., Domínguez-Andrés J., Moorlag S.J.C.F.M., Taks E., Gössling K.L., Ostermann P.N., Müller L., Schaal H., ten Oever J., van Crevel R., Netea M.G. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19 // Препринт medRxiv. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212498.

6. Flanagan K.L., van Crevel R., Curtis N., Shann F., Levy O., Network O. Heterologous (“nonspecific”) andsex-differential effects of vaccines: epidemiology, clinical trials, and emerging immunologic mechanisms // Clin Infect Dis. – 2013. – V. 57, № 2. – P. 283–289.

7. Goodridge H.S., Ahmed S.S., Curtis N., Kollmann T.R., Levy O., Netea M.G., Pollard A.J., van Crevel R., Wilson C.B. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination // Nat Rev Immunol. – 2016. – V. 16, № 6. – P. 392–400.

8. Ismail M.B., Omaric S.A., Rafeia R., Dabboussia F., Hamzea M. COVID-19 in children: Could pertussis vaccine play the protective role? // Medical Hypotheses. – 2020. – 145: 110305. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110305.

9. Larenas-Linnemann D.E, Rodríguez-Monroy F. Thirty-six COVID-19 cases preventively vaccinated with mumps-measles-rubella vaccine: All mild course // European Journal of Allergy and clinical Immunology. – 2020. https://doi.org/10.1111/all.14584.

УДК 616.9:578.826.1-036.2(1-31)(477-21Макеевка)

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ НА ПРИМЕРЕ г. МАКЕЕВКИ

Демкович[1] О.О., Андреев[2] Р.Н., Антипова[2] Е.В., Лыгина[1] Ю.А., Толстюк[3] В.И.

[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

[2]Донецкий городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, Донецкая Народная Республика

[3]Макеевский городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Макеевка, Донецкая Народная Республика

Аннотация. В нашей работе, с учетом анализа данных органов Госсаннадзора, показана динамика распространения общего количества случаев заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в крупном промышленном регионе, коим является город Макеевка, в течении всего 2020 года. Известно, что глубокий анализ причины, условий и механизмов развития популяции вируса-возбудителя как по времени и по территории, так и по группам населения, позволяет прогнозировать уровни характеристик эпидемической заболеваемости определенной территории и позволяет запланировать мероприятия по локализации очагов и путей передачи эпидемии с помощью коррекции количества и норм проявления эпидемического процесса по интенсивности и неравномерности, в частности количества и норм восприимчивости и зараженности населения, выздоровления (или смертности) и выписанных пациентов. В связи с этим разработка и реализация цифровых научных инструментов о данных для исследования динамики эпидемического процесса в режиме реального времени является актуальной обязательной задачей современной медицины для решения проблем, связанных с улучшением благосостояния населения и развития общества. То есть, создание и внедрение в широкую медицинскую автоматизированной системы управления поступающей информации о распространении вируса COVID-19 позволит гораздо быстрее остановить его распространение не только в г. Макеевке, но и на территории всей Донецкой Народной Республики (ДНР).

EPIDEMIC PROCESS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN THE INDUSTRIAL REGION ON THE EXAMPLE OF MAKEEVKA

Demkovich[1] O.O., Andreev[2] R.N., Antipova[2] E.V., Lygina[1] Yu.A., Tolstyuk[3] V.I.

[1]SEO HPO "M. Gorky Donetsk National Medical University", Donetsk, Donetsk People's Republic

[2]Donetsk City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Donetsk People's Republic

[3]Makeevka City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Makeevka, Donetsk People's Republic

Abstract. In our work, taking into account the analysis of data from the state sanitary supervision authorities, the dynamics of the spread of the total number of cases of infection with the new coronavirus infection COVID–19 in a large industrial region, which is the city of Makeyevka, is shown throughout 2020. It is known that an in-depth analysis of the causes, conditions and mechanisms of the development of the population of the virus - the causative agent both in time and territory, and in population groups makes it possible to predict the levels of characteristics of the epidemic incidence of a certain territory and allows you to plan measures for the localization of foci

and transmission routes of the epidemic by correcting the amount and the norms of manifestation of the epidemic process in terms of intensity and unevenness, in particular the number and norms of susceptibility and infection of the population, recovery (or mortality) and discharged patients. In this regard, the development and implementation of digital scientific tools on data for studying the dynamics of the epidemic process in real time is an urgent mandatory task of modern medicine to solve problems associated with improving the well-being of the population and the development of society. That is, the creation and implementation of the incoming information on the spread of the COVID–19 virus into a wide medical automated control system will make it possible to stop its spread much faster not only in the city of Makeyevka, but also throughout the territory of the Donetsk People's Republic (DPR).

Введение. COVID-19 (от английского COronaVIrus Disease 2019), ранее коронавирусная инфекция 2019-nCoV, коронавирусная инфекция 2019 года [1] – является потенциально тяжёлой острой респираторной инфекцией, которая вызывается коронавирусом SARS–CoV–2 (2019–nCoV). Данное заболевание представляет собой крайне опасную нозологию, протекающую в виде острой респираторной вирусной инфекции, и имеет как легкую, так и тяжелую форму течения [1]. Так как инфекция передается по воздуху, защититься от заражения очень тяжело. Для данного вируса характерно поражение различных органов и систем человека посредством прямого инфицирования или же иммунного ответа организма [2]. Самым часто встречаемым осложнением заболевания является вирусная пневмония, приводящая к острому респираторному дистресс-синдрому и последующей острой дыхательной недостаточности, после развития которых чаще всего необходимо применение кислородной терапии и респираторной поддержки [3]. В число осложнений входят полиорганная недостаточность, септический шок и венозная тромбоэмболия [4]. Наиболее распространёнными симптомами данной болезни являются повышение температуры тела, утомляемость и сухой кашель [5]. В редких случаях поражение вирусом детей и подростков, предположительно, может приводить к развитию воспалительного синдрома [6]. Также возможны долгосрочные осложнения, называемые постковидным синдромом и молниеносное развитие хронических заболеваний, что является особо опасным моментов для лиц преклонного возраста [7]. Диагностика инфекции проводится чаще всего путем исследования мазков из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Город Макеевка является крупным густонаселенным промышленным регионом и вопросы профилактики распространения данной инфекции на его территории являются актуальным на сегодняшний день. Данную патологию уже окрестили болезнью века, но не стоит поддаваться панике, ведь вместе остановить эту пандемию нам вполне по силам.

Материалы и методы. Проведена оценка материалов специалистов эпидемиологического профиля и проанализирована ситуация по течению пандемии COVID-19 в г. Макеевке за отчетный период 2020 года, согласно предоставленным данным Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР). Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакетов программ Microsoft Office 2013 и Statistica 11.0.

Результаты и обсуждение. Пандемия COVID-19 и ее внезапное начало стало главной эпидемиологической особенностью 2020 года. Регистрация заболеваемости COVID-19 в городе Макеевке началась в третьей декаде марта ушедшего года. Завозные случаи из стран неблагополучных по коронавирусной инфекции (РФ, Украины) составляют 2,0% (28 из них РФ – 15, Украина – 13), в 98,0% случаи местные, что свидетельствует о быстром и широком распространении коронавирусной инфекции, причем темпы прироста ее значительно увеличиваются. С начала пандемии, на территории г. Макеевки данная динамика имеет следующую тенденцию к росту: в марте 2020 г. зарегистрирован всего 1 случай, в апреле уже 28 случаев, далее в мае – 86, в июне – 108, в июле – 96, в августе – 91, в сентябре – 157, в октябре – 535, в ноябре – 643 и в декабре – 583 случая заражения местного населения этой

инфекцией. К сожалению, картина неутешительная, так как согласно вышеизложенным статистическим данным, спада заболеваемости на исследуемой территории пока что не наблюдается.

В структуре заболевших превалируют лица взрослого возраста (98,0%), безработные и люди с низкой социальной ответственностью (68,0%), а также представители населения возрастом от 60 лет и более (46,0%). Группой риска среди работающего населения (614 человека – 32,0%) являются медицинские работники различных учреждений, их удельный вес в общей структуре заболевших составляет 25,4% (156 человек) – а это более четверти всех зараженных среди данной категории пострадавших лиц. На самом деле, истинная картина может быть даже более ужасающей. Всё дело в том, что, не смотря на большое количество заболевших COVID–19 медицинских работников (более 25,0% работающего населения), только 36 случаев заболевания COVID-19 у медработников расследованы и поданы в отчет как инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Активно идёт процесс регистрации медработников, заболевших COVID–19, как пострадавших вследствие различных внутрибольничных инфекций, не связанных с данной патологией. Основными недостатками в ходе проверок органами госсанэпиднадзора учреждений здравоохранения г. Макеевки являются следующие: не ведется учет заболеваемости, медицинское наблюдение за контактными с больными COVID–19 носит формальный характер, перевод больных в инфекционное отделение без подтверждения диагноза, либо же наоборот – игнорирование положительных тестов у потенциальных больных, несоблюдение санитарно-противоэпидемического режима в лечебно-профилактических учреждениях. Также опасен бесконтрольный прием антибиотиков без прямых показаний, что и практикуется и даже поощряется медиками в условиях пандемии. В итоге мы рискуем получить популяции устойчивых ко всем возможным антибиотикам микроорганизмов, что вызовет рост абсолютных показателей заболеваемости и смертности. Дабы исключить так называемый «человеческий фактор» необходима разработка и внедрение в действие единой автоматизированной системы управления (АСУ) с определенным алгоритмом действий, для более быстрой передачи информации во все профильные органы и службы об очагах заражения и новых случаях новой коронавирусной инфекции. Это позволит улучшить качество медицинской помощи пострадавшим, остановить заражение населения и дальнейший пандемический процесс на территории г. Макеевки.

Заключение. Заболеваемость COVID–19 в данном промышленно центре на настоящий момент не имеет тенденции к стабилизации. Доля заболевших COVID–19 в г. Макеевке составляет в среднем около 13% всех случаев на территории ДНР. По мере развития пандемии COVID-19 коронавирус SARS–CoV–2 продолжает мутировать. А значит, меняются и его свойства, причем новые штаммы могут представлять большую угрозу – например, легче передаваться от человека к человеку или вызывать более тяжелое заболевание. Уже описаны случаи повторного заражения, когда выздоровевший человек заболевал снова, встретившись с другой версией той же инфекции – причем известно, что болезнь в таком случае может протекать в более тяжелой форме. Есть предположение, что вирус может мутировать, если слишком долго находится в организме человека со слабым иммунитетом. Одно из исследований описывает ускоренную эволюцию коронавируса, который сохранялся около пяти месяцев у пациента с аутоиммунным заболеванием (у него был антифосфолипидный синдром, способный провоцировать тромбы). Изменения нашли и в самом спайковом белке, и на его участке, отвечающем за связывание с человеческими клетками. Эффективность разработанных вакцин против данной патологии также является сомнительной на данный момент и явно требует доработки. В данном случае жизненно необходимым является выполнение санитарно-противоэпидемических правил, соблюдение режимных моментов и рекомендаций органов госсанэпидслужбы, проведение дезинфекции в очагах и создание вышеупомянутой АСУ – реализация данных мер поможет спасти множество человеческих жизней, что и является первостепенной задачей современная профилактической и клинической медицины, особенно в период пандемии COVID–19.

Литература:
1.Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». – М.: 2020, 70 с.
2. Письмо Роспотребнадзора от 21.01.2020 № 02/706-2020-27 «Временные рекомендации по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCov».
3. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Первая клиническая больница Медицинский Факультет университета Чжэцзян / ред. профессор Тинбо Лян. – Чжэцзян: 2020, 68 с.
4. Постановление от 2811.2013 года №64 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)».
5. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. CCDC weekly 2020;2. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 41 (2020), P. 145–151.
6. Carsetti R., Quintarelli C., Quinti I., Mortari E. P., Zumla A., Ippolito G., Locatelli F. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? // The Lancet Child & Adolescent Health. 2020. T. 4. №. 6. P. 414–416.
7. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic comment // Lancet. Published online May 13, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20) 31129–6.

УДК 616.98:578.2

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ SARS-COV-2 НА КЛЕТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Клюева С.Н., Бугоркова С.А., Альдикаева Р.С.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия

Аннотация. По мере раскрытия патогенеза новой коронавирусной инфекции, становится очевидным особое внимание к механизмам взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками крови макроорганизма. Целью работы была морфофункциональная характеристика состояния клеток крови и уровня продукции Th-1 и Th-17-ассоциированных цитокинов у пациентов, перенесших COVID-19. В исследовании приняли участие 60 волонтёров, перенесших COVID-19, в период с июля по декабрь 2020 г. Группы обследованных были сформированы в зависимости от длительности периода, прошедшего после клинических проявлений заболевания (1 месяц, 2 месяца и более 2-х месяцев) и от тяжести течения болезни. Обращало на себя внимание длительное восстановление морфологической структуры клеток крови после перенесенного заболевания. У лиц, перенесших COVID-19 более 2-х месяцев назад (16,6% случаев), продолжали регистрировать морфологические изменения эритроцитов (увеличение доли сфероцитов и эхиноцитов до 6,7±0,2%, $p<0,05$). В 23,3% случаев независимо от тяжести течения болезни, регистрировали формирование крупных агрегатов из тромбоцитов, окружающих нейтрофилы, а также умеренное нарушение морфологии отдельных нейтрофилов, напоминающее изменения, происходящие при формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек. Независимо от тяжести течения перенесенного COVID-19, через 1 месяц после заболевания отмечали восстановление функциональной активности клеток крови, что выражалось в нормализации показателей спонтанной (1,83(0,76;8,09)) и повышении индуцированной продукции IFN-γ (715,1(312,7;1109,1) пг/мл). Таким образом, анализ изменения митоген-индуцированной продукции IFN-γ лейкоцитами крови подтверждает факт восстановления функциональной активности клеток через 2–3 месяца после болезни, а выявленные морфофункциональные изменения клеток крови свидетельствуют о возможном их участии в формировании диссеминированных внутрисосудистых конгломератов и повышении риска развития тромботических осложнений, в отдаленный период после перенесенного COVID-19.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE DAMAGING EFFECTS OF SARS-COV-2 ON BLOOD CELLS IN PATIENTS OF COVID-19

Klyueva S.N., Bugorkova S.A., Aldikaeva R.S.
Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Russian Federation

Abstract. As the pathogenesis of the new coronavirus infection is revealed, special attention to the mechanisms of interaction between SARS-CoV-2 and the blood cells of the macroorganism becomes obvious. The aim of the work was the morphological and functional characteristics of the state of blood cells and the level of production of Th-1 and Th-17 – associated cytokines in patients undergoing COVID-19. The study involved 60 volunteers who survived COVID-19 from July to December 2020. The study groups were formed depending on the duration of the period after the clinical manifestations of the disease (1 month, 2 months and more than 2 months) and on the severity of the disease. The long-term restoration of the morphological structure of blood cells after a disease was noted. In individuals who had COVID-19 more than 2 months ago (16.6% of cases), morphological changes in erythrocytes continued to be recorded (an increase in the proportion of spherocytes and echinocytes to 6.7±0.2%, $p < 0.05$). In 23.3% of cases, regardless of the severity of the course of the disease, the formation of large aggregates of platelets surrounding neutrophils was recorded, as well as a moderate disturbance in the morphology of individual neutrophils, reminiscent of the changes that occur during the formation of neutrophilic extracellular traps. Regardless of the severity of the course of the transferred COVID-19, 1 month after the disease, restoration of the functional activity of blood cells was noted, which was expressed in the normalization of spontaneous (1.83 (0.76; 8.09)) and an increase in the induced production of IFN-γ (715,1 (312.7; 1109.1) pg / ml). Thus, the analysis of changes in mitogen-induced IFN-γ production by blood leukocytes confirms the fact that the functional activity of cells is restored 2–3 months after the disease, and the revealed morphofunctional changes in blood cells indicate their possible participation in the formation of disseminated intravascular conglomerates and an increased risk of thrombotic complications long-term period after the postponed COVID-19.

Введение. SARS-CoV-2 вызывает тяжелое респираторное заболевание у людей под названием «коронавирусная болезнь 2019 года» (COVID-19) [5]. Патогенез COVID-19 включает потерю регуляторного контроля продукции провоспалительных цитокинов. Серьезное ухудшение у некоторых пациентов связано с нарушением регуляции и избыточным выделением цитокинов (так называемый «цитокиновый шторм») [8, 9]. При адекватном Т-клеточном ответе рекрутированные к очагу инфекции Т-клетки оказывают протективное влияние и ограничивают рост и распространение вируса. Однако, накопление Т-лимфоцитов в ткани ведет к гиперактивной реакции с последующим повреждением тканей органа и возможным развитием «цитокинового шторма» [7].

Большое значение в патогенезе COVID-19 имеют клеточные компоненты иммунной системы. Особое внимание привлекают такие факторы врожденного иммунитета, как полиморфноядерные нейтрофилы, способные к образованию нейтрофильных внеклеточных ДНК-ловушек (НВЛ), что сопровождается не только выраженными иммуногенным эффектом, но и формированием тромбогенных и токсических осложнений. При этом, общий уровень нейтрофилов служит маркером острого инфекционного процесса, а следствием образования НВЛ являются тромботические осложнения, приводящие к острой дыхательной недостаточности при COVID-19 [1].

У пациентов с COVID-19 часто встречаются тромботические осложнения, гемостатические нарушения, имитирующие диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, связанную с сепсисом, но на фоне повышения риска тромбоза [3]. Циркулирующие агрегаты тромбоцитов с нейтрофилами, моноцитами, Т-клетками значительно выше у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми донорами [4].

Еще один механизм патогенеза COVID-19 связан с повреждением эритроцитов, что запускает каскад реакций, ведущих к полиорганной недостаточности [6]. В паренхиме

поврежденных легких у пациентов с COVID-19 присутствуют патологические формы эритроцитов, характерные для различных анемий. Поражение нейронов головного мозга, сосудов и гематотканевого барьера является следствием ишемии из-за невозможности переноса гемоглобина поврежденными эритроцитами и заканчивается на терминальных стадиях развития болезни их дисфункцией.

Цель работы – морфофункциональная характеристика состояния клеток крови и уровня продукции Th-1- и Th-17-ассоциированных цитокинов у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 волонтёров, перенесших COVID-19, в период с июля по декабрь 2020 г. Группы обследованных были сформированы в зависимости от длительности периода, прошедшего после клинических проявлений заболевания (1 месяц, 2 месяца и более 2-х месяцев) и от тяжести течения болезни. 6 человек составили группу сравнения (условно-здоровые лица). От каждого волонтёра предварительно было получено письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Для исследования кровь забирали из локтевой вены. Для определения продукции цитокинов венозную кровь с гепарином разводили в соотношении 1:4 средой RPMI 1640 (ПанЭко Россия), содержащей 100 мкг/мл гентамицина (ФГУП им. Н.А. Семашко, Россия). В качестве индуктора продукции цитокинов использовали стандартный Т-клеточный митоген конканавалин А (ПанЭко, Россия) в концентрации 15 мкг/мл. Продукцию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов для определения IFN-γ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и IL-17A (eBioscience, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «LAZURIT» (Dynex Technologies, USA).

Из 2 мкл цельной крови готовили мазки, фиксировали в 96% этаноле и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Оценивали морфологию эритроцитов и нейтрофилов с помощью микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Япония) и цифровой камеры VZ-C31S (VideoZavr, Россия) в программе VideoZavr (версия 1.5). Подсчитывали 200 клеточных структур, включая нативные неразрушенные нейтрофилы и трансформированные по типу нетоза клетки. Проводили подсчет эритроцитов по 6 полям зрения (не менее 600 клеток).

Результаты и обсуждение. Из 60 обследованных лиц у 7 человек (11,6%), перенесших COVID-19, было среднетяжелое или тяжелое течение заболевания, осложнившиеся вирусной пневмонией, остальные (88,4%) перенесли инфекцию в легкой форме с типичными клиническими признаками ОРВИ.

Ключевая роль в формировании реологических параметров крови принадлежит эритроцитам, поскольку они составляют 98% от общего объема клеточной популяции [2]. При исследовании мазков крови установлено, что у 33,3% лиц, переболевших COVID-19 не более месяца назад (I группа), и у 16,6% переболевших 2 и более месяцев назад (II и III группы), число дискоцитов составило 93,3±0,4%. Количество морфологически измененных эритроцитов (эхиноциты стоматоциты, сфероциты, овалоциты) у данных лиц возрастало до 6,7±0,2% ($p<0,05$) относительно показателей в группе сравнения, где число дискоцитов достигало 96,4±0,5%, а морфологически измененных форм клеток было не более 3,6±0,1%.

При анализе мазков крови у 8 человек (13,3%) с различной тяжестью перенесенной инфекции COVID-19 обнаружено умеренное нарушение морфологии отдельных нейтрофилов, напоминающее изменения, происходящие при формировании НВЛ. Количество нейтрофилов с нарушенной морфологией составило 2,0±0,3% что не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения. По литературным данным, у пациентов с COVID-19 количество трансформированных по типу нетоза нейтрофилов составляет 14,5% (2,9–28,6%), тогда как у практически здоровых доноров не превышает 5,0% (1,8–11,9%) [1].

Кроме того, у 14 человек (23,3%) с различной тяжестью перенесенной инфекции COVID-19 в мазках крови обнаружены конгломераты нейтрофилов и тромбоцитов, что свидетельствует о склонности данной категории лиц к тромбоэмболическим осложнениям. Известно, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к острому респираторному дистресс-

синдрому, при котором происходит активация нейтрофилами, в том числе с образованием НВЛ, запускается каскад-реакций свертывания крови и образование агрегатов тромбоцитов с нейтрофилами [4].

По результатам иммуноферментного анализа уровни спонтанной продукции IFN-γ у большинства волонтёров до 2-х месяцев после перенесенного COVID-19 (88,9% в I группе и 100% во II группе), были достоверно снижены относительно аналогичного показателя в группе сравнения в среднем в 3,5 раза ($p<0,05$), а восстановление регистрировали не ранее 3 месяца. Индуцированная конканавалином А продукция IFN-γ у большинства пациентов (85,1%) соответствовала норме для условно-здорового донора и была на уровне 715,1(312,7;1109,1) пг/мл. Установленное повышение в среднем в 6,2 раза ($p<0,05$) уровня индуцированной продукции IL-17 (156,6 (83,5;194,7) пг/мл) в 36,8% случаев на фоне снижения у большинства переболевших COVID-19 волонтёров (63,2%) требует дальнейшего изучения.

Заключение. Таким образом, анализ изменения митоген-индуцированной продукции IFN-γ лейкоцитами крови подтверждает факт восстановления функциональной активности клеток через 2–3 месяца после болезни, а выявленные морфофункциональные изменения клеток крови свидетельствуют о возможном их участии в формировании диссеминированных внутрисосудистых конгломератов и повышении риска развития тромботических осложнений, в отдаленный период после перенесенного COVID-19.

Литература:

1. Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев АС, Волков АЮ, Метелин ВБ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19 // Альманах клинической медицины. – 2020. – № 48 (S1). – С. 43–50. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.

2. Мороз В.В., Голубев А.М., Козлова Е.К., Афанасьев А.В., Гудкова О.Е., Новодержкина И.С., Марченков Ю.В., Кузовлев А.Н., Заржецкий Ю.В., Костин А.И., Волков Д.П., Яковлев В.Н. Динамика морфологических изменений эритроцитов и биохимических показателей консервированной цельной крови в различные сроки хранения // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 5–13.

3. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C., Petrey A.C., Tolley N.D., Guo L., Cody M., Weyrich A.S., Yost C.C., Rondina M.T., Campbell R.A. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 // Blood. – 2020. – V. 136, № 11. – P. 1317–1329. https://doi.org/10.1182/blood.2020007214

4. Mei H., Luo L., Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID‑19 // J Hematol Oncol. – 2020. – № 13. – P. 161. https://doi.org/10.1186/s13045-020-01003-z.

5. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020. – V. 368, № 6490. – P. 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.

6. Reva I., Yamamoto T., Rasskazova M., Lemeshko T., Usov V., Krasnikov Y., Fisenko A., Kotsyurbiy E., Tudakov V., Tsegolnik E., Oleksenko O., Korobkin A., Slabenko E., Shindina A., Gordzievskaya K., Furgal A., Reva G. Erythrocytes as a target of SARS COV-2 in pathogenesis of COVID -19 // Archiv Euromedica. – 2020. – V. 10, № 3. – P. 5–11. http://dx.doi.org/ 10.35630/2199-885X/2020/10/3.1.

7. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nature Reviews Immunology. – 2020. – № 20. – P. 363–374.

8. Wu D., Yang X.O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2020. https://doi.org/10.1016/j.jmii. 2020.03.005.

9. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the`Cytokine Storm' in COVID-19 // J Infect. – 2020. – V. 80, № 6. – P. 607–613. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.037.

УДК 616.9 Covid

COVID-2019 – НОВЫЕ УГРОЗЫ. ОПЫТ РАБОТЫ ПО ОРГАНИЗАЦИИ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

Кузнецова И.А., Бубнов А.В., Смелков С.Н., Смирнова Н.А.
Управление Роспотребнадзора по Вологодской области, Россия

Аннотация. Задача по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения области в 2020 году в условиях распространения новой коронавирусной инфекции решалась путем организации межведомственного взаимодействия, что позволило проведение первичных противоэпидемических и профилактических мероприятий при регистрации случаев COVID-19.

COVID-2019 – NEW THREATS. EXPERIENCE IN ORGANIZING INTERAGENCY COOPERATION IN A PANDEMIC

Kuznetsova I.A., Bubnov A.V., Smelkov S.N., Smirnova N.A.
Department of Rospotrebnadzor for the Vologda Region

Abstract. The task of ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the region's population in 2020 in the context of the spread of a new coronavirus infection was solved by organizing interagency cooperation, which made it possible to carry out primary anti-epidemic and preventive measures during the registration of COVID-19 cases.

Выполнение основной задачи по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения области в 2020 г. в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) достигалось за счет выстроенной системы противоэпидемической (профилактической) работы, межведомственного взаимодействия с органами власти, общественностью и предпринимательским сообществом. С момента начала развития ситуации Управлением Роспотребнадзора по Вологодской области инициировано рассмотрение вопроса на санитарно-противоэпидемической комиссии области с последующей разработкой соответствующего межведомственного Плана мероприятий по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, утвержденного Губернатором региона и организацией функционирования оперативного штаба на территории области. Создание оперативного штаба по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции на каждой административной территории области, обеспечение систематического режима работы с принятием управленческих решений.

В адрес Губернатора области подготовлены и внесены пять Предложений, на основании которых Постановлениями Правительства области поэтапно вводились ограничительные мероприятия. Реализованы мероприятия в рамках Постановлений Главного государственного санитарного врача Российской Федерации и Постановления Главного государственного санитарного врача Вологодской области от 26.03.2020 г. № 4 «О введении ограничительных мероприятий на территории Вологодской области». Введен с 17.03.2020 г. на территории Вологодской области режим «Повышенная готовность», обеспечивающий функционирование региона в особом режиме, включая обязательное использование населением области средств индивидуальной защиты органов дыхания, социальное дистанцирование, ограничительные мероприятия относительно массовых мероприятий и ограничений обязательного характера в отношении граждан старше 65 лет и лиц с хроническими заболеваниями.

В рамках межведомственного взаимодействия организована подготовка сектора здравоохранения области к развертыванию специализированных стационаров, обсерваторов, обеспечению необходимым оборудованием и средствами защиты.

В эпидпроцессе были задействованы все муниципальные образования региона, с основной территориальной локализацией в крупных городах, на которые пришлось 61%, а также с вовлечением всех социальных групп населения. В возрастной структуре преобладали лица возрастной группы от 18–50 лет (более 50%). За 2020 год зарегистрировано 15 крупных очагов групповой заболеваемости COVID-19 в организованных коллективах с числом пострадавших 763 человека (из них 5 случаев в медицинских организациях и 5 среди лиц, работающих вахтовым методом, 5 – в социальных учреждениях). Во всех случаях проведен комплекс противоэпидемических мероприятий с установлением причин формирования очагов.

На постоянной основе организовано проведение противоэпидемических мероприятий по каждому случаю регистрации новой коронавирусной инфекции (23761 случай на 31.12.20 г., показатель заболеваемости 2034,8 на 100 тыс. нас.), включая выявление инфицированных, их своевременную изоляцию и госпитализацию (выдано более 43 тыс. постановлений, за нарушения режима изоляции составлено 98 протоколов, 77 постановлений); проведение мероприятий в эпидемических очагах (за 2020 г. организованы противоэпидемические мероприятия в 16376 очагах), включая организацию медицинского наблюдения (организовано в отношении 93 тыс. граждан), лабораторного обследования (обследовано 698480 чел., проведено 762892 исследований) и дезинфекционных мероприятий (организовано проведение 23620 обработок). В рамках реализации полномочий и межведомственного взаимодействия с муниципалитетами и правоохранительными органами организованы рейдовые проверки в составе мобильных бригад за исполнением ограничительных мероприятий и требований санитарного законодательства (проверено 17110 объектов, за невыполнение санитарно-противоэпидемических мероприятий составлено 393 протокола об административных правонарушениях, вынесено 220 постановлений). В рамках контроля масочного режима юридическим лицам выдано 239 предписаний о проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, которые проверены в установленные сроки, предписанные мероприятия выполнены. Организована работа по контролю за пребывающими гражданами из зарубежных стран с учетом вводимых в 2020 г. ограничительных мероприятий (проведен контроль за исполнением установленных требований в отношении 12208 прибывших, за неисполнение требований санитарного законодательства составлено 169 протоколов об административных правонарушениях).

Организована и проведена работа по взаимной интеграции баз данных Управления, Центра гигиены и эпидемиологии, Медицинского информационно-аналитического центра региона по инфицированным COVID-19 и контактным лицам, в целях оперативного информирования граждан о результатах тестирования, а также организации СМС-оповещения о соблюдении требований при отнесении к указанным категориям. Дополнительно взаимный обмен данных на единой информационной площадке позволил в автоматизированном режиме передавать информацию в медицинские организации по контактным лицам для оперативной организации медицинского наблюдения с автоматической выдачей предписания. В рамках профилактического вектора организовано более 100 семинаров с бизнес-сообществом.

Заключение. В результате проводимой работы по предупреждению распространения COVID-19 на 31.12.20 г. показатель распространения инфекции (Rt) не превышал 1, показатель свободного коечного фонда соответствовал значению – 123,1%, охват тестированием – 292,4 на 100 тыс. населения, показатель летальности не превышал среднероссийских значений.

Благодаря проводимой межведомственной, целенаправленной работе в регионе реализованы механизмы проведения первичных противоэпидемических, профилактических мероприятий при регистрации случаев COVID-19, отработаны вопросы изоляции инфицированных и контактных лиц, установления медицинского наблюдения, определен алгоритм лабораторной диагностики, кроме того приняты меры по усилению санитарно-карантинного контроля в пункте пропуска «Аэропорт Череповец».

УДК 571.27

КОВИД КАК МУЛЬТИЦЕЛЕВАЯ ИНФЕКЦИЯ: ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ УПРАВЛЕНИЯ

Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин В.Ю., Миронов А.Ю., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Комбарова С.Ю.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Рассмотрены факторы и стратегии не антительного иммунитета, направленные на поддержание и укрепление здоровья индивидуумов и пациентов в связи с возможным присутствием в организме возбудителей *Covid-19*. При действии вирусов инфекций *Covid*-19 возможны поражение всех органов и вторичные изменения в них. Известны случаи устойчивой защиты пациентов от развития или осложнений болезней в присутствии *Covid*-19 на фоне ослабленного антительного иммунитета. В связи с этим возрастает интерес к антиковидной роли систем вспомогательного неспецифического (не антительного) иммунитета.

COVID AS A MULTI-TARGET INFECTION: PREVENTIVE MANAGEMENT STRATEGIES

Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Davydkin V.Yu., Mironov A.Yu., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S., Kombarova S.Yu.

Federal Budget Institution of Science "Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

Abstract. Factors and strategies of non-antibody immunity aimed at maintaining and strengthening the health of individuals and patients due to the possible presence of Covid-19 pathogens in the body are considered. Viruses of Covid 19 infections can cause the damage of all organs and secondary changes in them. There are cases of stable protection of patients from the development or complications of diseases in the presence of Covid 19 against the background of weakened antibody immunity. In this regard, there is an increasing interest in the anticovid role of the systems of auxiliary non-specific (non-antibody) immunity.

Цель – на основании собственных и литературных данных оценить потенциал не антительного иммунитета и предложить превентивные стратегии против болезней организма, сопровождающихся присутствием *Covid-19.*

Различают молекулярные, рецепторные и сетевые (каскадные) мишени в связи с *Covid*-19 на фоне дисбаланса (врожденного и приобретенного) защитных и других жизненно важных систем (далее в скобках – терапевтические подходы и стратегии коррекции дисбаланса):

1) Первые/ ключевые инициируемые и другие ранние молекулярно-рецепторные акты взаимного межпаттернового распознавания в контактах «*Covid*-19–Клетки человека»: взаимодействие белка-S1 штаммов вируса *Covid*-19 с рецепторами по типу «Лектины–Гликаны/гликоконъюгаты(ГК)» (вклад межмолекулярной и надмолекулярной/ ансамблевой паттерновой специфичности в системе «Вирус—Человек» с учетом вовлечения с обеих сторон молекулярных сборок в димеры, тримеры и мультимеры; связь событий в контактах с дальнейшим развитием или предотвращением инфекции) [1].

2) Реагирование на *Covid*-19 всех защитных и жизненно важных систем врожденного иммунитета (ВИ) организма, требующих профилактической поддержки и укрепления [1, 2]:

*система «Ренин-Ангиотензин» с участием рецептора ангиотензин-превращающей экзопептидазы (ACE2) (КФ 3.4.15.1.) (локализованное в очагах поражения ингибирование ACE2, использование укороченной ACE2 как антагониста рецепции патогена);

*система «Калликреин-Кинин» (локализованное ингибирование в контактах производными брадикинина);

*система свертывания крови (локализованное на уровне рецепции ингибирование гепарином, в том числе низкомолекулярными фрагментами);

*система комплемента (ингибирование каскадов реакций с участием маннан-связывающего белка или лектина (MBP, MBL), сиалосвязывающих фактора-Н и его производных; возможное ингибирование отдельных реакационных звеньев С3- и/или С5-каскадов; контроль уровня С1-ингибитора, особенно в случаях биомаркерных предвестников вероятных тромбоэмболических процессов);

*система против гипоксии в организме (эритропоэтины как терапевтические агенты против гипоксии крови и органов, а также для поддержания здорового статуса различных органов).

3) Детерминированные векторные метаболитные оси реагирующих на *Covid*-19 систем ВИ человека:

*Коммуникации систем комплемента и коагуляции в направлении «Комплемент—Коагуляция/ Тромбообразование» (терапевтический тарджетинг для контроля активации каскадов коагуляции и тромбоцитов, ингибирования фибринолиза, стимуляции клеток эндотелия с результатом предотвращения тромбоэмболии; другие варианты терапии);

*коммуникации «Комплемент–Калликреин-Кинин» (повышение надежности и глубины защиты путем налаженного кофункционирования обеих систем);

*коммуникации «Комплемент–Ренин-ангиотензин» (поддерживающие друг друга стратегии терапии с вовлечением каждой из систем);

*коммуникации «Комплемент–Другие системы защиты и жизнеобеспечения» через рецепторы комплемента, в том числе общие для комплемента и свертывания крови (управление как средство регуляции одновременно несколькими системами).

4) Лектиновые суперсистемы человека с пробиотическим, постбиотическим и защитным действием ВИ (интеграция пробиотических и постбиотических молекулярно-клеточных систем в единую защиту организма как «сеть-в-сети интерактома») [3-6].

5) Системы паттерны-распознающих лектиновых рецепторов (CLR, PRR) и Toll-подобных рецепторов (TLR, преимущественно TLR-2 и TLR-4) – единая универсальная распознающая ГК система клеточного ВИ (CLR и TLR как мишени управления пулами субпопуляций анти-*Covid*-19-NK- и других Т-клеток). Распознающие гликопаттерны/ГК системные популяции NK-клеток против опухолей на фоне протекающих в организме скрытых/латентных/ослабленных эпидемически значимых вирусных инфекций [7].

Заключение. Приведенные данные указывают на важную вспомогательную поддерживающую и укрепляющую суммарный иммунитет роль ВИ (его суммарного потенциала) в сочетании с пробиотической и постбиотической защитой в противостоянии вирусным и микробным (сочетанным) инфекциям и вызываемым ими болезням, усиливающимся в присутствии возбудителей *Covid*-19. При этом ВИ проявляет себя базисной глубинной сетью иммунитета, поддерживающей антительный иммунитет как надстроечный.

Литература:

1. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин И.Ю., Мелихова А.В., Давыдкин В.Ю. Перспективы защитных распознающих гликоконъюгаты не антительных систем против патологий и болезней в связи с присутствием *Covid* // Материалы Международной НПК по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 9–10 декабря 2020 г.) / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН, д-ра мед. наук, проф. В.В. Кутырева. – Саратов: Амирит, 2020. – С. 132–134.

2. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Afanasiev S.S., Davydkin V.Yu., Aleshkin V.A. Communications between proteins and glycoconjugates in organism infected with *Covid* // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2021; 10(1): 37–54. DOI: 10.20959/wjpr20211-19459

3. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Давыдкин И.Ю., Мелихова А.В., Давыдкин В.Ю. Алешкин В.А. Постбиотики против инфекций, болезней и других патологий // Проблемы научной мысли. – 2020. – Т. 3, № 7. – С. 3–21.
4. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Мелихова А.В., Давыдкин И.Ю., Давыдкин В.Ю. Постбиотические системы против инфекций и болезней // Материалы Международной НПК по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 9–10 декабря 2020 г.) / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН, д-ра мед. наук, проф. В.В. Кутырева. – Саратов: Амирит, 2020. – С. 135–137.
5. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Лектиновые суперсистемы человека с пробиотическим и защитным действием // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 231–238. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2020-65-4-231-238.
6. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Мелихова А.В., Давыдкин И.Ю., Давыдкин В.Ю. Постбиотики – составляющая лектиновой суперсистемы поддержки здоровья // В сборнике: Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения. Материалы всероссийской заочной научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием [Пермь, 13–15 мая 2020 г.]. Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. 2020. Сборник трудов конференции. – С. 192–202.
7. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Распознающие гликопаттерны NK-клетки против опухолей на фоне эпидемически значимых вирусных инфекций // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 144–153.

УДК 571.27

ПЕРСПЕКТИВЫ РАСПОЗНАЮЩИХ ГЛИКОКОНЪЮГАТЫ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ В СВЯЗИ С КОВИДОМ

Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин В.Ю., Мелихова А.В., Давыдкин И.Ю., Алешкин В.А.
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Проведена оценка потенциала защиты микробиологическими системами в сочетании с не антительными системами человека в связи с *Covid-19*. В действии таких систем ключевую роль играют коммуникативность, кофункционирование с гликоконъюгатами, цитокинами, антибиотиками и антибиотико-подобными агентами. Рассмотрены постбиотики и ангиотензин-рениновая система как составляющие суперсистемы организма. Обозначены пути конструирования антивирусных систем, а также разработки вакцин на основе белок-гликоконъюгатных взаимодействий. В организме функционирует распознающая гликоконъюгаты (ГК) лектиновая суперсистема (ЛСС) с про- и постбиотическим действием [1, 2, 18, 19, 21].

PROSPECTS OF PROTECTIVE SYSTEMS RECOGNIZING GLYCOCONJUGATES IN CONNECTION WITH COVID

Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Davydkin V.Yu., Melikhova A.V., Davydkin I.Yu., Aleshkin V.A.
Federal Budget Institution of Science "Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

Abstract. The potential of protection by microbiological systems in combination with non-antibody systems of humans in connection with Covid-19 was studied. In the action of such systems, the key role is played by communication, co-functioning with glycoconjugates, cytokines, anti-antibiotics and anti-antibiotic-like agents. Postbiotics and the angiotensin-renin system as

components of the body's supersystem are considered. The ways of designing antiviral systems, as well as developing vaccines based on protein-glycoconjugate interactions, are outlined. The body has a glycoconjugate-recognizing lectin supersystem (SSL) with pro-and post-biotic effects

Цель – акцентировать перспективы использования ГК-зависимых взаимодействий против ковида.

Роль гликанов в регуляции защиты против Covid-19. На примерах взаимораспознавания гликопротеинами (ГП) *Covid-19* (вирусными тримерными S-белками оболочечного шипа) и главной ГП-протеазы – ангиотензин-превращающего фермента-2 [ACE-2, КФ 3.4.15.1]) на альвеолярных эпителиальных клетках виден вклад ГК (распределения доступных гликанов белка) в распознавание вирусами *Covid-19* с участием взаимодействий ГК с лектинами или антителами. ACE-2 расщепляет белок S на нековалентно связанные субъединицы S1 (гликаны экспонированы) и S2 (для проникновения вируса в клетку). Взаимодействия в контакте регулируются плотностями гликанового слоя, разнообразием N-гликозидно связанных (Asn-) и O- гликозидно связанных (Ser/Thr-) гликанов (в том числе соотношением гликанов комплексного [сиало- и асиало-] и олигоманнозидного типов) на поверхности обоих взаимодействующих ГП (до 40% поверхности белка, в виде варьирующих по топографии углеводов гликоформ) [3, 7, 9, 14, 22, 26]. Гликаны влияют на конформацию ГП и формируют эпитопы корректирующего взаимодействия в контактах. Это используется при конструировании вакцин против *Covid* [9, 13]. Гликановый щит S-белка служит терапевтической целью для воздействия на молекулярную машину *Covid-19*, инактивации вируса, получения наночастиц вакцинного назначения [9]. В связи с конструированием вакцин рассматриваются, например, влияние отрицательно заряженных диацетилированных сиалогликанов (Neu5,9Ac2-альфа-) комплексного типа в S-белке, а также усиление эффективности вакцины на основе S-белка в присутствии дополнительного гликоинженирингового альфа-галактозильного эпитопа (Gal-альфа-1-3Gal-бета-1-4GlcNAc-R) [3, 13]. В качестве еще одного способа борьбы с *Covid-19* рассматривается конструирование наночастиц и наноповерхностей, нагруженных антивирусными полисахаридами [например, природными (потенциально, с про- и постбиотическим действием], в том числе с минимальными химическими модификациями) путем «слой-на-слой»- зависимым регулированием маскирования белка [22]. При этом в отношении взаимодействия ГП вирусов *Covid-19* с единственным участком связывания ACE-2 пента- и эйко-олигосахариды гепарина (кислого сульфатированного гликозаминогликана) обладают способностью предотвращать взаимодействие вирусов *Covid-19* с клетками человека на фоне поддержания нормы свертывающей кровь системы, включающей фиколины и другие лектины [25].

Защитное действие комплемента против Covid-19. Потребление свободных молекул C4 и/или C3 (в связи с взаимодействием с углеводы/белок-содержащих мишеней) в организме с *Covid-19* приводит к снижению нормальных уровней этих компонентов комплемента [8, 11]. Это выражается в снижении депозита фрагментов C4 (C4b) или C3 (C3b) на рецепторном лектине (CR1) комплемента и депозита фрагмента C4 (C4d) эритроцитов пациентов с *Covid-19* [17]. Инфекции *Covid-19* приводят к более сильному снижению в кровотоке лектиноподобной системы C4 и C3 в сравнении с системной красной волчанкой. Болезни приводят к развитию антифосфолипидного синдрома и тромбозов [8, 20]. У пациентов с SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 снижается в крови содержание сывороточного маннансвязывающего белка (МСБ – еще одного лектина системы комплемента) через активацию вирусами протеиназы MASP-2 комплекса с МСБ, которая инициирует лектиновый путь комплемента и генерирует C3-конвертазу (КФ 3.4.21.43) путем расщепления C4 и C2 [11, 16, 17]. В результате формируется мембранный лизирующий в дальнейшем любые опсонизированные вирусом клетки надмолекулярный ансамбль. ЛПСС4/С3 расходуется также в классическом и альтернативном путях комплемента, приводящих к лизису пораженных клеток. При этом терапевтическими могут быть ингибирование развития C3-инициируемых реакций и блокирование компонента C5

комплемента, что препятствует гипервоспалению и тромбовоспалению у пациентов с *Covid-19* [20].

Влияние гормонов в связи с инфекциями Covid-19. Эритропоэтины (как лектиновые системы форм, взаимодействующие с ГК и проявляющие широкий ряд активностей, в том числе через чувствительную к ГК рецепцию в легких, печени, сердце и мозге) – перспективные кандидаты для сопровождающей, поддерживающей, адъювантной терапии Ковида [12, 23, 24].

Защитная роль постбиотических систем (ПС) в предотвращении распространения и усиления Covid-19 в организме. Рассматривается взаимосвязь между дисбиозами в организме и статусом болезней *Covid-19* [5, 15, 27]. Акцентируются направления антивирусного и антимикробного действия ПС в метаболических осях «Кишечник–Легкие» и «Кишечник–Мозг» [5, 6, 15, 21]. ПС выступают как биомаркеры метаболизма, адекватного текущему статусу *Covid-19.* Кислые постбиотические микробные олигосахариды и их производные перспективны против *Covid*-действия, подобно олигосахаридам животных [22]. Следует отметить перспективность ПС в предотвращении инфекций, сочетанных с ковидными.

Выводы. Приведенные выше данные указывают на то, что:

а) ангиотензин-рениновая система дополняет ЛСС организма с постбиотическим/ пробиотическим действием против патогенов;

б) ГК перспективны как регуляторы распознавания патогенов, предотвращения вирусных инфекций, включая ковидные;

в) межпаттерновое распознавание ЛСС в отношении ГК перспективно для конструирования метаболитно-клеточных каскадно-сборочных средств терапии и антивирусных вакцин.

Литература:

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Лектиновые суперсистемы человека с пробиотическим и защитным действием // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 231–238. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2020-65-4-231-238.

2. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Давыдкин В.Ю., Мелихова А.В., Давыдкин И.Ю., Алешкин В.А. Постбиотики против инфекций, болезней и других патологий // Проблемы научной мысли. – 2020. – Т. 3, № 7. – С. 3–21.

3. Adamo R., Sonnino S. Impact of glycoscience in fighting Covid-19 // Glycoconjugate Journal. – 2020 Jun 5 : 1–2. DOI: 10.1007/s10719-020-09929-9

4. Aguilar-Toalá J.E., Hall F.G., Urbizo-Reyes U.C., Garcia H.S., Vallejo-Cordoba B., González-Córdova A.F. [et al.]. In *Silico* Prediction and *In Vitro* Assessment of Multifunctional Properties of Postbiotics Obtained From Two Probiotic Bacteria // Probiotics and Antimicrobial Proteins. – 2019 Jul 6. DOI: 10.1007/s12602-019-09568-z

5. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in *Covid*-19 // Turkish Journal of Biology. – 2020. – V. 44, № 3. – P. 265–272. DOI: 10.3906/biy-2005-102.

6. Andrade M.C., de Faria R.S., Nobre S.A.M. *Covid*-19: Can the symptomatic SARS-CoV-2 infection affect the homeostasis of the gut-brain-microbiota axis // Medical Hypotheses. – 2020 Nov; 144: 110206. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110206

7. Bernardi A., Huang Y., Harris B., Xiong Y., Nand S., McDonald K.A. [et al.]. Development and simulation of fully glycosylated molecular models of ACE2-Fc fusion proteins and their interaction with the SARS-CoV-2 spike protein binding domain // PLoS One. 2020 Aug 5; 15(8):e0237295. DOI: 10.1371/journal.pone.0237295

8. Cardoso E.M., Hundal J., Feterman D., Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and Covid-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology // Clinical Rheumatology. – 2020. – Vol. 39, № 9. – P. 2811-2815. DOI: 10.1007/s10067-020-05310-1

9. Casalino L., Gaieb Z., Goldsmith J.A., Hjorth C.K., Dommer A.C., Harbison A.M. [et al.]. Beyond Shielding: The Roles of Glycans in SARS-CoV-2 Spike Protein // bioRxiv preprint DOI: https://doi.org/10.1101/2020.06.11.146522.
10. Cuccui J., Wren B. Hijacking bacterial glycosylation for the production of glycoconjugates, from vaccines to humanised glycoproteins // The Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – V. 67, № 3. – P. 338–350. DOI: 10.1111/jphp.12321
11. Dheir H., Sipahi S., Yaylaci S., Köroğlu M., Erdem A.F., Karabay O. Is there relationship between SARS-CoV-2 and the complement C3 and C4? // Turkish Journal Medical Sciences. – 2020 May 18;50(4):687–688. DOI:10.3906/sag-2004-336
12. Ehrenreich H., Weissenborn K., Begemann M., Busch M., Vieta E., Miskowiak K.W. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe *Covid-19* // Molecular Medicine. – 2020; 26: 58. DOI: 10.1186/s10020-020-00186-y
13. Galili U. Amplifying immunogenicity of prospective *Covid-19* vaccines by glycoengineering the coronavirus glycan-shield to present alpha-Gal epitopes // Vaccine. – 2020. – V. 38. – P. 6487–6499.
14. Grant O.C., Montgomery D., Ito K., Woods R.J. Analysis of the SARS-CoV-2 spike protein glycan shield reveals implications for immune recognition // Scientific Reports. – 2020; 10:14991. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-71748-7
15. He L.-H., Ren L.-F., Li J.-F., Wu Y.-N., Li X., Zhang L. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection // Frontiers in Microbiology. – 2020 Jun 9;11:1388. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01388.
16. Java A., Apicelli A.J., Liszewski M.K., Coler-Reilly A., Atkinson J.P., Kim A.H. [et al.]. The complement system in *Covid-19*: friend and foe? // JCI Insight. - 2020 Aug 6;5(15):e140711. DOI: 10.1172/jci.insight.140711
17. Kisserli A., Schneider N., Audonnet S., Tabary T., Goury A., Cousson J. [et al.]. Acquired decrease of the C3b /C4b receptor (CR1, CD35) and C4d deposits on Erythrocytes from ICU COVID-19 Patients // medRxiv preprint DOI: https://doi.org/10.1101/2020.08.10.20162412
18. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Davydkin V.Yu., Melikhova A.V., IDavydkin.Yu., Aleshkin V.A. Relationships between probiotic lectins and postbiotics // World Journal Advanced Research Review. – 2020. – V. 7, No 1. – P. 142–148. DOI**:** 10.30574/wjarr.2020.7.1.0234.
19. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Davydkin V.Yu., Aleshkin V.A. Enzymes and lectins in biotechnology: A current status // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2021; 10(2): 150–170. DOI: 10.20959/wjpr20212-19798.
20. Mastellos D.C., Pires da Silva B.G.P., Fonseca B.A.L., Fonseca N.P., Auxiliadora-Martins M., Mastaglio S. [et al.]. Complement C3 vs C5 inhibition in severe *Covid-19*: Early clinical findings reveal differential biological efficacy // Clinical Immunology. – Nov; 220: 108598. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108598
21. Moradi M., Molaei R., Guimarães J.T. Lactobacillu postbiotics to combat microorganisms high and low molecular weight. A review on preparation and chemical analysis of postbiotics from lactic acid bacteria // Enzyme Microb. Technol. – 2021 Feb; 143:109722. doi: 10.1016/j.enzmictec.2020.109722.
22. Otto D.P., de Villiers M.M. Layer-by-Layer Nanocoating of Antiviral Polysaccharides on Surfaces to Prevent *Coronavirus* Infections // Molecules. – 2020 Aug; 25(15): 3415. DOI: 10.3390/molecules25153415
23. Sahebnasagh A., Mojtahedzadeh M., Najmeddin F., Najafi A., Safdari M., Ghaleno H.R. [et al.]. A Perspective on Erythropoietin as a Potential Adjuvant Therapy for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with *Covid-19* // Archives of Medical Research. – 2020 Aug 11. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.08.002
24. Soliz J., Schneider-Gasser E.M., Arias-Reyes C., Aliaga-Raduan F., Poma-Machicao L., Zubieta-Calleja G. [et al.]. Coping with hypoxemia: Could erythropoietin be an adjuvant treatment of *Covid*-19? // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2020 Aug; 279: 103476. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103476

25. Yang Y., Du Y., Kaltashov I.A. The Utility of Native MS for Understanding the Mechanism of Action of Repurposed Therapeutics in *Covid-19*: Heparin as a Disruptor of the SARS-CoV-2 Interaction with Its Host Cell Receptor // Analytical Chemistry. – 2020 Aug 18; 92(16):10930-10934. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c02449
26. Zhao P., Praissman J.L., Grant O.C., Cai Y., Xiao T., Rosenbalm K.E. [et al.]. Virus-Receptor Interactions of Glycosylated SARS-CoV-2 Spike and Human ACE2 Receptor // Cell Host & Microbe. – 2020 Aug 24;S1931-3128(20)30457-1. DOI: 10.1016/j.chom.2020.08.004
27. Żółkiewicz J., Marzec A., Ruszczyński M., Feleszko W. Postbiotics – A Step Beyond Pre- and Probiotics // Nutrients. – 2020 Aug; 12(8): 2189. DOI: 10.3390/nu12082189

УДК 616.24-002.17

ОЦЕНКА НАПРЯЖЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДИНАМИКЕ ДО 150 ДНЯ ОТ ДНЯ МАНИФЕСТАЦИИ БОЛЕЗНИ

Любавина[1] Н.А., Милютина[1,2] М.Ю., Макарова[1,2] Е.В., Полякова[1] И.В., Некаева[1] Е.С., Галова[1] Е.А., Одинцов[1] Г.А.

[1]*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия*

[2]*ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

Аннотация. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, обуславливает высокую заболеваемость и смертность во всем мире. В настоящее время гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 является основным направлением исследований при COVID-19 в связи с высокой клинической значимостью и важностью для разработки вакцин и терапевтических препаратов. Целью настоящего пилотного исследования явилось выявление уровня и длительности циркулирования Анти SARS CoV-2 IgG в сыворотке крови у пациентов, перенесших COVID-19. Срок наблюдения за пациентами составил до 150 дня от манифестации болезни.

Работа выполнена на базе инфекционного стационара Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ и кабинета Диспансерного наблюдения за переболевшими новой коронавирусной инфекцией. Определение напряженности специфического иммунного ответа при COVID-19 проводили на основании анализа данных о содержании специфических Анти SARS COV-2 IgG антител в сыворотке крови у 138 пациентов в возрасте от 22 до 90 лет с диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19/реконвалесцент COVID-19 в течение до 150 дня с момента первых проявлений болезни. Заключение о содержании Анти SARS COV-2 IgG антител делали по данным исследования сыворотки образцов периферической венозной крови 138 больных/ реконвалесцентов COVID-19 в возрасте от 22 до 90 лет методом иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты выражали в единицах оптической плотности (ОП), коэффициента позитивности и титрах. Определение оптической плотности проводили с помощью иммуноферментного микропланшетного анализатора INFINITE F50 модель TECAN, производства Австрии.

Заметное увеличение ОП/КП антител регистрировали к 17 дню от начала первых проявлений заболевания, далее, с 18 по 29 день болезни определялось продолжающееся проградиентное повышение содержания антител; «плато» максимальных значений специфических Анти SARS-COV-2 IgG обнаруживались в период с 30 и к 75 дню от первых проявлений болезни. Далее, начиная с 76 до 150 дня была зарегистрирована тенденция к регрессу напряженности специфического иммунного ответа. Определена детерминанта «время», оказывающая существенное влияние на напряженность специфического иммунного ответа при COVID-19.

Проведена оценка напряженности специфического иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции по уровню Анти SARS COV-2 IgG в сыворотке крови в динамике до 150 дня от манифестации болезни. Показана возможность прогнозирования сроков полного исчезновения защитных специфических Анти SARS COV-2 IgG в сыворотке крови в среднесрочной перспективе.

Ключевые слова: COVID-19, гуморальный иммунитет, антитела к SARS COV-2.

ASSESSMENT OF THE INTENSITY OF THE SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN THE DYNAMICS UP TO 150 DAYS FROM THE DAY OF THE DISEASE MANIFESTATION

Lyubavina[1] N.A., Milyutina[1,2] M.Yu., Makarova[1,2] E.V., Polyakova[1] I.V., Nekaeva[1] E.S., Galova[1] E.A., Odintsov[1] G.A.

[1]*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia*
[2]*Federal Budgetary Institution of Science "Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia*

Abstract. COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is causing high morbidity and mortality worldwide. Currently, the humoral immune response to SARS-CoV-2 is the main focus of research in COVID-19 due to its high clinical significance and importance for the development of vaccines and therapeutic drugs. The aim of this pilot study was to determine the level and duration of circulation of Anti-SARS CoV-2 IgG in the blood serum of patients who had undergone COVID-19. The follow-up period was up to 150 days from the onset of the disease.

The work is done on the basis of the infectious department of the University hospital of the "Privolzhsky Research Medical University", Ministry of healthcare of the Russian Federation and the Cabinet of follow-up for survivors of the new coronavirus infection. The intensity of the specific immune response in COVID-19 was determined based on the analysis of data on the content of specific Anti-SARS COV-2 IgG antibodies in the blood serum of 138 patients aged 22 to 90 years with a diagnosis COVID-19/convalescent COVID-19 for up to 150 days after the first manifestations of the disease. The conclusion about the content of Anti-SARS COV-2 IgG antibodies was made according to the study of serum samples of peripheral venous blood of 138 patients/convalescents of COVID-19 aged 22 to 90 years by the method of enzyme immunoassay (ELISA). The results were expressed in units of optical density (OD), the positivity rate (PR) and the titers. The optical density was determined using an enzyme-linked immunosorbent microplate analyzer INFINITE F50 model TECAN, manufactured in Austria.

Noticeable increase in OD/PR antibodies were recorded for 17 days from the beginning of the first manifestations of the disease, further, from 18 to 29 day of illness was determined progradient continued elevated levels of antibodies; "plateau" the maximum values of specific Anti-SARS-COV-2 IgG was detected between 30 and 75 day of the first manifestations of the disease. Further, starting from day 76 to day 150, a tendency to regression of the intensity of a specific immune response was registered. The pair regression analysis revealed the determinant "time", which has a significant effect on the intensity of the specific immune response in COVID-19.

The intensity of the specific immune response in a new coronavirus infection was assessed by the level of Anti-SARS COV-2 IgG in the blood serum in the dynamics up to 150 days after the manifestation of the disease. It is shown that it is possible to predict the time of complete disappearance of protective specific Anti-SARS COV-2 IgG in the blood serum in the medium term.

Key words: COVID-19, humoral immunity, antibodies to SARS COV-2.

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, продолжается, обуславливая высокую заболеваемость и смертность во всем мире [1]. В настоящее время гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 является основным направлением исследований при COVID-19 в связи с высокой

клинической значимостью и важностью для разработки вакцин и терапевтических препаратов. В ответ на заражение организм начинает реагировать выработкой иммуноглобулинов (Ig) различных классов. IgG начинают определяться в крови примерно через 3–4 недели после контакта с вирусом и циркулируют в сосудистом русле пациентов достаточно длительное время.

Антитела, нацеленные на спайковый S-белок, способны эффективно нейтрализовать вирус [2, 3]. Наличие IgG к нуклеокапсидному N-белку рассматривается в качестве маркера перенесенной инфекции. Установлено, что уровни анти-SARS-CoV-2 IgG, направленных как против N-, так и S-белка, хорошо коррелируют с вируснейтрализующей активностью [4, 5].

При COVID-19 в настоящее время опубликованы результаты лишь нескольких коротких исследований гуморального иммунного ответа, проведенных, в основном, у госпитализированных больных. Они сообщают о появлении IgG против SARS-CoV-2 в сыворотке крови большинства пациентов [2, 4, 6-9]. Вместе с тем, некоторые пациенты, преимущественно, с легкими формами заболевания оставались серонегативными [10–12], но в связи с коротким периодом ранних наблюдений (менее 25–50 дней) предполагалось, что сероконверсия происходит позже и у всех больных, но чувствительность и специфичность используемых тестов для определения IgG накладывают свои ограничения [13].

Длительность протективного иммунитета против SARS-CoV-2 на текущий момент времени неизвестна. Остаются ограниченными и противоречивыми сведения о динамике антительного ответа и особенностях серологического статуса у разных групп пациентов [7, 13, 14-18]. Небольшой объем проведенных на настоящий момент исследований, неоднозначность накопленных данных, непродолжительный период наблюдения не позволяют сделать обоснованные выводы об особенностях специфического иммунитета при новой коронавирусной инфекции.

Целью настоящего пилотного исследования явилось выявление уровня и длительности циркулирования Анти SARS CoV-2 IgG в сыворотке крови у пациентов, перенесших COVID-19. Срок наблюдения за пациентами составил до 150 дня от манифестации болезни.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе инфекционного стационара Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ и кабинета Диспансерного наблюдения за переболевшими новой коронавирусной инфекцией. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Определение напряженности специфического иммунного ответа при COVID-19 проводили на основании анализа данных о содержании специфических Анти SARS COV-2 IgG антител в сыворотке крови во взаимосвязи с результатами комплексного обследования и динамического наблюдения за 138 пациентами в возрасте от 22 до 90 лет с диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19/реконвалесцент COVID-19 в течение до 150 дня с момента первых проявлений болезни.

Заключение о содержании Анти SARS COV-2 IgG антител делали по данным исследования сыворотки образцов периферической венозной крови больных/ реконвалесцентов COVID-19 методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве тест-систем использовали наборы «SARS-Cov-2-IgG-ИФА-БЕСТ» производства «ВЕКТОР БЕСТ ВОЛГА», Россия. Постановку анализа проводили согласно инструкции производителя. Результаты выражали в единицах оптической плотности (ОП), коэффициента позитивности, (КП – величина расчетная, рассчитывается как отношение оптической плотности исследуемого образца к оптической плотности отрицательного контрольного образца) и титрах. Определение оптической плотности проводили с помощью иммуноферментного микропланшетного анализатора INFINITE F50 модель TECAN, производства Австрии.

Результаты и обсуждение. Уровень Анти SARS-COV-2 IgG в образцах сыворотки крови (n=314) COVID-19-позитивных пациентов в период до 150 дня от начала первых проявлений заболевания был различным: четверть (79/25,16%) образцов были негативными, остальные (235/74,84%, p=0,001) – позитивными. В числе позитивных сывороток отмечались различия по титрам Анти SARS-COV-2 IgG; чаще встречались титры антител ≥ 1/200 ($p<0,05$).

Заметное увеличение ОП/КП антител регистрировали к 17 дню от начала первых проявлений заболевания (I период, n=124), далее, с 18 по 29 день болезни (II период, n=98) определялось продолжающееся проградиентное повышение содержания антител; «плато» максимальных значений специфических Анти SARS-COV-2 IgG обнаруживались в период с 30 и к 75 дню (III период, n=57) от первых проявлений болезни. Далее, начиная с 76 до 150 дня (IV период, n=35), была зарегистрирована тенденция к регрессу напряженности специфического иммунного ответа.

В I период вариационный ряд титров Анти SARS-COV-2 IgG был «пестрым», но чаще других ($p<0,05$) регистрировали титры антител ≤1/800 (1/400 – с частотой 26,79%; 1/800 – с частотой 28,57%).

Во II периоде чаще других обнаруживались титры антител ≥ 1/1600 (21,35%), у трети (31,46%) пациентов – достигали значений 1/12800.

В III временном периоде более, чем у половины (55,36%) обследованных пациентов титры Анти SARS-COV-2 IgG достигали и превышали значения 1/12800.

В IV периоде, наряду с тем, что максимальные значения титров специфических IgG антител к вирусу обнаруживались у 44,12% пациентов, в каждом пятом случае (20,59%) титры антител были существенно ниже (1/1600).

Применение корреляционного и парного регрессионного анализа подтвердило наличие прямой взаимосвязи между напряженностью специфического иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции и временем, прошедшем от момента появления первых симптомов заболевания в I–III периоде, в т.ч. с существенным уменьшением вклада фактора времени в напряженность иммунного ответа к III периоду; и обратную – в IV временном периоде. Таким образом, уровень Анти SARS CoV-2 IgG при COVID-19 в период до 150 дня болезни зависит от времени, прошедшего со дня манифестации болезни.

Напряженность специфического иммунного ответа нарастает постепенно, существенно увеличивается к 18 дню заболевания (I период), достигает максимума в период 30–75 день (III период) от первых проявлений болезни; вклад детерминанты «время» в напряженность иммунного ответа уменьшается в направлении от I к III временному периоду более чем в 10 раз.

Напряженность специфического иммунного ответа снижается, начиная с 76 дня от момента начала заболевания; результаты парного регрессионного анализа свидетельствуют о возможности прогнозирования сроков полного исчезновения защитных специфических Анти SARS COV-2 IgG в сыворотке крови.

Заключение. Проведена оценка напряженности специфического иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции по уровню Анти SARS COV-2 IgG в сыворотке крови в динамике до 150 дня от манифестации болезни. Определена детерминанта «время», оказывающая существенное влияние на напряженность специфического иммунного ответа при COVID-19. Установлено, что вклад детерминанты «время» в напряженность иммунного ответа уменьшается в направлении от 1-го к 75-му дню от начала манифестации болезни более чем в 10 раз. Показано, что напряженность специфического иммунного ответа снижается, начиная с 76 дня от момента манифестации заболевания; показана возможность прогнозирования сроков полного исчезновения защитных специфических Анти SARS COV-2 IgG в сыворотке крови в среднесрочной перспективе.

Литература:

1.Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.Wu Z, McGoogan JM. JAMA. 2020 Apr 7; 323(13):1239–1242.

2.Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Ni L, Ye F, Cheng, M.-L, et al. Immunity. 2020 Jun 16; 52(6):971–977.e3.

3.Recognition of the SARS-CoV-2 receptor binding domain by neutralizing antibodies. Yuan M, Liu H, Wu NC, Wilsona IA. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Oct 10 2020 Oct 10; S0006-291X(20)31921-5.

4.Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. To KK, Tsang OT, Leung WS,et al. Lancet Infect Dis. 2020 May; 20(5):565–574.
5.Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Wu F, Wang A, Liu M, etal. medRxiv. 2020:2020.03.30.20047365.
6.Longitudinal Change of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zhang Z. et al. J Infect Dis. 2020 Jun 29; 222(2):183–188.
7.Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Nat Med. 2020 Jun; 26(6):845–848.
8.Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Guo L, Ren L, Yang S, et al. Clin Infect Dis. 2020;71(15):778–85.
9.Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Nature. 2020;581(7809):465–9.
10.Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. Lou B, Li TD, Zheng SF, et al. Eur Respir J. 2020; 56: 2000763.
11.Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, Grant R, et al. EBioMedicine 2020 V. 59, 102915.
12.Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Emerg Infect Dis. 2020;26(7):1478–88.
13.Serum-IgG responses to SARS-CoV-2 after mild and severe COVID-19 infection and analysis of IgG non-responders. Marklund E, Leach S, Axelsson H, et al. PLoS One. 2020; 15(10): e0241104.
14.Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Nat Med. 2020 Aug; 26(8):1200–1204.
15.SARS-CoV-2 infection induces robust, neutralizing antibody responses that are stable for at least three months. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. medRxiv. 2020:2020.07.14.20151126.
16.Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. Xiao AT, Gao C, Zhang S. J Infect. 2020;81(1):147–78.
17.Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. Cervia C, Nilsson J, ZurbuchenY, et al. bioRxiv. 2020:2020.05.21.108308.
18.Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Clin Infect Dis. 2020 Nov 19; 71(16):2027–2034.

УДК 616.24-002.17

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Милютина[1,2] М.Ю., Любавина[2] Н.А., Макарова[1,2] Е.В., Полякова[2] И.В., Некаева[2] Е.С., Галова[2] Е.А., Егорская[2] А.Т.

[1]*ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

[2]*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия*

Аннотация. Пандемия новой коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) продолжается с ежедневным увеличением количества заболевших и погибших [1]. Восстановление после COVID-19 длительное, в связи с чем появилось новое понятие «Постковидный синдром». Многочисленные симптомы и их продолжительность снижают качество жизни пациентов, перенесших COVID-19. Целью данного исследования явилась

оценка клинических, лабораторных, инструментальных симптомов и качества жизни у реконвалесцентов COVID-19.

Исследование выполнено на базе кабинета Диспансерного наблюдения за переболевшими новой коронавирусной инфекцией Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. На первичный осмотр после стационарного лечения по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19 явились 78 человек. Им было проведено комплексное обследование, включающее общеклинические методы, лабораторные исследования; неинвазивный интегральный гемодинамический мониторинг при помощи аппаратно-программного комплекса Симона 111; компьютерная томография органов грудной клетки. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 через 1,5–2 месяца и через 5–6 месяцев после выписки из стационара.

На момент осмотра через 6–8 недель после выписки только у 13 (16,7%) пациентов уже не отмечалось очаговых и инфильтративных изменений в легких. На момент первичного осмотра наиболее часто пациентов беспокоили одышка, кашель, потеря контроля над артериальным давлением и сохранявшееся нарушение обоняния. У 46,2% больных наблюдалось снижение индекса доставки кислорода к тканям и адаптационного потенциала. У обследованных больных наблюдалось снижение всех компонентов здоровья, наиболее выраженное в разделах "Физическое функционирование", "Общее здоровье", "Жизнедеятельность", "Психическое здоровье". Качество жизни оставалось ниже среднего уровня в течение 6 месяцев после выписки из стационара.

Таким образом, у реконвалесцентов COVID-19 наблюдались длительные клинические симптомы, медленное восстановление легочной паренхимы и снижение качества жизни. Оценка отдельных компонентов снижения качества жизни после COVID-19 позволит проводить целенаправленные профилактические мероприятия для повышения уровня физического и психоэмоционального состояния пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, SF-36 опросник, качество жизни.

ASSESSMENT OF CLINICAL SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE IN CONVALESCENTS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Milyutina[1,2] M.Yu., Lyubavina[2] N.A., Makarova[1,2] E.V., Polyakova[2] I.V., Nekaeva[2] E.S., Galova[2] E.A., Egorskaya[2] A.T.

[1]*Federal Budgetary Institution of Science "Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia*

[2]*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia*

Abstract. The 2019 new coronavirus disease (COVID-19) pandemic continues with a daily increase in the number of cases and deaths. Recovery after COVID-19 is long, and therefore a new concept of "Long-COVID" has appeared. Multiple symptoms and their duration reduce the quality of life of patients who have had COVID-19. The aim of this study was to evaluate the clinical, laboratory, and instrumental symptoms and quality of life in COVID-19 convalescents.

The study was performed on the basis of the Cabinet of follow-up for survivors of the new coronavirus infection of the University hospital “Privolzhsky Research Medical University”. A total of 78 people attended the initial examination after inpatient treatment for the new coronavirus infection COVID-19. The comprehensive examination included general clinical methods, laboratory tests; non-invasive integrated hemodynamic monitoring using the Simona 111 hardware and software complex; computed tomography of the lungs. The quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire at 1,5-2 months and 5-6 months after discharge from the hospital.

At the time of examination, 6–8 weeks after discharge, only 13 (16,7%) of the patients no longer had focal and infiltrative changes in the lungs. At the time of the initial examination, the patients were most often concerned about shortness of breath, cough, loss of control over blood pressure and persistent olfactory impairment In 46,2% of patients, there was a decrease in the index

of oxygen delivery to the tissues and the adaptive potential. The surveyed patients showed a decrease in all components of health, most pronounced in the sections "Physical functioning", "General health", "Vital activity", "Mental health". The quality of life remained below the average level for 6 months after discharge from the hospital.

Thus, COVID-19 convalescents showed long-lasting clinical symptoms, slow recovery of the pulmonary parenchyma, and a decrease in the quality of life. The assessment of individual components of the decline in the quality of life after COVID-19 will allow us to carry out targeted preventive measures to improve the level of physical and psychoemotional state of patients.

Key words: COVID-19, SF-36 questionnaire, the quality of life.

Введение. Пандемия новой коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) продолжается с ежедневным увеличением количества заболевших и погибших [1]. Восстановление после COVID-19 длительное, в связи с чем появилось новое понятие «Постковидный синдром» [2]. Многочисленные симптомы и их продолжительность снижают качество жизни пациентов, перенесших COVID-19. Качество жизни, по определению ВОЗ, – это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии [3]. Качество жизни отражает влияния заболевания и лечения на состояние больного. Общие опросники применяют для оценки КЖ как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях. Этот вид опросников имеет широкий охват компонентов КЖ. С их помощью проводят исследование норм КЖ в здоровой популяции в сравнении с особенностями, которые имеются при различных заболеваниях. Опросник SF-36 в настоящее время наиболее часто используются в клинических исследованиях во всем мире [4]. Опросник состоит из 36 пунктов по 8 шкалам: показатели физического здоровья: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием(RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH); показатели психологического здоровья: жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH) [5].

Целью данного исследования явилась оценка клинических, лабораторных, инструментальных симптомов и качества жизни у реконвалесцентов COVID-19.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе кабинета Диспансерного наблюдения за переболевшими новой коронавирусной инфекцией Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. На первичный осмотр после стационарного лечения по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19 явились 78 человек. Им было проведено комплексное обследование, включающее общеклинические методы, лабораторные исследования; неинвазивный интегральный гемодинамический мониторинг при помощи аппаратно-программного комплекса Симона 111; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 через 1,5-2 месяца и через 5-6 месяцев (157 [140,0; 178,0] дней) после выписки из стационара. Перед подсчетом показателей качества жизни проводилась перекодировка ответов согласно инструкции, для каждой шкалы максимальное значение равно 100, средний уровень – 50. Чем выше оценка, тем лучше показатель качества жизни [5].

Возраст пациентов, явившихся на амбулаторный прием, составил от 30 до 80 лет (54,1±12,7 лет). С начала заболевания к моменту первичного осмотра прошло 69,0 [60,0; 80,0] дней, после выписки из стационара – 44,5 [36,0; 57,0] дня.

Результаты и обсуждение. Большинство пациентов (41 человек, 52,6%) во время госпитализации имели КТ2 степень вирусного поражения легких, 25 человек (32,1%) – КТ3 степень, 8 (10,3%) – КТ1 и 4 (5,1%) – КТ4 степень поражения. На момент осмотра через 6–8 недель после выписки у 13 из них уже не отмечалось очаговых и инфильтративных изменений в легких (КТ0). Среди остальных лиц преобладало наличие остаточных изменений по типу «матового стекла» с вовлечением легочной паренхимы до 25% (КТ1, 39 человек). КТ2 степень на момент осмотра имели 23 пациента, КТ3 – 3 человека.

На момент первичного осмотра наиболее часто пациентов беспокоили одышка (в 28 случаях, 35,9%) и кашель (в 26 случаях, 33,3%). У 18 человек (23,1%) была выявлена потеря контроля над артериальным давлением (АД) и необходимость усиления гипотензивной терапии. У 9 (11,5%) пациентов отмечено сохранявшееся нарушение обоняния. 7 (9%) человек жаловались на боль и тяжесть в правом подреберье; 7 – на расстройства мочеиспускания и/или боль в поясничной области. У 5 больных после выписки из госпиталя сохранялась субфебрильная лихорадка; у 3 человек – диарея. Среди лиц, обследованных амбулаторно после выписки, у 10 человек (12,8%) выявлено обострение сопутствующих заболеваний.

Показатели общего и биохимического анализа крови, а также коагулогические показатели у реконвалесцентов соответствовали показателям условно здоровых.

Исследование показателей неинвазивного гемодинамического мониторинга выявило нарушение функционального баланса, снижение индекса доставки кислорода к тканям и снижение адаптационного потенциала организма у 36 человек, что составило 46,2% от всей группы обследованных лиц.

Показатели качества жизни у реконвалесцентов COVID-19 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели трансформированных 8 шкал SF-36 у реконвалесцентов COVID-19.

Шкалы опросника SF-36	(1)Показатель через 1,5–2 мес.	(2)Показатель через 5–6 мес.	Значение p (1–2)
Физическое функционирование (PF)	75[50;90]	47,5[35;60]	p=0,02
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	50[0;100]	50[25;75]	p=0,95
Интенсивность боли (BP)	62[41;100]	46,5[31;100]	p=0,54
Общее состояние здоровья (GH)	57[37;72]	53,5[25;72]	p=0,63
Физический компонент здоровья (PH)	42,9[36,1;48,8]	38,5[32,3;42,3]	p=0,12
Жизненная активность (VT)	55[40;75]	60[45;75]	p=0,61
Социальное функционирование (SF)	75[50;87,5]	81,2[50;100]	p=0,55
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	100[33;100]	33,3[0;100]	p=0,17
Психическое здоровье (MH)	62[44;80]	58[52;80]	p=0,51
Психологический компонент здоровья (MH)	45[33,6;55,8]	45,7[34,2;59]	p=0,63

При анализе качества жизни у реконвалесцентов COVID-19 выявлено снижение всех показателей Физического и психологического компонентов здоровья, наиболее выраженные в разделах «Физическое функционирование (PF)», «Общее состояние здоровья (GH)», «Жизненная активность (VT)», «Психическое здоровье (MH)». Низкие показатели по шкале PF свидетельствуют об ограничении физической активности состоянием здоровья, по шкале RP – об ограничении повседневной деятельности. Низкие баллы по шкале VT говорят об утомлении и снижении жизненной активности респондентов, по шкале MH – свидетельствуют о наличии тревоги, депрессии. Следует отметить, что качество жизни реконвалесцентов COVID-19 оставалось ниже среднего уровня длительное время – в течение 6 месяцев после выписки из стационара. При этом в динамике отмечено достоверное снижение физического функционирования и тенденция к снижению физического здоровья в целом, а также ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, что отражает значимое влияние эмоционального статуса на повседневную активность пациентов, перенесших COVID-19.

Заключение. Таким образом, у реконвалесцентов COVID-19 выявлены длительно сохраняющиеся клинические симптомы; вместе с тем полное восстановление легочной паренхимы по данным КТ органов грудной клетки было зарегистрировано лишь у 16,7% пациентов, преимущественно у перенесших пневмонию КТ1/2; обострение хронических

сопутствующих заболеваний в период реконвалесценции отмечалось у 12,8%; у каждого второго (46,2%) отмечалось снижение индекса доставки кислорода к тканям по данным неинвазивного интегрального гемодинамического мониторинга. У всех проанкетированных пациентов реконвалесцентов COVID-19 отмечено снижение качества жизни. Оценка отдельных компонентов снижения качества жизни после COVID-19 позволит проводить целенаправленные профилактические мероприятия для повышения уровня физического и психоэмоционального состояния пациентов.

Литература:

1.Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.Wu Z, McGoogan JM. JAMA. 2020 Apr 7; 323(13):1239–1242.

2. Michelen M. et al. Characterising long-term covid-19: a rapid living systematic review. – MedRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.12.08.20246025

3.Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях Качественная клиническая практика 1 / 2002. 53–7.

4.Bowling A., Bond M., Jenkinson C., Lamping D.L. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and Oxford Healthy Life Survey // Journal of Public Health Medicine. – 1999. – V. 21, № 3. – P. 255–70.

5.Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008. Т. 46, № 1 С. 36–48. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-1

УДК 619.9, 614.24-002

ЗНАЧЕНИЕ РЕПЕРТУАРА ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ПРОГНОЗЕ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Платонова Т.А.[1], Голубкова А.А.[2], Карбовничая Е.А.[1], Смирнова С.С.[3,4]

[1]ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия

[2]ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

[3]«Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

[4]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особую актуальность приобретают исследования по изучению и оценке механизмов иммунного ответа организма. В настоящем исследовании приняли участие 195 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции. Среди них у 71 человека заболевание протекало в форме острой респираторной инфекции, у 123 была диагностирована интерстициальная пневмония различной степени тяжести. У каждого пациента в динамике болезни было проведено обследование, от одного до четырех раз. Суммарно – 253 лабораторные единицы. В процессе исследования определяли субпопуляции лимфоцитов (CD-типирование методом проточной цитометрии). Установлено, что при тяжелых клинических формах COVID-19 по сравнению с формой острой респираторной инфекции имеет место значительное снижение количества Т-лимфоцитов и Т-клеток CD3+CD4+ и CD3+CD8+, а также В-лимфоцитов и натуральных киллеров ($p<0,05$). Снижение уровня данных субпопуляций может быть использовано в качестве прогностических критериев для оценки риска развития более тяжелых клинических форм заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, субпопуляции лимфоцитов, прогностические критерии.

THE SIGNIFICANCE OF THE LYMPHOCYTE REPERTOIRE IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION IN THE PROGNOSIS OF THE SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS

Platonova T.A.[1], Golubkova A.A.[2], Karbovnichaya E.A.[1], Smirnova S.S.[3,4]
[1]*European medical center "UMMC-Health", Yekaterinburg, Russia*
[2]*Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia*
[3]*ERIVI FBRI SRC VB «Vector» of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia*
[4]*Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia*

Abstract. During the pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19), research on the study and evaluation of the mechanisms of the immune response of the body is of particular relevance. The study involved 195 patients with a laboratory-confirmed diagnosis of a new coronavirus infection. Among them, 71 people had the disease in the form of acute respiratory infection, 123 were diagnosed with interstitial pneumonia of varying severity. Each patient in the dynamics of the disease was examined, from one to four times. In total-253 laboratory units. During the study, subpopulations of lymphocytes were determined (CD-typing by flow cytometry). It was found that in severe clinical forms of COVID-19, compared with the form of acute respiratory infection, there is a significant decrease in the number of T-lymphocytes and CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T cells, as well as B-lymphocytes and natural killers ($p<0.05$). The decrease in the level of these subpopulations can be used as prognostic criteria for assessing the risk of developing more severe clinical forms of the disease.

Key words: COVID-19, lymphocyte subpopulations, prognostic criteria.

Введение. В 2020 году человечество столкнулось с новой угрозой планетарного масштаба – коронавирусной инфекцией (COVID-19). За несколько месяцев заболевание распространилось практически по всем странам и континентам. В настоящее время зарегистрировано более 110 млн случаев заболеваний и более 2,5 млн смертельных исходов [1-5].

Появление нового возбудителя и новой инфекции поставило перед специалистами здравоохранения задачи быстрой диагностики и экстренного оказания высокоспециализированной медицинской помощи заболевшим. На всех этапах распространения инфекции, во всех странах мира проводилось интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей этого заболевания и разработка новых средств его профилактики и лечения. Еще одним из актуальных направлений научно-исследовательской работы в современных условиях стало изучение механизмов формирования иммунного ответа при новом заболевании.

Цель исследования – оценить изменения субпопуляций лимфоцитов у пациентов с различными клиническими формами COVID-19 для прогноза тяжести клинических проявлений болезни.

Материалы и методы. Работа выполнена в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье» в 2020-2021 гг.

В исследовании участвовали 195 пациентов с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. У 71 из них заболевание протекало в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), у 122 – была диагностирована интерстициальная пневмония различной степени тяжести. У каждого пациента в динамике болезни было проведено иммунологическое обследование, от одного до четырех раз. Суммарно – 253 лабораторные единицы. В рамках данного исследования проводили определение субпопуляций лимфоцитов (CD-типирование методом проточной цитометрии). Оценивали значение Т-лимфоцитов (CD3+), в том числе Т-хелперов (CD3+CD4+) и Т-супрессоров (CD3+CD8+), CD-индекса (CD4/CD8), В-лимфоцитов (CD19+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) и TNK-клеток (CD3+CD16+CD56+).

В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический), клинический и статистический методы исследования. При анализе полученных

данных использовали общепринятые статистические приемы с расчетом медианы, интерквартильного размаха, минимальных и максимальных значений. Статистическую значимость различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Различия считали достоверными при p<0,05. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 и IBM SPSS Statistics (26 версия).

Результаты и обсуждение. При коронавирусной инфекции у большинства пациентов отмечали лимфопению, что имело место как в группе пациентов с COVID-19 в форме острой респираторной инфекции, так и в группе лиц с интерстициальной пневмонией (таблица 1).

Таблица 1. Динамика уровня различных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с COVID-19 в форме ОРВИ и пневмонии

№	Параметр	Клиническая форма заболевания						Достоверность различий	
		ОРВИ			Пневмония			U Манна-Уитни	p
		Me	Q1-Q3	Min-Max	Me	Q1-Q3	Min-Max		
1	CD3+ (T-cell)	1,45	1,15-1,91	0,64-2,97	1,13	0,67-1,63	0,09-4,11	4650,0	<0,001*
2	CD3+CD4+ (Th)	0,91	0,71-1,11	0,36-1,98	0,69	0,41-0,96	0,01-1,93	4634,5	<0,001*
3	CD3+CD8+ (Tc)	0,49	0,37-0,63	0,03-1,66	0,39	0,23-0,58	0,03-2,44	5259,5	<0,001*
4	CD-индекс	1,80	1,4-2,3	0,30-4,10	1,70	1,15-2,45	0-4,80	6670,5	0,322
5	CD3-CD16+/56+ (NK)	0,24	0,16-0,35	0,06-0,97	0,15	0,09-0,24	0,02-1,57	4487,5	<0,001*
6	CD19+ (B-cell)	0,19	0,13-0,26	0,07-0,53	0,16	0,11-0,23	0-0,83	5991,5	0,022*
7	CD3+CD16+/56+ (TNK)	0,03	0,01-0,07	0-0,57	0,03	0,01-0,06	0-1,0	6914,0	0,530

*Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).*

При сравнении уровней Т-лимфоцитов, в том числе CD3+CD4+ и CD3+CD8+, отмечено, что более выраженное снижение данных субпопуляций отмечалось у пациентов с пневмониями, т.е. данный иммунологический профиль был ассоциирован с более тяжелыми формами коронавирусной инфекции (p<0,05). Снижение уровня Т-хелперов и Т-супрессоров происходило параллельно и пропорционально, в связи с этим CD-индекс в сравниваемых группах значимо не различался (p>0,05). При оценке уровня В-лимфоцитов, а также NK-клеток были выявлены значимые различия в группах с ОРВИ и пневмониями, а именно: более интенсивное снижение количества субпопуляций отмечено в группе пациентов с более тяжелыми клиническими формами COVID-19 (p<0,05). Уровень TNK-клеток у пациентов с различными формами коронавирусной инфекции существенно не различался (p>0,05).

Заключение. По результатам проведенного исследования можно констатировать, что снижение уровня Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперов, Т-супрессоров), В-лимфоцитов и натуральных киллеров можно использовать в качестве прогностических критериев развития более тяжелых клинических форм COVID-19.

Литература:

1. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 2. С. 4–12.

2. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445.
3. Коронавирус. Онлайн-карта распространения коронавирусной инфекции [Электронный ресурс] Режим доступа: https://coronavirus-monitor.ru/ (дата обращения 20.02.2021).
4. Коронавирус. Онлайн-карта коронавирусной инфекции. Статистика [Электронный ресурс] Режим доступа: https://coronavirus-monitor.info/ (дата обращения 20.02.2021).
5. Оперативные данные. Коронавирус COVID-19. Официальная информация [Электронный ресурс] Режим доступа: https://xn--80aesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/information/ (дата обращения 20.02.2021).

УДК 614.44, 613.6.02

ВОПРОСЫ БИОБЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И ИХ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ COVID-19

Платонова Т.А.[1], Голубкова А.А.[2], Смирнова С.С.[3,4]
[1]ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия
[2]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия
[3]«Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России», Екатеринбург, Россия

Аннотация. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) одной из наиболее уязвимых и активно вовлекаемых в эпидемический процесс категорий населения были медицинские работники. В настоящем исследовании проведен анализ заболеваемости COVID-19 работников медицинских организаций и оценка их профессиональных рисков при использовании различных средств индивидуальной защиты. Сбор данных проведен с применением разработанной авторами анонимной онлайн-анкеты, которая была размещена на Google-платформе и распространялась во время «первой волны» пандемии среди медицинских работников нескольких регионов РФ. В опросе приняли участие 1872 чел.

Среди участников опроса 161 сотрудник ранее переболел новой коронавирусной инфекцией. У большей части из них (64,0%) заболевание протекало в форме острой респираторной инфекции, у 28,6% – интерстициальной пневмонии, у 7,4% был документирован только факт выделения антигена SARS-CoV-2 без клинических проявлений инфекции. При оценке эффективности отдельных средств индивидуальной защиты (СИЗ) при их использовании в процессе работы было установлено, что наибольшее значение для профилактики заражения COVID-19 имели СИЗ для защиты лица, органов дыхания и зрения, а также гигиена рук. При этом, часть сотрудников отмечали недостаточную обеспеченность средствами индивидуальной защиты при работе с пациентами с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, работники медицинских организаций, заболеваемость, средства индивидуальной защиты.

ISSUES OF BIOSAFETY OF MEDICAL WORKERS AND THEIR INCIDENCE OF COVID-19

Platonova T.A.[1], Golubkova A.A.[2], Smirnova S.S.[3,4]
[1]European medical center "UMMC-Health", Yekaterinburg, Russia
[2]Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia
[3]ERIVI FBRI SRC VB «Vector» of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia
[4]Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

Abstract. During the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19), one of the most vulnerable and actively involved in the epidemic process categories of the population were medical workers. In this study, we analyzed the incidence of COVID-19 among health care workers

and assessed their occupational risks when using various personal protective equipment. The data was collected using an anonymous online questionnaire developed by the authors, which was posted on the Google platform and distributed during the" first wave" of the pandemic among medical workers in several regions of the Russian Federation. 1,872 people took part in the survey.

Among the survey participants, 161 employees had previously had a new coronavirus infection. In most of them (64.0%), the disease occurred in the form of acute respiratory infection, in 28.6% – interstitial pneumonia, in 7.4% only the fact of isolation of the SARS-CoV-2 antigen without clinical manifestations of infection was documented. When evaluating the effectiveness of individual personal protective equipment (PPE) when used in the course of work, it was found that the most important for the prevention of COVID-19 infection were PPE for the protection of the face, respiratory organs and vision, as well as hand hygiene. At the same time, some employees noted insufficient provision of personal protective equipment when working with patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, employees of medical organizations, morbidity, personal protective equipment.

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная новым, ранее не известным, возбудителем – вирусом SARS-CoV-2, явилась беспрецедентным вызовом мировому сообществу, начало ответа которому положили медицинские работники. Именно они стали не только противоборствующей стороной процесса, но и первыми пострадавшими лицами [1–3].

Заболеваемость COVID-19 работников здравоохранения на всех этапах распространения инфекции была существенно выше по сравнению с другими категориями и профессиональными группами. Исследования, проведенные в мае-июне 2020 г., показали, что частота инфицирования медицинских работников достигала 14%, при этом у 7,1% сотрудников имело место выделение возбудителя при отсутствии клинических проявлений заболевания, что выше, чем при популяционных исследованиях [4–7].

В связи с этим, в современных условиях актуальным направлением работы госпитальных эпидемиологов является изучение профессиональных рисков заражения медицинских работников для разработки коррекционных мероприятий.

Цель исследования – по данным онлайн-опроса провести анализ заболеваемости COVID-19 сотрудников медицинских организаций и оценку факторов профессионального риска заражения для разработки коррекционных мероприятий.

Материалы и методы. Работа выполнена в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье» в 2020 году.

Для изучения фактической заболеваемости COVID-19 сотрудников медицинских организаций (МО) и факторов риска инфицирования была использована разработанная авторами анонимная онлайн-анкета, включавшая 20 вопросов. Анкета была размещена на Google-платформе и распространялась среди сотрудников медицинских организаций РФ посредством корпоративной электронной почты или специализированных онлайн-ресурсов, адаптированных для работников здравоохранения. В опросе приняли участие 1872 сотрудника медицинских организаций из нескольких регионов РФ разного пола, возраста, должности и стажа работы. Опрос проводили в течение июня–июля 2020 г.

В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический) и статистический методы исследования. При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы с расчетом отношение шансов (OR), критерия χ^2. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 и онлайн-сервиса https://medstatistic.ru/.

Результаты и обсуждение. В опросе приняли участие 658 (35,1%) врачей, 901 (48,1%) средних и 69 (3,7%) младших медицинских работников, 79 (4,2%) лиц из административно-управленческого персонала и 165 (8,8%) сотрудников технической и хозяйственной служб.

Большинство респондентов работали в стационарах различного профиля и поликлиниках (1046 или 55,9% и 639 или 34,1%, соответственно). Помимо этого, участниками опроса были сотрудники лабораторий (80 или 4,3%), администрации (30 или 1,7%), технических и хозяйственных служб (12 или 0,6%), родильных домов и перинатальных центров (10 или 0,5%), служб клиентского сервиса и поддержки пациентов (10 или 0,5%), больничных аптек и стоматологических кабинетов (по 8 чел. или 0,4%), скорой медицинской помощи (5 или 0,3%), реанимационных отделений (3 или 0,2%), операционных блоков (2 или 0,1%) и учреждений социального обслуживания (18 или 1,0%).

Среди 1872 участников опроса коронавирусную инфекцию ранее перенес 161 человек (8,6%). У большей части из них (103 или 64,0%) заболевание протекало в форме острой респираторной инфекции, у 46 (28,6%) в виде интерстициальной пневмонии, у 12 (7,4%) – клинические проявления отсутствовали, но был документирован факт выделения антигена SARS-CoV-2.

Одним из наиболее значимых профилактических мероприятий по защите медицинских работников было использование сотрудниками средств индивидуальной защиты (СИЗ). В настоящем исследовании проведен анализ частоты применения СИЗ сотрудниками, которые оказывали помощь пациентам с COVID-19 (n=904), и персоналом, который при выполнении своих профессиональных обязанностей не имел контакта с такими пациентами (n=968).

Среди сотрудников МО, которые оказывали помощь пациентам с коронавирусной инфекцией, заболели 119 (основная группа) и 785 были интактны к COVID-19 (контрольная группа). При оценке вероятности исхода в зависимости от воздействия различных факторов риска (таблица 1) установлено, что нерегулярное использование полного комплекта СИЗ при работе с больными COVID-19 повышало риск заражения в 1,34 раза (при этом достоверность различий не была значимой, p=0,222). При анализе эффективности применения отдельных средств защиты из общего их комплекта было установлено, что наибольшее значение в профилактике заражения имели предметы для защиты лица, органов дыхания и зрения (респираторы, OR=1,63, p=0,013 и защитные очки, щитки, OR=1,65, p=0,035), а также технологии и средства гигиены рук (использование перчаток, OR=2,77, p<0,001; обработка рук кожным антисептиком, OR=2,23, p=0,030; гигиеническое мытье с мылом, OR=3,0, p<0,001). В то же время, нарушения при применении защитных комбинезонов, шапочек медицинских или шлемов не повышали вероятность заражения сотрудников коронавирусной инфекцией (OR=0,75, p=0,11 и OR=0,77, p=0,317, соответственно).

Среди сотрудников медицинских организаций, которые не имели контакта с больными коронавирусной инфекцией или предметами в их окружении, 42 заболели (основная группа) и 926 были интактны в отношении COVID-19 и составили контрольную группу. При оценке вероятности исхода в зависимости от воздействия различных факторов риска у этих категорий сотрудников было установлено, что риски заражения коронавирусной инфекцией значительно возрастали при нерегулярном использовании масок (OR=4,32, p<0,001), перчаток (OR=2,26, p=0,013), кожного антисептика (OR=5,57, p<0,001) и непостоянном гигиеническом мытье рук с мылом (OR=6,74, p<0,001).

В процессе исследования было отмечено, что в «первую волну» пандемии многие медицинские организации столкнулись с серьезными проблемами в обеспечении сотрудников средствами индивидуальной защиты. В ходе опроса наиболее часто сотрудники указывали на дефицит респираторов и лицевых щитков – 16,4% и 16,5%, соответственно. Не всегда были доступны защитные комбинезоны (12,8%), очки (10,8%), медицинские маски (9,1%), шапочки (6,8%), перчатки (4,6%) и кожные антисептики (3,2%).

Таблица 1. Факторы риска при использовании средств защиты у различных категорий сотрудников медицинских организаций

Фактор риска	Основная группа		Контрольная группа		OR	95% Cl	χ^2	p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%				
Сотрудники не оказывали медицинскую помощь пациентам с COVID-19								
Нерегулярное использование полного комплекта СИЗ при работе с больными COVID-19, в том числе	24	20,2	199	25,4	**1,34**	0,84-2,16	1,493	0,222
нерегулярное применение респираторов	59	49,6	295	37,6	**1,63**	1,11-2,41	6,246	0,013*
очков или щитков	94	79,0	546	69,6	**1,65**	1,03-2,62	4,452	0,035*
защитных комбинезонов	34	28,6	274	34,9	0,75	0,49-1,14	2,592	0,108
шапочки медицинской или шлема	20	16,8	163	20,8	0,77	0,46-1,28	1,002	0,317
перчаток	20	16,8	55	7,0	**2,77**	1,59-4,82	13,988	<0,001*
кожного антисептика	10	8,4	31	3,9	**2,23**	1,06-4,68	4,735	0,030*
нерегулярное гигиеническое мытье рук с мылом	18	15,1	44	5,6	**3,00**	1,67-5,39	14,664	<0,001*
Сотрудники не оказывали медицинскую помощь пациентам с COVID-19								
Нерегулярное использование масок медицинских	9	21,4	55	5,9	**4,32**	1,69-9,48	15,611	<0,001*
Нерегулярное использование перчаток	15	35,7	183	19,8	**2,26**	1,18-4,33	6,284	0,013*
Нерегулярное использование кожного антисептика	12	28,6	62	6,7	**5,57**	2,72-11,4	27,233	<0,001*
Нерегулярное гигиеническое мытье рук с мылом	9	21,4	36	3,9	**6,74**	3,0-15,14	27,888	<0,001*

*Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).*

Заключение. Таким образом, для более эффективной защиты работников медицинских организаций необходимо достаточное количество средств индивидуальной защиты, особенно для лица, органов дыхания и зрения, доступность в процессе работы гигиенической обработки рук, проведение регулярного инструктажа по вопросам инфекционной безопасности, с применением интерактивных форм обучения, и организация скрининговых обследований ранее не болевших и не вакцинированных лиц.

Литература:

1. Chou R., Dana T., Buckley D.I., et al. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. Ann Intern Med. 2020. V. 173. № 2:120-136. doi: 10.7326/M20-1632.

2. Wang X., Liu W., Zhao J., et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China // Journal of Hospital Infection. 2020. V. 105. № 3. P. 399–403.
3. Calo F., Russo A., Camaioni C., et al. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review // Infect Dis Poverty. 2020. V. 9. № 1. P. 139.
4. Hughes M.M., Groenewold M.R., Lessem S.E., et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 – United States, February 12-July 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. V. 69. No 38. P. 1364–1368.
5. Kambhampati A.K., O'Halloran A.C., Whitaker M., et al. COVID-19–Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel – COVID-NET, 13 States, March 1–May 31, 2020 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6943e3.htm?s_cid=mm6943e3_w
6. Treibel T.A., Manisty C., Burton M., et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital // Lancet. 2020. V. 395. № 10237. P. 1608–1610.
7. Hunter E., Price D.A., Murphy E., et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England // Lancet. 2020. V. 395. № 10234. P. 77–78.

УДК 57:616.9:578

ТРЕБОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МАТЕРИАЛОВ, ПОДОЗРИТЕЛЬНЫХ НА ЗАРАЖЕННОСТЬ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

Тюрин Е.А., Чекан Л.В.
ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Россия

Аннотация. В работе рассматриваются вопросы биологической безопасности при организации диагностических исследований материалов, подозрительных на новую коронавирусную инфекцию. Определены организационные мероприятия, порядок допуска специалистов к работам, оснащение и подготовка помещений рабочих зон. Рассмотрены некоторые вопросы работы инженерных систем биологической безопасности в помещениях «заразной» зоны, дезинфекции помещений и обеззараживания материалов, соблюдения санитарно-гигиенических требований к проведению постоянного внешнего и внутреннего контроля обсемененности рабочих помещений, в которых проводят работы с биоматериалом. Проведение диагностических работ материалов, подозрительных на зараженность вирусом SARS-CoV-2 требует определенных знаний не только в области проведения генетических исследований, но и в области биологической безопасности, а также неукоснительного исполнения требований и предписаний специалистов в этой области, понимания ответственности за правильность выполнения операций и действий.

BIOLOGICAL SAFETY REQUIREMENTS FOR THE ORGANIZATION OF DIAGNOSTIC STUDIES OF MATERIALS SUSPECTED OF INFECTION WITH THE SARS-CoV-2 VIRUS

Turin E.A., Chekan L.V.
FBIS State Research Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Rospotrebnadzor, Obolensk, Moscow Region, Russia

Abstract. The paper deals with issues of biological safety in organizing diagnostic studies of materials suspected of a new coronaviral infection. Organizational arrangements, the admission route of specialists to work, equipment and preparation of working areas – involving premises are determined. Some issues relating to the function of biological safety engineering systems in premises of the "contagious" zone, procedures of disinfection of the premises and decontamination

of materials, meeting the sanitary and hygienic requirements for continuous external and internal monitoring of the contamination of premises where biomaterial-based research is being performed are considered. Diagnostic research using materials suspected of SARS-CoV-2 virus infection requires certain knowledge not only in the field of genetic research, but also in the field of biological safety. It also requires the stringent compliance with the requirements and regulations of relevant specialists, and realizing responsibility for correct executing operations and actions.

Введение. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней вирусной природы, к которым относится возбудитель SARS-CoV-2, является важной составляющей эпидемиологического надзора [1, 2]. Исследования проводят в лабораториях организаций, имеющих лицензию на деятельность, связанную с возбудителями инфекционных заболеваний человека бактериальной и/или вирусной природы и «срочные» санитарно-эпидемиологические заключения, выданных в установленном порядке на срок не более пяти лет о соответствии условий государственным нормативным документам [3, 4]. Это касается работ по постановке реакции амплификации при исследовании материала, подозрительного на содержание вируса SARS-CoV-2 и должно соответствовать требованиям санитарных правил для микроорганизмов II группы патогенности, к которым относится вирус [2, 5]. В связи с этим нами были проанализированы положения биологической безопасности необходимые для лабораторий, работающих с материалом, подозрительным на содержание вируса.

Материалы и методы. Использован метод эпидемиологического анализа.

Результаты и обсуждение. Работу с биоматериалом начинают с оформления приказа о допуске сотрудников для проведения диагностических работ. Приказ оформляют после прохождения входного медицинского осмотра, первичной подготовки на соответствующих курсах с основами биологической безопасности и на сертификационных специальных курсах по постановке ПЦР, инструктажа с последующей сдачей зачета по знанию требований и положений биологической безопасности [6, 7].

Помещения оборудуют в соответствии с требованиями биологической безопасности для работ с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности) [6–9]. Помещения лаборатории обустраивают в виде боксов с предбоксами с указанием рабочих зон (1, 2, 3). Это отдельные лабораторные блоки, соединенные между собой одним технологическим коридором или же между ними устанавливают передаточные шлюзы. Каждая самостоятельная рабочая зона оснащается минимальным набором соответствующего лабораторного оборудования в зависимости от их функционального назначения и риска контаминации, мебелью, многоразовой и одноразовой пластиковой и стеклянной посудой, расходными материалами, защитной одеждой и уборочным инвентарем, который используется только в данном помещении. Лабораторная мебель, оборудование и принадлежности каждой рабочей зоны маркируют номером указанной зоны или помещения. Режим вентиляции рабочих помещений – принудительный механический с постоянным разрежением до минус 100–150 Па, достаточным обменом воздуха до 10 раз в час, очисткой подаваемого и удаляемого воздуха на высокоэффективных фильтрах очистки воздуха класса не ниже H14. Все манипуляции проводят в боксах микробиологической безопасности II класса.

Исследование материала, содержащего (подозрительного на содержание) коронавируса, осуществляют специалисты с высшим или средним медицинским, биологическим, ветеринарным образованием, прошедшие подготовку на соответствующих курсах первичной специализации по работе с микроорганизмами I–II групп патогенности или с микроорганизмами III–IV групп патогенности, получившие дополнительное специальное образование на курсах повышения квалификации по молекулярно-биологическим методам диагностики [6, 7].

При работе с материалом выбор рабочей одежды, типа защитного костюма и средств индивидуальной защиты органов дыхания проводят в строгом соответствии с нормативными документами [6, 7] в соответствии с рабочей зоной, оснащенной боксами микробиологической безопасности. Каждого сотрудника обеспечивают необходимым и

достаточным количеством комплектов рабочей и защитной одежды: комбинезон или пижама, противочумный халат, шлем или шапочка, одноразовые резиновые перчатки, сменная обувь, очки и респиратор/полумаска третьего класса безопасности (FFP3). При работе в помещении детекции продуктов амплификации поверх обуви сотрудники надевают одноразовые бахилы или меняют тапочки на боксовую обувь.

Каждую рабочую зону, расположенную в помещениях лаборатории, обеспечивают промаркированным набором уборочного инвентаря. Деконтаминацию помещений проводят регулярно, используя дезинфицирующие средства в соответствии с требованиями нормативно методических документов [6–8]. Ежедневно в начале рабочего дня проводят влажную уборку, по завершению работ проводят текущую дезинфекцию. Рабочие зоны ежедневно обеззараживают ультрафиолетовым облучением с записью в специальном журнале с указание времени проведения облучения (не менее 30 минут). Рабочую поверхность столов и столешниц боксов микробиологической безопасности и поверхности оборудования перед началом работы и по её окончанию протирают 70%-м этиловым спиртом.

При использовании кондиционеров ежемесячно проводят очистку и обработку радиаторной решетки кондиционера и накопителя конденсата 0,2%-м раствором ДП-2Т с заменой фильтров. Во время проведения работ с материалом включать кондиционер не разрешается [7–9].

Не менее одного раза в год проводят дезинфекционную обработку автоматических дозаторов. Дозаторы разбирают, замачивают в моющем растворе для удаления жирового загрязнения, затем остатки моющего средства удаляют ветошью, смоченной водой. Потом проводят обработку раствором 1 N соляной кислоты с экспозицией не менее 1 ч. Остатки раствора тщательно удаляют ветошью, смоченной водой, и проводят обеззараживание влажных поверхностей ультрафиолетовым излучением в течение 1 ч. По окончании обработки дозаторы собирают и калибруют в соответствии с прилагаемой инструкцией по их использованию. Стерилизуемые дозаторы обеззараживают паром под давлением 1,7 атм. при температуре 120±1ºС в течение 20 минут. Остатки биоматериала, инфицированного или подозрительного на инфицирование фрагментами РНК, использованную посуду после дезинфекции соответствующими дезинфицирующими препаратами, собирают в закрывающиеся емкости (контейнеры) и передают на автоклавирование. Слив необеззараженных жидкостей в канализационную сеть не допускается.

Сотрудникам необходимо соблюдать санитарно-гигиенические требования и проводить постоянный внешний и внутренний контроль обсемененности рабочих помещений, в которых проводят работы с биоматериалом. У сотрудников, работающих с биоматериалом, ежедневно измеряют температуру тела и заносят данные в специальный журнал, регулярно отбирают мазки у работающих сотрудников, их окружения, а также делают смывы с рабочих поверхностей и оборудования с последующим анализом. При возникновении аварийной ситуации или подозрение на контаминацию помещений лаборатории работы останавливают и проводят мероприятия по ликвидации контаминации.

Организацию комплекса мероприятий по биологической безопасности в лаборатории обеспечивает ее руководитель, а в организации – директор. Срочность выполнения работ, недостатки в материально техническом обеспечении и другие причины не могут служить основанием для снижения или отступления от требований биологической безопасности. Каждый сотрудник лаборатории и/или прикомандированные специалисты должны соблюдать правила внутреннего распорядка и сообщать руководству о выявленных нарушениях биологической безопасности [7].

Проведение диагностических работ материалов, подозрительных на зараженность вирусом SARS-CoV-2 требует определенных знаний не только в области проведения генетических исследований, но и в области биологической безопасности, а также неукоснительного исполнения требований и предписаний специалистов в этой области, понимания ответственности за правильность выполнения операций и действий.

Литература:

1. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство / Под ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, академика РАМН В.В. Кутырева. – Изд. 2-е, переработанное и дополненное. М.: ЗАО «Шико». 2013. 560 с.
2. Санитарно-эпидемиологические правила. «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19).» СП 3.1.3597-20. 2020.
3. Санитарно-эпидемиологические правила. «Порядок выдачи санитарно-эпидемиологического заключения о возможности проведения работ с возбудителями инфекционных заболеваний человека I–IV групп патогенности (опасности), генно-инженерно-модифицированными микроорганизмами, ядами биологического происхождения и гельминтами». СП 1.3.1318-03. 2003.
4. Постановление правительства РФ «О лицензировании деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (за исключением случая, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях) и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степеней потенциальной опасности, осуществляемой в замкнутых системах» от 16 апреля 2012 г. № 317.
5. Информационное письмо Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) Поповой А.Ю. от 06.03.2020 № 02/3739-2020-32.
6. Санитарно-эпидемиологические правила. «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». СП 1.3.3118-13. 2014. 195 с.
7. Санитарно-эпидемиологические правила. «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». СП 1.3.2322-08. 2008. 92 с. с дополнениями 1 (СП 1.3.2518-09) и 2 (СП 1.3.2885-11).
8. Руководство «Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха в помещениях». Р 3.5.1904-04. 2004. 25 с.
9. Методические указания. «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности» МУ 1.3.2569-09. 2009.

РАЗДЕЛ 3. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

УДК 616.36-002-022.7-036.2(477-21Донецк)

АКТУАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТИТОМ А В г. ДОНЕЦКЕ

Андреев[1] Р.Н., Лыгина[2] Ю.А., Беседина[2] Е.И., Максимова[2] М.А., Бевза[2] Я.В.

[1]Донецкий городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (ДГЦ РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР), Донецк, Донецкая Народная Республика

[2]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

Аннотация. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, инфекция, которая вызывается вирусом гепатита А (ВГА), широко распространена в мире. В популяции наиболее высокая заболеваемость ВГА отмечена среди лиц детского возраста до 14 лет. Несмотря на это, в последние годы наметилась тенденция к увеличению уровня заболеваемости этой инфекцией у взрослого населения. Отчасти это связывают с уменьшением в общей структуре населения удельного веса детей в возрасте до 14 лет. Вспышки вирусного гепатита А чаще всего привязаны к водному фактору передачи, однако встречается распространение вируса и алиментарным путем, в первую очередь, при употреблении в пищу молока и молочных изделий. Тем не менее, в детских дошкольных и других организованных коллективах ведущая роль приходится на контактно-бытовой путь передачи возбудителя. Распространению этой инфекции способствует перегруженность детьми групп в детских дошкольных учреждениях и в школьных младших классах, нарушения санитарно-гигиенического режима, позднее выявление и изоляция больных. В группу высокого риска по заболеваемости ВГА относятся жители стран с жарким климатом – северной Африки (Египет, Тунис, Марокко), средней и юго-восточной Азии, включая острова (Турция, Вьетнам, Тайланд), страны Южной Америки и Карибского бассейна (Аргентина, Боливия, Бразилия). Большинство из этих стран известны как излюбленные места отдыха туристов. Также не исключена возможность заражения жителей Российской Федерации (РФ) и Донецкой Народной Республики (ДНР) при употреблении не обработанных надлежащим образом овощей и фруктов, привезенных из эндемичных по ВГА регионов.

CURRENT EPIDEMIC SITUATION OF HEPATITIS A INCIDENCE IN DONETSK

Andreev[1] R.N., Lygina[2] Yu.A., Besedina[2] E.I., Maksimova[2] M.A., Bevza[2] Ya.V.

[1]Donetsk City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic (DGTs RC SES GSES MH DPR), Donetsk, Donetsk People's Republic

[2]GOO VPO "M. Gorky Donetsk National Medical University", Donetsk, Donetsk People's Republic

Abstract. According to the World Health Organization, hepatitis A virus (HAV) infection is widespread in the world. In the population, the highest incidence of HAV was noted among children under 14 years of age. Despite this, in recent years, there has been a trend towards an increase in the incidence of this infection in the adult population. This is partly attributed to a decrease in the proportion of children under the age of 14 in the general structure of the population. Outbreaks of viral hepatitis A are most often tied to the water factor of transmission, however, the spread of the virus occurs through the alimentary route, primarily when eating milk and dairy products. Nevertheless, in preschool and other organized groups, the leading role belongs to the contact-

household route of transmission of the pathogen. The spread of this infection is facilitated by the overload of children in groups in preschool institutions and in primary school grades, violations of the sanitary and hygienic regime, late identification and isolation of patients. The high-risk group for the incidence of HAV includes residents of countries with a hot climate - northern Africa (Egypt, Tunisia, Morocco), central and southeast Asia, including islands (Turkey, Vietnam, Thailand), countries of South America and the Caribbean (Argentina, Bolivia, Brazil). Most of these countries are known as favorite tourist destinations. Also, the possibility of infection of the residents of the Russian Federation (RF) and the Donetsk People's Republic (DPR) is not ruled out when they consume not properly processed vegetables and fruits brought from regions endemic for the HAV.

Введение. Вирусный гепатит А (болезнь Боткина) – это острое инфекционное поражение печени, которое характеризуется, в основном, доброкачественным течением и сопровождается некрозом гепатоцитов. Данную патологию можно соотнести с группой кишечных инфекций, так как она имеет фекально-оральный механизм инфицирования. В клиническом течении вирусного гепатита А выделяют дожелтушный и желтушный периоды, а также реконвалесценцию. Вирусный гепатит А характеризуется воспалительными и некротическими изменениями в ткани печени и синдромом интоксикации, увеличением печени и селезёнки, клинико-лабораторными признаками нарушений функции печени, в ряде случаев желтухой с потемнением мочи и обесцвечиванием кала [1].

Число случаев ВГА составляет до 2–3 млн. в год [1, 2]. В странах Восточной Европы заболеваемость ВГА достигает 350 на 100 тыс. населения в год. На самом деле, подлинная распространенность ВГА, исходя из отечественных и зарубежных исследовательских материалов, в десятки раз превышает официально зарегистрированный уровень [2, 3, 4]. К затиранию частоты заболевания ВГА приводят отсутствие единых требований к его регистрации, низкий охват специфической диагностикой, наличие атипичных случаев заболевания [4].

Вспышки ВГА наиболее часто обусловливаются низким уровнем коммунального благоустройства (через «грязные руки»), а также гигиенического воспитания и санитарной культуры населения. Очень редко распространение ВГА связывают с парентеральным путем заражения (медицинские манипуляции, переливание донорской крови) [5].

Диагностика ВГА имеет несколько ключевых моментов. В общем анализе крови отмечается пониженная концентрация лейкоцитов, лимфоцитоз, СОЭ повышена. Биохимический анализ показывает резкое повышение активности аминотрансфераз, билирубинемию (преимущественно за счет связанного билирубина), пониженное содержание альбумина, низкий протромбиновый индекс, повышение сулемовой и понижение тимоловой проб. Специфическая диагностика осуществляется на основании серологических методов (антитела выявляются с помощью ИФА и РИА). В желтушном периоде отмечается нарастание IgM, а в реконвалесцентном – IgG. Наиболее точная и специфичная диагностика – выявление РНК вируса в крови с помощью ПЦР. Выделение возбудителя и вирусологическое исследование возможно, но ввиду трудоемкости к общей клинической практике нецелесообразно [6].

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ данных официальной регистрации заболеваемости ВГА за период 2019–2020 гг. по статистическим материалам и данным отчетов Донецкого городского центра Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора госсанэпидслужбы Министерства здравоохранения ДНР. Изучены актуальные литературные источники по данному вопросу. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft Office 2010.

Результаты и обсуждение. В течение всего изучаемого периода в эпидемическом процессе ВГА в г. Донецке отмечалась тенденция к постепенному снижению заболеваемости. Заболеваемость вирусным гепатитом А за 2020 год снижена в 2,3 раза (в 2020г. – 4 случая, показатель 0,42; в 2019 году – 9 случаев, показатель – 0,95). В возрастной структуре заболевших ВГА удельный вес взрослых составляет 100%. Среди

детского населения случаев не зарегистрировано; среди взрослого населения в возрасте: 19–39 лет – 2 случая; 40–59 лет – 1 случай; 60 лет и старше – 1 случай.

Из проведенного анализа данных опроса больных в течение 2019 года на эпидпроцесс ВГА на территории г. Донецка оказывали влияние следующие пути и факторы передачи: контактно-бытовой (при установленном источнике) – 3 случая (33,3%); бытовой (при дефиците питьевой воды, использовании запасных емкостей, затруднении в соблюдении личной гигиены) – 2 случая (22%); алиментарный – 4 случая (44%). Крайне положительным моментом является отсутствие за отчетный период случаев с неустановленным путём передачи инфекции.

Аналогичные показатели за 2020 год выглядят следующим образом: бытовой путь передачи при дефиците питьевой воды, использовании запасных емкостей, затруднении в соблюдении личной гигиены) – 3 случая (75%); неустановленный путь передачи – 1 случай (25%). Заражения населения контактно-бытовым и водным путем не выявлено, однако прибавился случай заражения неустановленным путем – что является отрицательным моментом. Данный факт может говорить о позднем обращении пациента за медицинской помощью, неправильным сбором анамнеза, да и просто и безалаберном отношении заболевшего к самому себе.

Наличие водных вспышек, связанных с качеством питьевого водоснабжения и качества рекреационных ресурсов за исследуемый период зафиксировано не было, что свидетельствует о качественной работе государственной санитарно-эпидемиологической службы и служб коммунального хозяйства. При проверке водопроводной воды на антиген гепатита А сотрудниками санитарно-эпидемиологической службы города были получены отрицательные результаты. При изучении аварийных ситуаций на водопроводных и канализационных сетях, условий, способствующих загрязнению питьевой воды, установлено не было.

Отсутствие зараженных детей ВГА свидетельствует о грамотном проведении санитарно-просветительской работы с населением, особенно в детских коллективах. В случае же необходимости, наиболее эффективной мерой борьбы с вспышками ВГА в детских дошкольных и школьных образовательных организациях ДНР является вакцинация. В некоторых странах, включая Аргентину, Израиль, Китай и Соединенные Штаты Америки, вакцина против ВГА используется для плановой иммунизации детей. В РФ и ДНР вакцинация против гепатита А включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинация против ВГА в ДНР успешно проводится при эпидемическом подъеме заболеваемости детям и взрослым, ранее не болевшим гепатитом А, а также лицам из групп высокого риска инфицирования [7]. Зачастую, при быстро прогрессирующей вспышке ВГА, экстренная вакцинация может быть единственным способом воздействия на эпидемический процесс этой инфекции. Для купирования начавшейся вспышки ВГА применяются инактивированные вакцины [2]. Для оценки эффективности всех проводимых мероприятий по ликвидации вспышки ВГА в ДНР чаще всего проводится определение степени защищенности населения после реализации запланированных организационных и медицинских действий, направленных на ее купирование.

Заключение. На сегодняшний день четко видна тенденция к снижению заболеваемости гепатитом А в г. Донецке, что свидетельствует об эффективности санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, направленных на разрыв механизма передачи. Наиболее значимым в распространении вирусного гепатита А остается бытовой путь, связанный со снижением социальных и культурных условий жизни населения. Водный путь заражения пока что отступил, но контроль качества водоснабжения и воды водоемов ослаблять никак нельзя. Для дальнейшего снижения заболеваемости этой инфекцией необходимо улучшение раннего активного выявления больных, проведение изоляционно-карантинных мероприятий и профилактической иммунизации контингентов риска среди

детского и взрослого населения города Донецка. Рациональным решением является введение вакцинации против вирусного гепатита А в календарь плановых прививок ДНР.

Литература:
1. Мигунов А.И. Гепатит. Современный взгляд на лечение и профилактику. М.: ИГ «Весь», 2014. С. 82–101.
2. Сухарев В.М. Инфекционный гепатит. М.: Медицина, 2015. С. 257–388.
3. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 2016. С. 110–183.
4. Блюгер А.Ф. Структура и функция печени при эпидемическом гепатите. Москва: СИНТЕГ, 2017. С. 201–315.
5. Хакимова Д.А., Юсупова Г.М. Эпидемиологические особенности вирусного гепатита А на современном этапе // Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы. 2017. С. 123–125.
6. Провоторов В.Я., Киселева В.В., Белоконова Л.В. К вопросу ранней диагностики вирусного гепатита А // Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11. №. 1. С. 49–52.
7. Романова Е.А. Гепатит. Диагностика, профилактика, эффективные методы лечения: моногр. М.: АСТ, 2017. С. 151–276.

УДК 614.4

СТАФИЛОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Белошицкий Г.В., Королева И.С., Королева М.А.
ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Аннотация. Стафилококковый менингит (СМ) занимает 4–6 место в этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов (ГБМ) стран Западной Европы и США, в зависимости от возрастной принадлежности больных. Заболевание характеризуется тяжелым течением с высокими показателями летальности, значительной вероятностью формирования абсцесса мозга, частым поражением зрительных и слуховых нервов, развитием стойких неврологических нарушений у переболевших.

STAPHYLOCOCCAL MENINGITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Beloshitskiy G.V., Koroleva I.S., Koroleva M.A.
Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Abstract. Staphylococcal meningitis ranks 4–6 in the etiological structure of purulent bacterial meningitis in Western Europe and the USA, depending on the age of the patients. The disease is characterized by a severe course with high mortality rates, a significant likelihood of the formation of a brain abscess, frequent damage to the optic and auditory nerves, the development of persistent neurological lesions in those who have been ill.

Введение. В этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов (ГБМ) стран Западной Европы и США стафилококковый менингит (СМ) занимает 4–6 место, в зависимости от возрастной принадлежности больных. Заболевание характеризуется тяжелым течением с высокими показателями летальности, значительной вероятностью формирования абсцесса мозга, частым поражением зрительных и слуховых нервов, развитием стойких неврологических нарушений у переболевших.

Цель – определить основные эпидемиологические параметры СМ в Российской Федерации (РФ) за период 2010–2019 гг.

Материалы и методы. Для анализа были использованы персонифицированные формы учета случаев заболеваний ГБМ, полученные из регионов Российским Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами в соответствии с Письмом Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» за период 2010–2019 гг.

Результаты и обсуждение. За период 2010–2019 гг. выявлено 832 случая СМ, обусловленных стафилококками различной видовой принадлежности – *S. aureus, S. intermedius, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus, S. warneri, S. hominis.* Наиболее часто встречался СМ, этиологической причиной которого был *S. aureus* или золотистый стафилококк. Всего выявлено 565 случаев стафилококкового менингита, вызванного золотистым стафилококком (СМЗС), что составило 67,9% от числа всех СМ.

Заболеваемость СМ в РФ определялась в диапазоне 0,05–0,07 на 100 тыс. населения, в т.ч. заболеваемость СМЗС – на уровне 0,03–0,05 на 100 тыс. населения, без тенденции к снижению. Средний показатель смертности при СМ не превышал 0,01 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие показатели летальности определялись при СМЗС – 30,8% (средний показатель 22,5%), тогда как при стафилококковом менингите, обусловленном другими видами стафилококка, самый высокий показатель летальности не превышал 18% (средний показатель 13%).

Чаще СМ болели мужчины (65% от числа заболевших СМ), городские жители, лица, принадлежащие к социальным группам «не работающие», «пенсионеры» и «неорганизованные дети». Значительных сезонных колебаний заболеваемости СМ не отмечено.

Возрастными группами риска для СМ определены взрослые старше 25 лет и дети в возрасте до 5 лет. Показано, что с увеличением возраста в когорте взрослого населения вероятность летального исхода при СМЗС увеличивается. Так, если летальность в возрастной группе 45–64 года составляла 35,5%, то среди лиц старше 65 лет достигала 43,6%. Среди детей в возрасте до 5 лет средняя летальность определялась на уровне 8,9%.

Заключение: 1. Ведущим возбудителем СМ является золотистый стафилококк. Доля СМЗС в структуре СМ составляет 67,9%. 2. Уровень заболеваемости СМ в РФ определяется в диапазоне 0,05-0,07 на 100 тыс. населения, в т.ч. заболеваемость СМЗС – 0,03-0,05 на 100 тыс. населения, без тенденции к снижению. Смертность при СМ не превышает показатель 0,01 на 100 тыс. населения. 3. Группами риска при СМ являются взрослые старше 25 лет и дети в возрасте до 5 лет. 4. Наибольшие показатели летальности при СМЗС определены среди взрослых, где летальность в возрастных группах 45-64 года составляла 35,5%, среди лиц старше 65 лет – 43,6%.

УДК 614.4

СТРЕПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Белошицкий Г.В., Королева И.С., Королева М.А.
ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Аннотация. *Streptococcus agalactiae* является одной из ведущих причин бактериального менингита у детей раннего возраста с высокой смертностью и тяжелыми последствиями переболевших. В последние годы, в развитых странах Запада, также наблюдается рост заболеваемости стрептококковым менингитом, обусловленным *S. agalactiae* (СМСА) среди пожилых людей, лиц с нарушениями иммунитета и страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями.

STREPTOCOCCAL MENINGITIS CAUSED BY STREPTOCOCCUS AGALACTIAE IN THE RUSSIAN FEDERATION

Beloshitskiy G.V., Koroleva I.S., Koroleva M.A.
Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Abstract. *Streptococcus agalactiae* is one of the leading causes of bacterial meningitis in young children with high mortality and severe consequences in those who have been ill. In recent years, in the developed countries of the West, there has also been an increase in the incidence of streptococcal meningitis caused by *Streptococcus agalactiae* among the elderly, people with impaired immunity and those suffering from chronic diseases.

Введение. Одной из ведущих причин бактериального менингита у детей раннего возраста с высокой смертностью и тяжелыми последствиями переболевших является *Streptococcus agalactiae* [1, 2]. В последние годы, в развитых странах Запада, также наблюдается рост заболеваемости стрептококковым менингитом, обусловленным *S. agalactiae* (СМСА) среди пожилых людей, лиц с нарушениями иммунитета и страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями [3].

Цель работы: определить основные эпидемиологические параметры СМСА в Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. Для анализа были использованы персонифицированные формы учета случаев заболеваний гнойными бактериальными менингитами (ГБМ), полученные из регионов Российским Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами в соответствии с Письмом Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» за период за 2010–2019 гг.

Результаты и обсуждение. За период 2010–2019 гг. выявлено 138 случаев СМСА, что составляет 1% от числа расшифрованных ГБМ. В среднем в год регистрировалось 14 случаев СМСА, средняя летальность определялась на уровне 7,2%. Заболеваемость колебалась в диапазоне 0,01–0,02 на 100 тыс. населения, смертность – 0,001 на 100 тыс. населения и ниже.

Наиболее часто СМСА регистрировался среди детей в возрасте до 1 года, на эту возрастную группу приходилось 73% заболевших СМСА, в т.ч. доля детей в возрасте от 0 до 1 мес. составляла 31,9%. Средняя заболеваемость СМСА детей в возрасте до 1 года за указанный период определялась на уровне 0,56 на 100 тыс. детей соответствующего возраста. Наибольшие показатели заболеваемости СМСА регистрировались в 2014 и 2013 гг. – 1,09 и 0,90 на 100 тыс. детей, соответственно. Средняя смертность составила – 0,032 на 100 тыс. детей. Летальность 5,6%.

Среди взрослого населения старше 25 лет ежегодно отмечались единичные случаи СМСА. Наиболее высокая летальность выявлена среди лиц старше 65 лет, средняя летальность в этой возрастной группе составила 27,3%

Заключение.

1. В структуре расшифрованных ГБМ доля СМСА составляет 1%.
2. Наиболее часто СМСА регистрируется среди детей в возрасте до 1 года, на долю которых приходится 73% от числа всех выявленных случаев СМСА.
3. В среднем заболеваемость СМСА в возрастной группе дети до 1 года определялась на уровне 0,56 на 100 тыс. детей, смертность – 0,032 на 100 тыс. детей, летальность 5,6%.
4. Наиболее тяжело заболевание СМСА протекает среди лиц старше 65 лет, средняя летальность в этой возрастной группе составила 27,3%.

Литература:

1. Apgar B.S., Greenberg G., Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. B // Am Fam Physician. 2005; 71 (5): 903–910.

2. Okike I.O., Johnson A.P., Henderson K.L., Blackburn R.M., Muller-Pebody B., Ladhani S.N., et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance // Clin Infect Dis: Off Publ Infect Dis Soc Am 2014;59:e150–7.
3. Slotved H-C., Hoffmann S. The Epidemiology of Invasive Group B Streptococcus in Denmark From 2005 to 2018 // Front. Public Health. 2020. 8:40. doi: 10.3389/fpubh.2020.00040

УДК 616.98:578.824.11]-036.2:619(1-31)"2020"

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО И ЭПИЗООТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА БЕШЕНСТВА В КРУПНЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ГОРОДАХ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ В 2020 ГОДУ

Беседина[1] Е.И., Лыгина[1] Ю.А., Андреев[2] Р.Н., Антонова[1] А.А., Петренко[2] Л.Е.
[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика
[2]Донецкий городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, Донецкая Народная Республика

Аннотация. Бешенство обладает высокой эпидемической значимостью и широко распространено в мире. Главным источником заболевания являются дикие и домашние плотоядные животные, в местах обитания которых могут формироваться природные и антропургические очаги бешенства. На современном этапе разработаны средства иммунопрофилактики рабической инфекции в популяции животных, а также среди людей, однако ситуация по заболеваемости бешенством остается напряженной. В крупных промышленных городах Донецкой Народной Республики, какими являются Донецк и Макеевка, эпизоотический процесс бешенства реализуется в основном среди бродячих и домашних собак. На основании проведенного эпидемиологического анализа были определены основные направления профилактической и противоэпидемической работы в отношении рабической инфекции в этих городах. В 2020 г. отмечено уменьшение количества лабораторно зарегистрированных случаев бешенства среди животных, также снизилась обращаемость населения в лечебно-профилактические учреждения по поводу укусов домашними или дикими животными, увеличивается охват профилактической вакцинацией животных в городах и на прилегающей территории. Из имеющихся проблем эпидемиологического надзора основными являются рост числа отказов от антирабического лечения среди укушенных и самовольного прекращения ими курса антирабических прививок.

CHARACTERISTICS OF EPIDEMIC AND EPISOOTIC RABIES IN LARGE INDUSTRIAL CITIES OF THE DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC IN 2020

Besedina[1] E.I., Lygina[1] Yu.A., Andreev[2] R.N., Antonova[1] A.A., Petrenko[2] L.E.
[1]SEO HPO "Donetsk National Medical University named after M. Gorky", Donetsk, Donetsk People's Republic
[2]Donetsk City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Donetsk People's Republic

Abstract. Rabies has high epidemic significance and is widespread throughout the world. The main source of the disease is wild and domestic carnivores, in their habitats, natural and anthropurgic foci of rabies can be formed. At the present stage, preparations for immunoprophylaxis of rabies infection in the animal population, as well as among people, have been developed, however, the situation with the incidence of rabies remains tense. In large industrial cities of the Donetsk People's Republic, such as Donetsk and Makeevka, the epizootic process of rabies is

realized mainly among stray and domestic dogs. On the basis of the conducted epidemiological analysis, the main directions of preventive and anti-epidemic work in relation to rabies infection in these cities were determined. In 2020, a decrease in the number of laboratory registered cases of rabies among animals was noted, the number of people who were referred to medical institutions for bites by domestic or wild animals also decreased, and the coverage of preventive vaccination of animals in cities and in the surrounding area is increasing. Among the existing problems of epidemiological surveillance, the main ones are the increase in the number of refusals from anti-rabies treatment among bitten people and their unauthorized termination of the course of anti-rabies vaccinations.

Введение. В современном мире рабическая инфекция широко распространена среди животных, формируя природные эпизоотологические очаги, и до сих пор встречается в человеческой популяции, несмотря на успехи проводимой вакцинопрофилактики [1]. Бешенство регистрируется практически на всех континентах, свободными от этой инфекции считаются только Антарктида и некоторые островные государства (Великобритания, Мальта, Австралия, Япония, Новая Зеландия, страны Океании) [2]. По данным специалистов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в странах Азии и Африки от бешенства ежегодно умирает до 55 тыс. человек, при этом до 30–50% случаев приходится на детей до 15 лет [3]. В Канаде и США регистрируется до 5 случаев бешенства у людей в год, в странах Европы – до 3 случаев, в Российской Федерации (РФ) – до 10-12 случаев [4]. Наиболее распространенным источником заражения людей рабической инфекцией в мире являются домашние и бродячие собаки (до 99% случаев), кошки, а в США – летучие мыши [5]. На территориях с повышенной плотностью популяции диких животных формируются стойкие природные очаги бешенства. Кроме того, переносчиками данной инфекции могут выступать обезьяны, коровы, лошади, свиньи, верблюды, а факторами передачи – объекты внешней среды, контаминированные слюной зараженных животных [6].

В РФ на современном этапе регистрируется преимущественно лесной тип бешенства, основными источниками инфекции являются дикие псовые (лисы, волки, енотовидные собаки), но могут вовлекаться и другие дикие животные (насекомоядные летучие мыши, хорьки, крысы и др.) [7]. В настоящее время в РФ и на сопредельных территориях наблюдается активизация природных очагов бешенства, увеличивается число случаев заболевания среди лис [8]. Однако, в последние годы отмечается смена основного источника рабической инфекции с лисиц на собак, а также увеличение роли кошек в реализации эпизоотологического и эпидемического процесса данного заболевания [9].

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной регистрации пострадавших от укусов животных, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения гг. Донецка и Макеевки, а также случаев лабораторно подтвержденного бешенства у животных за 2020 г. согласно материалов Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Также были изучены актуальные источники литературы по данному вопросу.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что в г. Донецке обращаемость в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) по поводу укусов животных в 2020 г. снизилась на 25,6%, показатель обращаемости при этом составил 129,5 на 100 тыс. населения (1223 человека). Из обратившихся за антирабической помощью приступили к лечению 42,5% пострадавших. Самовольно прекратили лечение 3,1% укушенных (в 2019 г. – 5,1%). Вместе с тем, в г. Макеевке за антирабической помощью обратилось 669 человек (показатель обращаемости – 188,1 на 100 тыс. населения). При этом отмечено снижение обращаемости на 1,2% – в 2019 г. данный показатель составил 217,0 на 100 тыс. населения (813 чел.). Из числа обратившихся антирабическому лечению подлежали 21,9%, получили

полный курс прививок – 15,9%, отказались от лечения – 0,9%, самовольно прекратили лечение – 1,1%, прекратили лечение, т. к. животное было найдено и находилось под наблюдением – 0,9% обратившихся. Комбинированный курс лечения получили 6,4% укушенных. Следует отметить, что в течение 2020 г. наблюдалось недостаточное обеспечение ЛПУ гг. Донецка и Макеевки препаратами для антирабического лечения (КоКАВ, антирабический иммуноглобулин).

В 2020 г. эпизоотическая ситуация по бешенству в гг. Донецке и Макеевке оставалась напряженной. В г. Донецке за год было зарегистрировано 9 очагов лабораторно подтвержденного бешенства у животных: 6 – у домашних котов, 2 – у бродячих котов, 1 – у ондатры. В очагах пострадало 12 человек, в т.ч. 1 ребенок. Все пострадавшие получили антирабическое лечение, 83,3% назначен комбинированный курс. При этом, в сравнении с предыдущим годом количество зарегистрированных очагов лабораторно подтвержденного бешенства у животных уменьшилось на 4 случая. В г. Макеевке – 7 случаев (4 – домашние и бродячие коты, 3 – собаки), при этом в 2019 г. было зарегистрировано 10 случаев (5 – коты, 4 – собаки, 1 – корова) – таким образом, наблюдается снижение заболеваемости бешенством среди животных в 1,4 раза.

Ветеринарной службой организовано и проведено ветеринарное наблюдение за 39 животными из 576 направленных в ветслужбу оборотных карт (6,8%), в 2019 г. – за 46 животными (7,0 %). На 15 день наблюдения в учреждения здравоохранения предоставлено 39 оборотных карт с результатами ветеринарного наблюдения. Основные причины низкого удельного веса установленного ветеринарного наблюдения за животными: безответственность пациентов – нежелание обращаться за помощью в ветлечебницу; материальные затраты, необходимые для осуществления ветеринарного наблюдения за животным. В случаях отказа от услуг ветеринарной медицины с пострадавшими от укусов животными проводилась санитарно-разъяснительная работа; при этом, наблюдение за животным осуществлялось пострадавшими.

В 2020 году в гг. Донецке и Макеевке проводилась профилактическая вакцинация домашних животных против бешенства, было привито 29776 животных, из них 94,3% собак, 5,7% котов (в 2019 году – 22411 домашних животных, из них: собак – 82,6%, котов – 17,4%). Ветеринарной службой г. Макеевки было направлено в Донецкую региональную государственную лабораторию ветеринарной медицины 16 проб патологического материала для вирусологического исследования на бешенство, в том числе собаки – 6 (3 с положительным результатом), коты – 8 (4 с положительным результатом), 1 куница, 1 ласка. (в 2019 г. – было направлено 17 проб патологического материала для вирусологического исследования на бешенство, в том числе собаки – 7, коты – 8, 1 белка, 1 корова; положительный результат зарегистрирован в 10 случаях – 4 собаки, 5 котов, 1 корова домашние). В 2020 году в городских охотничьих угодьях города проведена иммунизация против бешенства плотоядных животных на площади 50 кв. км, использовано 1000 доз пероральной вакцины (в 2019 г. – на площади 30 кв. км, использовано 500 доз пероральной вакцины).

Следует также отметить, что в настоящее время в гг. Донецке и Макеевке резко возросло количество бродячих животных. В черте города выявлялись случаи появления лисиц, белок. За 12 месяцев 2020 г. было отловлено 2186 бродячих животных.

Заключение. Таким образом, в настоящее время на территории гг. Донецка и Макеевки отмечается некоторое снижение заболеваемости животных рабической инфекцией. Улучшен контроль за проведением иммунизации против бешенства среди домашних и диких плотоядных животных, профилактические и противоэпидемические мероприятия проводятся на достаточном уровне. Для решения существующих проблем эпидемиологического надзора за бешенством – роста случаев отказов от антирабического лечения, наблюдения за животными, подозрительными на рабическую инфекцию, увеличение количества бродячих собак и кошек – необходимо тщательное проведение санитарно-просветительской работы среди населения и совместная слаженная работа санитарно-эпидемиологической и ветеринарной служб.

Литература:
1. Ульмасова С.И., Маматкулов И.Х., Шомансурова Ш.Ш. Проблема бешенства в современном мире (исторический обзор) // Журнал МедиАль. 2018. № 1 (21). С. 20–23.
2. Валеева Д.Х. Бешенство: история, эпидемиология, патогенез и современные методы диагностики антител к вирусу бешенства // Colloquium-journal. № 13–3. С. 74–79.
3. Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы //Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017. Т. 22. № 6. С. 295–305.
4. Симонова Е.Г., Раичич С.Р., Картавая С.А., Филатов Н.Н. Надзор за бешенством в современных условиях //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 3. С. 77–83.
5. Малкаров А.М., Годизов П.Х. Эпидемиологические и эпизоотические особенности распространения бешенства // Известия Горского государственного аграрного университета. 2017. Т. 54. № 1. С. 103–106.
6. Гордейко Т.А. и др. Сравнительная характеристика современных эпизоотических особенностей бешенства в России и странах американского континента // Наука сегодня: проблемы и пути решения: материалы. 2019. С. 100.
7. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н. Разнообразие вирусов бешенства в популяциях млекопитающих России // Инфекция и иммунитет. 2017. № S. С. 480–480.
8. Симонова Е.Г., Сабурова С.А., Левина К.Ю., Шабейкин А.А., Раичич С.Р., Ладный В.И. Современная ситуация и основные направления борьбы и профилактики бешенства в Российской Федерации // Лечащий врач. 2019. № 6. С. 74–74.
9. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Писцов М.Н., Борисевич С.В. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период 2002–2015 гг. // Проблемы особо опасных инфекций. 2017. № 3. С. 27–32.

УДК 616.36-002

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТИТА В В ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ: РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Бумбали[1] С., Буцкая[2] М.Ю., Останкова[2] Ю.В., Эсауленко[2] Е.В.
[1]Научно-исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи, Киндия, Гвинейская Республика
[2]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Проблема гепатита В по-прежнему не теряет актуальности для глобального общественного здравоохранения, особенно для стран Африканского континента, относящихся к региону «Западная Африка». Гепатит В – заболевание, управляемое посредством специфической профилактики – вакцинами и иммуноглобулином, стоимость которых в указанном регионе низкая, а доступность высокая. Цель: оценить качество стратегии вакцинопрофилактики против гепатита В, осуществляемой в Гвинейской Республике на современном этапе. Материалы и методы: проведен анализ сведений, полученных из официальной документации ВОЗ по охвату вакцинацией в странах региона «Западной Африки». Осуществлено исследование серологических маркеров вируса гепатита В и его генотипов, циркулирующего на территории страны. Результаты и обсуждение: вакцинация против гепатита В включена в национальный календарь прививок в 2007 г. По данным Гвинейской Республики, охват вакцинацией детей, получивших три дозы вакцины в первый год жизни составляет 82% (2019 г.), что не совпадает с оценочными данными ВОЗ и ЮНИСЕФ (47%). Распространенность HBsAg, полученная в ходе наших исследований выявила высокий уровень, характерный для стран с высокой эндемичностью. Заключение: стратегию иммунопрофилактики необходимо корректировать в соответствии с рекомендациями ВОЗ, чтобы решить основную проблему – снизить заболеваемость и прервать перинатальное инфицирование.

IMMUNOPROPHYLAXIS OF HEPATITIS B IN THE REPUBLIC OF GUINEA: SOLVED AND UNSOLVED ISSUES

Boumbaly[1] S., Butskaya[2] M.Yu., Ostankova[2] Yu.V., Esaulenko[2] E.V.
[1]Research Institute of Applied Biology; Kindia, Republic of Guinea
[2]Institut Pasteur in Saint-Petersburg for Research in Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint-Petersburg

Abstract. The problem of hepatitis B is still relevant for global public health, especially for the countries of the African continent, belonging to the West Africa region. Hepatitis B is a disease controlled by specific prophylaxis – vaccines and immunoglobulins, the cost of which in the specified region is low, and the availability is high. Objective: to assess the quality of the hepatitis B vaccine prevention strategy implemented in the Republic of Guinea at the present stage. Material and Methods: The analysis of information obtained from the official WHO documentation on vaccination coverage in the countries of the West Africa region was carried out. A study of serological markers of the hepatitis B virus and its genotypes circulating in the country was carried out. Results and discussion: Hepatitis B vaccination was included in the national immunization schedule in 2007. According to the Republic of Guinea, vaccination coverage of children who received three doses of vaccine in the first year of life is 82% (2019), which does not coincide with the estimates of WHO and UNICEF (47%). The prevalence of HBsAg obtained in the course of our studies revealed a high level, characteristic of countries with high endemicity. Conclusion: the strategy of immunoprophylaxis must be adjusted in accordance with the WHO recommendations in order to solve the main problem - to reduce the incidence and interrupt perinatal infection.

Введение. Ежегодно по данным ВОЗ от гепатита В (ГВ) умирает 1 млн. человек, показатель занимает первое место среди причин смерти больных с патологией печени. По оценочным данным на 2015 г. кумулятивное число инфицированных вирусов гепатита В (ВГВ) составило в глобальном масштабе 257 млн. человек. Наиболее пораженным континентом считается Африка, в большей степени за счет 16 стран, входящих в регион «Западная Африка», в том числе Гвинейской Республики. Комплекс мер, предложенный экспертами ВОЗ в стратегии по элиминации вирусных гепатитов должен привести к 2030 г. к снижению заболеваемости на 90%, а смертности на 65% [1]. Несмотря на значительные проблемы общественного здравоохранения, связанные с вирусными гепатитами, прежде всего с ГВ, во многих странах региона отсутствует систематическое наблюдение за активностью эпидемического процесса, а также объективная информация о распространенности серологических маркеров вируса среди общей популяции взрослого и детского населения. ГВ относится к инфекциям, управляемым средствами специфической иммунизации, которая включена в перечень вмешательств и услуг, направленных на прекращение эпидемии. Вакцинация против ГВ в Гвинейской Республике проводится в течение 13 лет и в текущей год правомерно подвести итоги по ее эффективности, и обсудить проблемы, без решения которых невозможно снизить показатели заболеваемости и смертности.

Материалы и методы. Проведен анализ сведений, полученных из официальной документации ВОЗ по охвату вакцинацией в странах региона «Западной Африки», Национальных календарях прививок – сроках начала вакцинации и схемах [2]. Лабораторное исследование проведено на базе Российско-Гвинейского научно-исследовательского центра эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней Роспотребнадзора, расположенного в г. Киндия в период 2016–2020 гг. совместно сотрудниками ФБУН СПбНИИ им. Пастера Роспотребнадзора и НИИ прикладной биологии Гвинеи. Серологический скрининг включал определение маркеров ВГВ методом ИФА и молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР в образцах сывороток 510 условно здоровых лиц в рамках плановой диспансеризации сотрудников ОК РУСАЛ и членов их семей.

Результаты и обсуждение. Глобальный охват иммунизацией тремя дозами вакцины против ГВ в 2015 г. достигло 84% среди детей первого года жизни. Однако в 36 странах, по оценочным данным мировой статистики, охват иммунизацией составил менее 80%. ВОЗ рекомендует всем странам использовать универсальную программу вакцинации против ГВ с включением вакцины, которая должна быть введена впервые 24 часа жизни ребенка (HepB BD) с последующим своевременным завершением плановой иммунизации [3]. В большинстве стран региона «Западная Африка» вакцинация с введением HepB BD не проводится. В Гвинейской Республике первая доза вакцины по настоящее время вводится новорожденным, начиная только со второго месяца жизни. Вакцинация против ГВ в Гвинейской Республике была включена в Национальный календарь прививок в 2007 г. Однако охват вакцинацией тремя дозами к году за последние пять лет увеличился на 22%: в 2019 г. – 82% и в 2015 г. – 60% [2]. Ежегодно ВОЗ и ЮНИСЕФ совместно рассматривают отчеты, представленные странами по охвату вакцинацией, а также изучают данные, опубликованные в различных источниках. Далее, с учетом мнения местных экспертов, проводится оценка их качества с использованием специально разработанных компьютерных программ по моделированию ситуации. Модели позволяют сделать вывод о достоверности эмпирических данных, отражающих эффективность системы иммунизации. Или они возможно скомпрометированы и дают неверное представление об охвате иммунизацией в стране. При этом одновременно проводится оценка наиболее вероятных уровней охвата для каждой страны. В 2019 г., так же и в последние пять лет, сведения по охвату вакцинацией, предоставленные Гвинейской Республикой разняться с результатами, полученными международными организациями. По оценочным данным ВОЗ и UNICEF, охват вакцинацией за указанный период составляет не более 47% [4].

Эффективность программы вакцинации можно оценить, проведя анализ заболеваемости населения страны с учетом различных групп и форм заболевания. Следует отметить, что даже статистические данные ежегодной заболеваемости ОГВ нельзя считать полными, так как заболевание в ряде случаев не диагностируется и/или остается неизвестным органам здравоохранения. Острая инфекция клинически распознается лишь в небольшой части случаев – менее чем у 10% детей и 30–50% взрослых заболевание протекает в безжелтушной форме. Хронической HBV-инфекции в большинстве случаев свойственно отсутствие клинической симптоматики как при наличии HBsAg, так и в его отсутствии (скрытый гепатит), что в большинстве случаев сопровождается морфоструктурными изменениями ткани печени и создает предпосылки формирования цирроза печени и гепатокарциномы [5, 6]. В отсутствии сведений о числе ежегодно регистрируемых случаев HBV-инфекции (заболеваемости ОГВ и ХГВ), было проведено исследование распространенности HBsAg и других серологических маркеров ВГВ, которое выявило широкое распространение заболевания в Гвинейской Республике. Анализ полученных результатов подтвердил принадлежность страны к высоко эндемичным территориям: встречаемость HBsAg у условно здорового населения составила в среднем 17,5% (14,58–21,20%). С целью выявления «скрытого» ХГВ в образцах крови с изолированными HBcAb определяли DNAHBV методом ПЦР с использованием высокочувствительной тест-системы, разработанной в ФБУН СПбНИИ им. Пастера Роспотребнадзора [7, 8, 9]. Вирус был выявлен в 11,8% случаев с уровнем вирусной нагрузки от 50 до 100 МЕ/мл, что указывает на отсутствие быстрого прогрессирования патологического процесса в печени [10]. При филогенетическом анализе ВГВ в исследуемых образцах показано, что ВГВ генотипа E и генотипа D представлены в равных долях (47,36%), в единичном случае обнаружен ВГВ генотипа A (5,26%). Тогда как при циркуляции ВГВ в Северо-Западном федеральном округе РФ, участвует в основном вирус генотипа D–D1, D2, D3 [11,12].

Заключение. Результаты обследования условно здоровых лиц на маркеры ВГВ свидетельствуют о высокой распространенности HBsAg в Гвинейской Республике, которая остается постоянной на протяжении многих лет. Встречаемость «скрытого» ХГВ дополняет

данные о распространенности ГВ на территории страны. Несмотря на иммунопрофилактические мероприятия, Гвинейская Республика по-прежнему может быть отнесена к высоко эндемичному региону. Следовательно, стратегия иммунопрофилактики требует корректировки в соответствии с рекомендациями ВОЗ, чтобы решить основную проблему – снизить заболеваемость и прервать перинатальное инфицирование. Необходимо перейти к стратегии массовой вакцинации ГВ, первое введение вакцины производить в первые 24 часа жизни новорожденного, увеличить охват вакцинацией.

Литература:

1.Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/ hepatitis/ strategy2016-2021/ ghss-hep/ru/ (дата обращения: 22.02.21).

2.WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. Last updated 15-July-2020 (data as of 12-October-2020). [Электронный ресурс]. https://apps.who.int/ immunization_monitoring/globalsummary (дата обращения: 22.02.21).

3.World Health Organization Hepatitis B vaccines. Weekly Epidemiological Record. 2009;84(40):405–20; World Health Organization. Regional Office for Africa, editor. 2016. Hepatitis Fact Sheet.

4.WHO UNICEF estimates time series for Guinea (GIN). Review of national immunization coverage for Guinea. [Электронный ресурс]. https://apps.who.int/immunization_monitoring/ globalsummary/estimates?c=GIN (дата обращения 22.02.21).

5.Lemoine M, Shimakawa Y, Nije R, Taal M, Ndow G, Chemin I et al., on behalf of the PROLIFICA investigators. Acceptability and feasibility of a screen-and-treat programme for hepatitis B virus infection in The Gambia: The Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) study // Lancet Glob Health. 2016;4(8): e559–e567.

6.Сологуб Т.В., Эсауленко Е.В., Романцов М.Г., Фолитар И.В., Малеев В.В. Носительство HBsAg: состояние или болезнь? // Инфекционные болезни. 2008. Т. 6. № 3. С. 5–10.

7.Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Порецкова Е.А., Писарева М.М. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляции с лабораторно-морфологическими показателями // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4. № 2. С. 67–72.

8.World Health Ctatistics, 2019. Monitoring Health for the Sustainable development goals (SDG). P. 120 // www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/EN_WHS_2019_ TOC.pdf?ua=1.

9.Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А., Ершова О.Н., Хасанова В.А., Ясинский А.А., Коршунова Г.С., Лыткина И.Н., Шулакова Н.И., Храпунова И.А., Романенко В.В., Патлусова В.В., Ооржак Н.А., Княгина О.Н., Коленова Т.В., Усачева Л.П., Клименко С.М. Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации // Детские инфекции. 2005. Т. 4. № 2. С. 3–10.

10.Эсауленко Е.В. Клинико-морфологические аспекты хронических вирусных гепатитов. диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Санкт-Петербург, 1998

11.Прийма Е.Н., Новак К.Е., Эсауленко Е.В., Иванова Н.В., Алексеева М.В. Клиническая значимость молекулярно-генетического исследования генома вируса при остром вирусном гепатите В // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2019. № 1 (113). С. 60–65.

12.Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии // Педиатр. 2011. Т. 2. № 2. С. 47–52.

УДК 616.34-002.1:578.835.3Calicivirus-036.2(571.620-25)"2021"

ВСПЫШКА ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ В Г. ХАБАРОВСКЕ В 2021 ГОДУ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НОРОВИРУСОМ GIX.1 [GII.P15]

Бутакова Л.В.[1], Сапега Е.Ю.[1], Троценко О.Е.[1], Зайцева Т.А.[2], Каравянская Т.Н.[2], Лебедева Л.А.[3]

[1]ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия

[2]Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Хабаровск, Россия

[3]ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае, Хабаровск, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты эпидемиологического расследования вспышки норовирусной инфекции в детском общеобразовательном учреждении г. Хабаровска в 2021 году. С помощью молекулярно-генетических методов идентифицирован генотип норовируса GIX.1 [GII.P15] и установлены вероятные источники инфекции.

OUTBREAK OF ACUTE GASTROENTERITIS CAUSED BY NOROVIRUS GIX.1 [GII.P15] IN KHABAROVSK IN 2021

Butakova L.V.[1], Sapega E.Yu.[1], Trotsenko O.E.[1], Zaytseva T.A.[2], Karavyanskaya T.N.[2], Lebedeva L.A.[3]

[1]Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russia

[2]Khabarovsk Krai Rospotrebnadzor Office, Khabarovsk, Russia

[3]Center for Hygiene and Epidemiology in the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

Abstract. The research presents results of epidemiological investigation of an outbreak of norovirus infection in a children's educational institution in the Khabarovsk city in 2021. Genotype of norovirus GIX.1 [GII.P15] was identified as well as probable sources of infection utilizing molecular genetic methods.

Введение. Норовирусы являются одной из ведущих этиологических причин возникновения случаев острого гастроэнтерита в мире среди всех возрастных групп населения. Наиболее часто случаи норовирусной инфекции выявляются при расследовании вспышек острых кишечных инфекций в организованных коллективах [1, 2].

Цель исследования: выявить и идентифицировать возбудитель инфекции при расследовании вспышки острой кишечной инфекции, установить вероятные источники инфекции.

Материалы и методы. Для анализа вспышечной заболеваемости острыми кишечными инфекциями в г. Хабаровске в 2021 году использованы данные форм государственного статистического наблюдения № 1 и 2, оперативные донесения о случаях острых кишечных инфекций Управления Роспотребнадзора по Хабаровскому краю. Биологический материал от заболевших детей, контактных лиц и из объектов внешней среды исследовали методом ОТ-ПЦР (набор «ОКИ-Скрин» производства Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Для положительных на наличие РНК норовирусов II геногруппы образцов проводили амплификацию фрагмента генома на стыке соединения областей RdRp и капсидного белка VP1, используя праймеры mon431 и GIISKR [3], с последующим секвенированием для установления нуклеотидной последовательности возбудителя. Для определения генотипа норовирусов использовали общедоступный интернет-ресурс Norovirus Typing Tool v. 2.0 (https://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool). Референсные нуклеотидные последовательности загружали из GenBank.

Результаты и обсуждение. В январе 2021 года в одном из специализированных общеобразовательных учреждений с возможностью круглосуточного пребывания г. Хабаровска зарегистрировано 16 случаев острой кишечной инфекции среди учащихся.

Клинические проявления были представлены рвотой 1–2 раза, диареей 1–2 раза, повышением температуры тела до 37–38°С.

При исследовании биологического материала от больных и контактных лиц методом ОТ-ПЦР на наличие возбудителей кишечных инфекций получен положительный результат на норовирусы 2 геногруппы у 11 из 16 заболевших детей, 1 сотрудника образовательного учреждения, а также у 2 сотрудников предприятия общественного питания (повар и работник кухни), осуществляющего питание детей по договору. В пробах воды, пищевых продуктах, смывах с объектов внешней среды РНК норовирусов 2 геногруппы не обнаружены. Методом Сэнгер-секвенирования из 13 образцов (10 детей, 2 сотрудника пищеблока, 1 воспитатель для детей, находящихся на круглосуточном пребывании) получены нуклеотидные последовательности ***Norovirus GIX.1 [GII.P15]***, оказавшиеся идентичными друг другу по анализируемому участку генома, что позволило считать персонал пищеблока вероятным источником инфекции, а факторами передачи – блюда, контаминированные в процессе приготовления.

Обнаруженный генотип норовируса ранее обозначался как GII.P15-GII.15, в 2019 году Chhabra P. и соавт. была представлена обновленная классификация норовирусов, согласно которой капсидный генотип GII.15 предложено выделить в отдельную генетическую группу GIX [4]. Сравнительный анализ хабаровских нуклеотидных последовательностей GIX.1 [GII.P15] с референсными из GenBank выявил сходство на 99,6% со штаммами, циркулировавшими в Китае в 2018 году, и на 99,2% – со штаммами из США 2018 года. Данных о циркуляции норовируса GIX.1 [GII.P15] в других субъектах Российской Федерации нами не найдено.

Заключение. Таким образом, применение молекулярно-генетических методов при расследовании вспышек острых кишечных инфекций позволяет не только идентифицировать возбудитель, установить эпидемиологические связи между лицами, вовлеченными в эпидемический очаг, но и расширить представление о генетическом разнообразии циркулирующих кишечных вирусов.

Литература:

1.Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K. Norovirus gastroenteritis. The New England journal of medicine. 2009; 361 (18):1776–1785.

2.Capece G, Gignac E. Norovirus. StatPearls Publishing [Internet]. 2021. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020637/

3.Cannon JL, Barclay L, Collins NR, et al. Genetic and Epidemiologic Trends of Norovirus Outbreaks in the United States from 2013 to 2016 Demonstrated Emergence of Novel GII.4 Recombinant Viruses // Journal of clinical microbiology. 2017; 55(7): 2208–2221.

4.Chhabra P., de Graaf M., Parra GI, et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes // Journal of General Virology. 2019; 100:1393–1406.

УДК 616.36-002.1

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Буцкая[1,2] М.Ю.

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

[2]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Проблема энтеральных гепатитов остается одной из наиболее, актуальных во всем мире. Повсеместное распространение, поражение трудоспособного населения обуславливают социально-экономическую значимость данной патологии. Цель: оценить изменения эпидемического процесса гепатита А и гепатита Е на территории Российской Федерации в 2019 г. Проанализированы данные государственной статистической отчетности

по заболеваемости энтеральными гепатитами в Российской Федерации, а также аналитические таблицы в 2019 г. Результаты и обсуждения. На территории РФ в 2019 г. зарегистрировано 4228 случая гепатита А и 173 – гепатита Е. Неблагополучными территориями по гепатиту А стали Сибирский и Уральский федеральные округа, а по гепатиту Е – Центральный федеральный округ. Установлено, что заболеваемость ГА в 2019 г. представлена возрастной группой 30–39 лет, а при ГЕ это группа 40–49 лет. Среди детского населения зарегистрировано 1227 случаев гепатита А, и два – гепатита Е (Ямало-Ненецкий АО и Курская область). Заключение. Гепатит А регистрируется практически повсеместно на территории страны (91,8%). На территории Российской Федерации гепатит Е встречается среди детского и взрослого населения, показатель заболеваемости с 2013 г. по 2019 г. увеличился в два раза.

CHARACTERISTIC OF THE EPIDEMIC PROCESS OF ENTERAL HEPATITIS IN THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION

Butskaya[1,2] M.Yu.
[1]*Saint Petersburg state pediatric medical University, Saint Petersburg*
[2]*Saint Petersburg research Institute of epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint Petersburg*

Abstract. The problem of enteric hepatitis remains one of the most urgent in the world. The widespread distribution, the defeat of the able-bodied population determines the socio-economic significance of this pathology. Purpose: to assess changes in the epidemic process of hepatitis A and hepatitis E in the territory of the Russian Federation in 2019. Material and methods: data of state statistical reporting on the incidence of enteric hepatitis in the Russian Federation, as well as analytical tables in 2019 were analyzed. In 2019, 4228 cases of hepatitis A and 173 cases of hepatitis E were registered on the territory of the Russian Federation. The Siberian and Ural federal districts became the unfavorable territories for hepatitis A, and the Central Federal District for hepatitis E. It was found that the incidence of GA in 2019 is represented by the age group of 30–39 years, and with HA it is the group of 40–49 years. Among the child population, 1227 cases of hepatitis A were registered, and two cases of hepatitis E (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug and Kursk Oblast). Conclusion. Hepatitis A is registered almost everywhere in the country (91.8%). On the territory of the Russian Federation, hepatitis E occurs among children and adults, the incidence rate has doubled from 2013 to 2019.

Введение. В настоящее время энтеральные гепатиты являются актуальной проблемой инфекционной патологии с большой социально-экономической значимостью [1, 2]. В первую очередь, это связано с их повсеместной распространенностью, а также возможностью развития тяжелых форм [3]. У детей гепатит А (ГА) протекает со слабо выраженной симптоматикой, и желтуха развивается только в 10% случаев. У взрослых заболевание протекает, как правило более тяжело и в 70% случаев развивается желтуха, а на долю фульминантного гепатита приходится 1% [4, 5]. Гепатит Е (ГЕ) представляет угрозу для женщин в третьем триместре беременности и в 30% случаев завершается летально [6]. Показатель заболеваемости энтеральных гепатитов тесно связан с социально-экономическими факторами и гигиеническими условиями. Снижение уровня санитарно-коммунального благоустройства населенных мест и несоблюдение правил гигиены определяют высокую распространенность ГА и ГЕ [7, 8, 9]. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике энтеральных гепатитов, требуется постоянный мониторинг за данными инфекциями на территории Российской Федерации (РФ) [10, 11].

Материалы и методы. Проведен анализ данных государственной статистической отчетности по заболеваемости энтеральными гепатитам в РФ (форма № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Проанализированы данные аналитических таблиц, разработанных специалистами Научно-методического центра по

эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Результаты и обсуждение. Анализ динамики заболеваемости ГА в 2019 г. выявил, что на семи (8,2%) территориях РФ (Ненецкий и Чукотский АО, республики Калмыкия, Кабардино-Балкарская, Ингушетия, Чеченская, Тыва) случаев ГА зарегистрировано не было. На 69 территориях показатель заболеваемости составил 0,16–4,9 на 100 тыс. населения. Максимальная заболеваемость регистрировались в Калужской области (14,03 на 100 тыс. населения) и республике Алтай (32,56 на 100 тыс. населения). Самые низкие уровни заболеваемости зафиксированы в Северо-Кавказском (1,02 на 100 тыс. населения) и Крымском федеральных округах (1,28 на 100 тыс. населения). Максимально высокого уровня заболеваемость достигла в Сибирском федеральном. округе (3,73 на 100 тыс. населения), а также в Уральском федеральном округе (4,11 на 100 тыс. населения). Показатель заболеваемости ГА на территории РФ в 2019 г. составил 2,86 на 100 тыс. населения (n=4228).

Установлено, что на территории РФ в 2019 г. зарегистрировано 173 случая ГЕ (0,12 на 100 тыс. населения) на 35 субъектов. Следует отметить, что с начала его регистрации на территории РФ (2013 год) показатель заболеваемости увеличился в два раза, а именно с 0,06 на 100 тыс. населения до 0,12 на 100 тыс. населения в 2019 году. В четырех федеральных округах: Южный, Дальневосточный, Северо-Кавказский и Крымский, случаи ГЕ не регистрировались. Наибольшее число случаев (53,8%) выявлено в Центральном федеральном округе (n=93; 0,22 на 100 тыс. населения). В двух субъектах показатель заболеваемости превысил единицу, так в Курской области – 1,21 на 100 тыс. населения, а в Кировской области – 1,32 на 100 тыс. населения.

В структуре заболевших ГА доминируют лица в возрасте 30–39 лет (3,82 на 100 тыс. населения), что составляет 21% от всех зарегистрированных случаев. Заболеваемость ГА среди детей 0–14 лет составила 4,9 на 100 тыс. населения (n=1227). Так среди детского населения, ГА преимущественно регистрировался в возрастной группе 3–6 лет (6,25 на 100 тыс. населения).

В 2019 году в РФ возрастная структура заболеваемости ГЕ преобладала в возрасте 40–49 лет (24,3 на 100 тыс. населения). Анализируя детскую заболеваемость ГЕ, установлены случаи регистрации на территории РФ в возрастных группах 3–6 лет в Уральском федеральном округе (Ямало-Ненецкий АО) и 7–10 лет в Центральном федеральном округе (Курская область).

Заключение. Показатель заболеваемости ГА на территории РФ в 2019 г. составил 2,86 на 100 тыс. населения, ГЕ – 0,12 на 100 тыс. населения. Наиболее неблагополучными территориями в 2019 г. по ГА стали Сибирский и Уральский федеральные округа, а по ГЕ – Центральный федеральный округ. Если заболеваемость ГА в основном представлена возрастной группой 30–39 лет, то при ГЕ лица 40–49 лет. В структуре детского населения, ГА преимущественно регистрируется у детей 3–6 лет, в то время как ГЕ в возрастной группе от 3 до 10 лет.

Литература:

1.Эсауленко Е.В. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, А.Д. Бушманова и др. // Альманах клинической медицины. 2018. № 46 (1). С 50–58.
2.Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ВУНМЦ Росздрава; 2007. 349 с
3.Эсауленко Е.В. Острые вирусные гепатиты: современные диагностические возможности и терапевтические подходы / Е.В. Эсауленко, К.Е. Новак, В.В. Басина // учебное пособие. Сер. Библиотека Педиатрического университета. – Санкт-Петербург. 2020. – 80 с.
4.Nicolay N, Le Bourhis-Zaimi M, Lesourd A, et al. A description of a hepatitis A outbreak in men who have sex with men and public health measures implemented in Seine-Maritime department, Normandy, France, 2017. BMC Public Health. 2020;20(1):1441. Published 2020 Sep 22.

5.Всемирная организация здравоохранения. Гепатит А. Информационный бюллетень. Июль 2020 [Интернет]. Доступно на: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a.
6.Pallerla SR, Harms D, Johne R, et al. Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health. *Pathogens*. 2020;9(10):856. Published 2020 Oct 20.
7.Бушманова А.Д. Энтеральные гепатиты в странах с различной эндемичностью. / А.Д. Бушманова, К.Е. Новак, Иванова Н.В. // Актуальные вопросы социально значимых инфекционных и паразитарных заболеваний. Материалы 20-й Российско-Итальянской конференции. Великий Новгород, 2020. С. 7–11.
8.Михайлов М.И. Энтеральные и парэнтеральные вирусные гепатиты: актуальные проблемы изучения. Российские медицинские вести. 2007. Т. 12. № 4. С. 56–59.
9.Эсауленко Е.В. Эпидемиологическая характеристика гепатита А в Российской Федерации / Е.В. Эсауленко, А.Д. Бушманова // В книге: Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России. Материалы XII научно-практической конференции. 2019. С. 175–176.
10.Вирусные гепатиты в Российской Федерации (аналитический обзор, 11 выпуск). Под ред. А.А. Тотоляна. СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018.
11.Сухорук А.А., Бушманова А.Д., Эсауленко Е.В. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. 2017. № S. С. 75.

УДК 616.36-002.1

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОСТРЫХ ГЕПАТИТОВ А И В

Бушманова[1,2]А.Д., Прийма[1] Е.Н.
[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В Российской Федерации эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам остаётся проблематичной для общественного здравоохранения страны В статье проанализированы данные государственной статистической отчетности по заболеваемости острыми вирусными гепатитами А и В в период 2009–2019 гг. Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного с диагнозом ГА (n=52) и ОГВ (n=82) тяжелое течение. Проведена оценка относительных рисков развития тяжелого течения гепатита А и острого гепатита В.

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION AND RISK FACTORS OF SEVERE FORMS OF ACUTE HEPATITIS A AND B

Bushmanova[1,2] A.D., Prima[1] E.N.
[1]Federal state budgetary educational institution of higher education "Saint Petersburg state pediatric medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia
[2]Federal budgetary institution of science "Saint Petersburg research Institute of epidemiology and Microbiology named after Pasteur" of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare, Saint Petersburg, Russia

Abstract. In the Russian Federation, the epidemiological situation of viral hepatitis remains problematic for the country's public health. The article analyzes the data of state statistical reporting on the incidence of acute viral hepatitis A and B in the period 2009–2019. A retrospective analysis of medical records of an inpatient with a diagnosis of GA (n = 52) and acute hepatitis (n = 82) severe course was performed. The assessment of the relative risks of developing a severe course of hepatitis A and acute hepatitis B.

Введение. В Российской Федерации (РФ) эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам остаётся проблематичной для общественного здравоохранения страны, но в последние годы в большей степени за счет хронических форм гепатитов В и С (ХГВ, ХГС). Именно у больных ХГВ и ХГС имеется риск развития цирроза печени и гепатокарциномы, особенно при высокой репликативной активности вируса с последующей потребностью трансплантации органа [1, 2]. В настоящее время все чаще гепатит А и В (ГА и ГВ) встречаются у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном, что приводит к более тяжелому и длительному течению заболевания [3]. Есть публикации, в которых доказывается зависимость летальности при ГА и ОГВ и наличия сопутствующей патологии [4,5]. Тем не менее данных, посвященных оценке факторов риска развития тяжелых форм острых ГА и ГВ недостаточно, что и предопределило актуальность данной работы.

Материалы и методы. Проведён анализ данных государственной статистической отчетности по заболеваемости острыми вирусными гепатитами в РФ (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного с диагнозом ГА (n=52) и ОГВ (n=82) тяжелое течение находящихся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» в период 2015–2019 гг.

Диагноз подтвержден результатами серологического исследования сывороток крови на наличие иммуноглобулина класса М к ВГА и ВГВ, методом иммуноферментного анализа. Относительный риск (ОР или RR) оценивали для определения отношения частоты исходов среди исследуемых на которые оказывал влияние, изучаемый фактор к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора.

Результаты и обсуждение. По данным ретроспективного анализа, относительное эпидемиологическое благополучие по ГА определялось цикличностью эпидемического процесса. Периоды подъема заболеваемости регистрировались каждые 5–7 лет. На территории РФ в 2009 году заболеваемость ГА составила 7,3 на 100 тыс. населения, а к 2019 году снизилась в 2,5 раза до 2,9 на 100 тыс. населения. Заболеваемость острым ГВ (ОГВ) в РФ достоверно снизилась в 4,8 раз ($p \leq 0,05$) и к 2019 году составила 0,56 на 100 тыс. населения по сравнению с 2009 годом (2,7 на 100 тыс. населения) (таблица 1). Таким образом, на территории РФ достигнута элиминация по ОГВ: в 2019 заболеваемость данной инфекцией составила 0,56 на 100 тыс. населения [6].

Таблица 1. Заболеваемость ГА и ОГВ в Российской Федерации в 2009–2019 гг.

Год	Заболеваемость на 100 тыс. населения	
	ГА	ОГВ
2009	7,3	2,7
2010	6,3	2,2
2011	4,3	1,9
2012	5,5	1,5
2013	5,7	1,4
2014	7,3	1,28
2015	4,4	1,4
2016	4,4	0,95
2017	5,6	0,88
2018	2,9	0,68
2019	2,9	0,56

Для оценки влияния факторов риска тяжелых форм острых ГА и ГВ была проанализирована сопутствующая соматическая патология. Установлено, что чаще всего у пациентов с тяжёлым течением ГА и ОГВ встречались заболевания желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ) – 32,0% и 36,6% соответственно и заболевания билиарного тракта (58,0% и 28,8% соответственно). Реже определялись заболевания сердечно-сосудистой (7,3% и 14,4% соответственно) и мочевыделительной (8,7% и 3,8% соответственно) систем. Наличие сопутствующих заболеваний может оказывать влияние на тяжесть течения ГА и ОГВ. Показатели относительного риска свидетельствуют о наличии прямой связи между патологией билиарного тракта и тяжестью течения ГА (ОР 2,384±0,543) и ОГВ (ОР 2,296±0,406).

Заключение. На территории РФ достигнута элиминация по ОГВ (2019 г. – 0,56 на 100 тыс. населения). За последнее десятилетие заболеваемость ГА снизилась в 2,5 раза и к 2019 году составило 2,9 на 100 тыс. населения. Показатели относительного риска свидетельствуют о наличии прямой связи между патологией билиарного тракта и тяжестью течения ГА (ОР 2,384±0,543) и ОГВ (ОР 2,296±0,406).

Литература:

1.Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Порецкова Е.А., Писарева М.М. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляции с лабораторно-морфологическими показателями // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4. № 2. С. 67–72.

2.Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Трансплантация печени в детском возрасте и у взрослых // Педиатр. 2015. Т. 6. № 3. С. 98–103.

3.Ahmadi, A. Hepatitis A infection in patients with chronic viral liver disease: a cross-sectional study in Jahrom, Iran / A. Ahmadi, D. Vasmehjani, R. Javeshghani // Epidemiol. Infection. – 2015. – V. 143, № 3. – P. 534–539.

4.Chen, C.M. Hospitalization and mortality due to hepatitis A in Taiwan: a 15-year nationwide cohort study / C.M. Chen, S.C. Chen, H.Y. Yang, S.T. Yang, C.M. Wang // J Viral Hepat. – 2016. – V. 23, № 11. – P. 940–945.

5.Law, M.F. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy/ M.F. Law, R. Ho, C.K. Cheung et al. // World J Gastroenterol. 2016. V. 22 (28). P. 6484–6500.

6.Лялина, Л.В. Реализация программы элиминации острого вирусного гепатита В на территории Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации / Л.В. Лялина, Е.В. Эсауленко, А.В. Семёнов и др. // Инфекция и иммунитет. 2017. № 7. С. 41.

УДК 579.61, 579.63

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *CANDIDA SPP.* К ФУНГИЦИДНЫМ И АНТИСЕПТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Горемыкина[1,2] Е.А., Слукин[1] П.В., Фурсова[1] Н.К.

[1]ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск, Россия

[2]ФГБОУ ВО «Пущинский государственный естественно-научный институт», Пущино, Россия

Аннотация. Для контроля инфекций, вызванных представителями дрожжеподобных грибов рода *Candida,* эффективно применяют три класса противогрибковых препаратов – азолы, полиены и аллиламины, а также коммерческие антисептические средства, включая хлоргексидин и бензалкония хлорид. Широкое использование противогрибковых средств привело в последние годы к распространению устойчивости возбудителей грибковых инфекций к антимикробным препаратам. В данном исследовании изучена чувствительность клинических штаммов *Candida* spp. к антимикотикам трех классов: азолам (флуконазол), полиенам (амфотерицин) и аллиламинам (тербинафин), и к антисептикам двух классов: четвертичные аммониевые соединения (бензалкония хлорид) и бигуанидины (хлоргексидин).

CANDIDA SPP. CLINICAL STRAINS SENSITIVITY TO FUNGICIDAL AND ANTISEPTIC PREPARATIONS

Goremykina[1,2] E.A., Slukin[1] P.V., Fursova[1] N.K.
[1]*State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia*
[2]*Pushchino State Natural Science Institute, Pushchino, Russia*

Abstract. Three classes of antifungal agents, azoles, polyenes, and allylamines, as well as antiseptic preparations such as chlorhexidine and benzalkonium chloride, have been effectively used to control infections caused by yeast-like fungi of the genus *Candida*. The widespread use of antifungal agents has led in recent years to the spread of fungal infection agents resistance to antimicrobial drugs. In this study, the sensitivity of *Candida* spp. clinical strains to three classes of antimycotics: azoles (fluconazole), polyenes (amphotericin) and allylamines (terbinafine), and to antiseptics of two classes: quaternary ammonium compounds (benzalkonium chloride) and biguanidines (chlorhexidine) was studied.

Введение. Условно-патогенные грибы рода *Candida* могут вызвать у человека широкий спектр инфекций с поражением кожи, слизистых оболочек, мочевыводящих путей и внутренних органов [1]. Симптоматика заболевания зависит от места инфекции и включает нарушение микрофлоры, лихорадку, поражение покровных тканей, слепоту, отказ почек, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию, септический шок, и даже летальный исход. В группу повышенного риска развития инфекции входят пациенты, проходящие курс химиотерапии или имеющие ослабленный иммунитет. Существует несколько патогенных видов рода *Candida*, наиболее распространенным среди которых является *Candida albicans*, клиническую значимость имеют также *C. parapsilosis, C. glabrata, C. kefyr* и *C. dubliniensis,* вызывающие серьезные осложнения [2]. Для лечения инфекций, вызванных представителями рода *Candida*, применяют фунгицидные препараты трех функциональных классов: азолов, полиенов и аллиламинов. Кроме того, в качестве антисептических средств ухода используют препараты четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) и бигуанидинов [3]. В данной работе была оценена чувствительность клинических штаммов представителей рода *Candida* к широко используемым фунгицидным и антисептическим препаратам.

Материалы и методы. В исследование были включены штаммы *C. albicans* (n=15), *C. parapsilosis* (n=2), *C. glabrata* (n=1), *C. kefyr* (n=1) и *C. dubliniensis* (n=1), выделенные из легких, спинномозговой жидкости и мочи пациентов с внутрибольничными инфекциями в г. Москве в период с октября по декабрь 2020 года. Штаммы *C. albicans* ATCC90028, *C. albicans* ATCC24433, *C. albicans* №253 и *C. parapsilosis* ATCC90018, полученные из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов «ГКПМ-Оболенск», были использованы в качестве контрольных. Штаммы хранили в 20 % растворе глицерина при температуре минус 72 °С, культивировали на плотной питательной среде №2 ГРМ Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия), определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) антимикробных препаратов проводили в жидкой питательной среде Mueller Hinton Broth (HiMedia Laboratories Pvt Ltd, Мумбаи, Индия). Изучаемые штаммы тестировали на чувствительность к препаратам класса азолов – флуконазолу (ОАО Синтез, Курган, Россия), полиенов – амфотерицину В (ОАО Синтез, Курган, Россия), аллиламинов – тербинафину (Фармстандарт-Лексредства, Курск, Россия), ЧАС – бензалкония хлориду (Sigma-Aldrich, Миссури, США) и бигуанидинов – хлоргексидину (Sigma-Aldrich, Миссури, США). МПК флуконазола и амфоторецина В определяли и интерпретировали согласно EUCAST ESCMID 10.0. Чувствительность грибов к тербинафину, хлориду бензалкония и хлоргексидину определяли методом микроразведений в бульоне согласно МУ 3.5.1.3439-17.

Результаты и обсуждение. Штаммы *C. albicans* были выделены из легочного аспирата (n=3), мочи (n=8), продуктов питания (n=1) и других источников**,** штаммы *C. glabrata* и *C. parapsilosis* - из мочи, *C. kefyr* и *C. dubliniensis* – из легочного аспирата и спинномозговой жидкости, соответственно. Все штаммы *C. albicans, C. parapsilosis, C. kefyr* и *C. dubliniensis*

были чувствительны к амфотерицину В и флуконазолу с МПК < 1 мг/л и < 2 мг/л, соответственно. Штамм *C. glabrata* B2587-1/20 был чувствителен к амфотерицину В с МПК = 1 мг/л, но устойчив к флуконазолу с МПК = 8 мг/л. МПК тербинафина для 14 штаммов *C. albicans*, а также штаммов *C. parapsilosis, C. kefyr* и *C. dubliniensis* составляла 1 мг/л, для штамма *C. albicans* B2527/20 МПК – 2 мг/л, для штамма *C. glabrata* – > 64 мг/л, отсутствие роста культуры при таких концентрациях лекарственного средства позволяет отнести их к категории чувствительных к названному препарату. Чувствительность к бензалкония хлориду составляла для штаммов *C. albicans* №14 и *C. glabrata* B2587-1/20 2 мг/л; для 4 штаммов *C. albicans* и одного штамма *C. dubliniensis* B3340/20 – 4 мг/л; для 9 штаммов *C. albicans* и одного штамма *C. kefyr* B2341/20 – 8 мг/л; для штамма *C. parapsilosis* 48/20 – 16 мг/л. Чувствительность к препарату наблюдалась в виде отсутствия роста культуры. МПК хлоргексидина для 10 штаммов *C. albicans* была равна 32 мг/л, для 4 штаммов *C. albicans,* штаммов *C. kefyr* B2341/20 и *C. glabrata* B2587-1/20 – 64 мг/л, для штамма *C. parapsilosis* 48/20 – > 64 мг/л. Сравнение полученных в нашем исследовании значений МПК хлоргексидина и бензалкония хлорида для штаммов *Candida spp.* с концентрациями этих веществ в монокомпонентных асептических препаратах, разрешенных для применения в России («Дезин» (ООО «Дезиндустрия», Москва, Россия) и «Бактил» (ООО «Биоветзащита», Ржевка, Россия) соответственно) (согласно сайту Дезр.ру, https://dezr.ru/), показало возможность эффективного применения коммерческих антисептических средств против большинства изученных штаммов *Candida* spp. [4, 5].

Выводы. В ходе исследования показано, что большинство изучаемых клинических штаммов *Candida* spp. чувствительны к применяемым в лечебных учреждениях антимикотическим и антисептическим препаратам – флуконазолу, амфотерицину, тербинафину, бензалкония хлориду и хлоргексидину. В то же время, выявлены штаммы, обладающие устойчивостью к тестируемым препаратам: *C. glabrata* – к флуконазолу и тербинафину, *C. parapsilosis* – к хлоргексидину.

Полученные данные указывают на распространение антимикробной резистентности среди возбудителей нозокомиальных грибковых инфекций, необходимость мониторинга резистентных штаммов, изучение молекулярно-генетических механизмов этого явления и разработки стратегии его преодоления.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Литература:

1.El-Houssaini H.H. et al. Correlation between antifungal resistance and virulence factors in *Candida albicans* recovered from vaginal specimens // Microb. Pathog. 2019. V. 128. P. 13–19.

2.Shrief R. et al. Study of Antifungal Susceptibility, Virulence Genes and Biofilm Formation in *Candida albicans* // Open Microbiol. J. 2019. V. 13, № 1.

3.Spettel K. et al. Analysis of antifungal resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing // PloS One. 2019. V. 14, № 1. P. e0210397.

4.Mima E.G. de O. et al. Effectiveness of chlorhexidine on the disinfection of complete dentures colonised with fluconazole-resistant Candida albicans: in vitro study // Mycoses. 2011. V. 54, № 5. P. e506–512.

5.Ardizzoni A. et al. In vitro effects of commercial mouthwashes on several virulence traits of *Candida albicans,* viridans streptococci and *Enterococcus faecalis* colonizing the oral cavity // PloS One. 2018. V. 13, № 11. P. e0207262.

УДК 616-08-022.7+614.4(477-21Макеевка)

СОСТОЯНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В Г. МАКЕЕВКЕ

Гричулевич[1] Н.Б., Лыгина[2] Ю.А., Андреев[1] Р.Н., Шкурат[2] О.А., Толстюк[3] В.И.

[1]Донецкий городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, Донецкая Народная Республика

[2]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

[3]Макеевский городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Макеевка, Донецкая Народная Республика

Аннотация. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, представляют собой значимую медико-социальную и экономическую проблему. На их распространение влияет создание крупных многопрофильных больничных комплексов, зачастую нерациональное применение антибиотиков и дезинфектантов, вследствие чего растет число резистентных к ним госпитальных штаммов, снижение неспецифического иммунитета пациентов на фоне хронического стресса и неблагоприятных экологических условий. Широкая распространенность инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, требует внедрения новых и модернизации существующих направлений профилактических и противоэпидемических мероприятий. В проведенном нами эпидемиологическом анализе установлено, что основное место в структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, занимают болезни дыхательных путей, в число которых в 2020 г. вошла и новая коронавирусная инфекция COVID-19. Отмечен низкий уровень активного выявления нозокомиальных инфекций сотрудниками санитарно-эпидемиологической службы, недостатки организации противоэпидемических мероприятий в лечебно-профилактических учреждений г. Макеевки и отдельные случаи нарушения санитарно-противоэпидемического режима. Для решения указанных проблем необходимо усиление инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения и повышение эпидемической настороженности среди работников санитарно-эпидемиологической службы.

STATE OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF INFECTIONS ASSOCIATED WITH THE PROVISION OF MEDICAL CARE IN MAKEEVKA

Grichulevich[1] N.B., Lygina[2] Yu.A., Andreev[1] R.N., Shkurat[2] O.A., Tolstyuk[3] V.I.

[1]Donetsk City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Donetsk People's Republic

[2]SEO HPO "Donetsk National Medical University named after M. Gorky", Donetsk, Donetsk People's Republic

[3]Makeevsky City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Makeevka, Donetsk People's Republic

Abstract. Infections associated with the provision of health care are a significant medical, social and economic problem. Their distribution is influenced by the creation of large multidisciplinary hospital complexes, often the irrational use of antibiotics and disinfectants, as a result of which the number of hospital strains resistant to them is increasing, and the nonspecific immunity of patients is reduced against the background of chronic stress and unfavorable environmental conditions. The widespread prevalence of infections associated with the provision of medical care requires the introduction of new and modernization of existing areas of preventive and anti-epidemic measures. In our epidemiological analysis, it was found that the main place in the structure of infections associated with the provision of medical care is occupied by respiratory diseases, which in 2020 included the new

coronavirus infection COVID-19. A low level of active detection of nosocomial infections by employees of the sanitary-epidemiological service, shortcomings in the organization of anti-epidemic measures in treatment-and-prophylactic institutions in the city of Makeevka, and individual cases of violation of the sanitary and anti-epidemic regime were noted. To solve these problems, it is necessary to strengthen infection control in health care institutions and increase epidemic alertness among employees of the sanitary and epidemiological service.

Введение. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) широко распространены во всем мире, поражая до 5–10% пациентов в стационарах, и по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), занимают 10 место среди причин смертности, приводя к летальному исходу у 4–7% заболевших [1, 2].

Проблема ИСМП с каждым годом приобретает все большую медицинскую и социальную значимость. В Российской Федерации (РФ) по данным официальной статистики ежегодно регистрируется примерно 30 тыс. случаев ИСМП (0,8 на 1000 пациентов), однако, по мнению экспертов реальная заболеваемость ими составляет не менее 2–2,5 млн человек, что связано с несовершенством выявления и регистрации случаев этих заболеваний [3].

Наиболее подвержены заражению ИСМП новорожденные, лица старше 65 лет, пациенты с тяжелым течением основной патологии, множественными сопутствующими заболеваниями, подвергающиеся большому количеству инвазивных медицинских манипуляций, трансплантации органов и тканей, лица, работающие в отделениях интенсивной терапии. До 33,0–34,5% всех случаев ИСМП в РФ регистрируется в родовспомогательных учреждениях [4].

Основными возбудителями ИСМП являются стафилококки (S. aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus), стрептококки, энтеробактерии (Enterobacter gergoviae), Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa [5]. Кроме того, в детских стационарах и онкологических больницах причиной ИСМП часто являются грибы рода *Candida*. ИСМП отличаются полирезистентностью к большинству антибактериальных препаратов и дезинфекционных средств, применяемых в стационарах [6].

В настоящее время серьезную проблему для медицины и здравоохранения представляют инфекции, вызванные метициллин-резистентными штаммами стафилококков, как коагулазоположительными, так и коагулазонегативными. Доля нозокомиальных инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* на территории РФ, составляет 50–60%, а летальность от них – 14% [7]. Также, в некоторых районах Европы устойчивость к метициллину штаммов *S. epidermidis* составляет 60–70%. Штаммы *S. epidermidis*, выделенные от больных с хирургическими инфекциями на территории РФ, были резистентны к метициллину в 41,7% случаев [8].

Еще одним фактором, усложняющим борьбу с госпитальными инфекциями, является то, что 80% всех бактериальных инфекций человека, в том числе ИСМП, связаны со способностью возбудителей формировать биопленки, в составе которых бактерии имеют значительно более высокую устойчивость к антимикробным препаратам, по сравнению с планктонными клетками [9]. Кроме того, в определенных условиях возможно образование бактериально-грибковых конгломератов, например, при взаимодействии *C. albicans* и *K. pneumoniae* обнаруживается усиление вирулентных свойств *C. albicans*, что свидетельствует о выраженном синергизме [10].

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ материалов официальной регистрации заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, за период 2019–2020 гг. на основании предоставленных данных Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Office 2010 и Statistica 8.0. Также были изучены актуальные литературные источники по указанному вопросу.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования нами установлено, что в течение 2019–2020 г. отмечался рост регистрации и выявляемости ИСМП – в 2019 г. в 1,6 раза в сравнении с предыдущим годом, в 2020 г. – в 1,5 раза. Заболеваемость инфекциями, связанными с оперативными вмешательствами, в 2020 г. составила 0,2 на 1000 прооперированных, что в 3,0 раза ниже, чем в 2019 г. (0,6 на 1000 прооперированных). Уровень активного выявления заболеваемости ИСМП в лечебно-профилактических учреждениях г. Макеевки сотрудниками санитарно-эпидемиологической службы на протяжении исследуемого периода оставался крайне низким, как и в предыдущие годы.

В течение 2019 г. в ЛПУ г. Макеевки из зарегистрированных случаев ИСМП 65,0% составляли болезни органов дыхания (ОРВИ, пневмонии, бронхиты), 21,7% – инфекции, возникшие в результате хирургических и терапевтических вмешательств, 10,0% – острые кишечные инфекции (ОКИ), в т.ч., сальмонеллезный энтерит, ОКИ неустановленной этиологии, ротавирусная инфекция.

В 2020 г. в структуре заболеваний ИСМП 78,0% составляла новая коронавирусная инфекция COVID-19, 13,1% – инфекции, возникшие в результате хирургических и терапевтических вмешательств (постинъекционные абсцессы, флегмона, свищ послеоперационной раны, нагноение послеоперационного рубца и др.), 5,5% – ОРВИ, в т.ч. госпитальная пневмония, 1,1% – ветряная оспа. Все случаи ИСМП были выявлены учреждениями здравоохранения при обращении или после госпитализации заболевших.

Заболеваемость ИСМП в акушерских стационарах не регистрировалась как среди новорожденных, так и среди рожениц. Кроме того, отсутствовала регистрация внутрибольничных инфекций мочеполовой системы – патологии, которая в большинстве развитых стран занимает одно из ведущих мест в структуре ИСМП. Данное обстоятельство указывает на недостаточную эффективность выявления ИСМП в ЛПУ г. Макеевки.

При исследовании объектов внешней среды в ЛПУ г. Макеевки в 2019–2020 гг. определялись положительные находки в смывах на условно-патогенную и патогенную флору: в 2019 г. – 0,8% положительных смывов, в 2020 г. – 1,1%. Были выявлены *Citrobacter koseri (diversus), Citrobacter freundii* в смывах со стерильной укладки, *Proteus mirabilis, Citrobacter koseri (diversus)* с манипуляционного стола и бактерицидной лампы в манипуляционном кабинете, *Enterobacter aerogenes* с мебели в терапевтическом отделении. При исследовании проб на стерильность выявлено 0,3% отклонений. При контроле качества текущей дезинфекции внешней среды обнаружено 0,2% нестандартных проб. Контроль качества применяемых дезинфекционных растворов на процентное содержание активного хлора показал 19,4% отклонений. Следует отметить, что, чаще, неудовлетворительные смывы выявлялись при проведении внепланового контроля.

Данные микробиологического контроля внутрибольничной среды в лечебно-профилактических организациях свидетельствуют о наличии недостатков в организации и проведении санитарно-противоэпидемических мероприятий и нарушениях санитарно-противоэпидемического и дезинфекционного режимов.

Заключение. Таким образом, мероприятия по профилактике и борьбе с ИСМП в г. Макеевке в настоящее время выполняются в полном объеме. Однако, низкий уровень выявления и регистрации случаев внутрибольничного инфицирования пациентов свидетельствует об отсутствии должного внимания к этой проблеме как среди медицинских организаций, органов управления здравоохранением, так и надзорных органов. Приоритетным направлением профилактики ИСМП остается проведение в учреждениях здравоохранения дезинфекционных мероприятий с использование современных дезинфекционных средств и способов обработки инвентаря, оборудования и медицинских инструментов, а также раннее выявление инфекционных заболеваний среди поступающих в стационары пациентов и повышение требований к первичному бактериологическому обследованию персонала при приеме на работу.

Литература:

1. Тоненкова Е.Е., Гарин Л.Ю. Актуальные проблемы профилактики внутрибольничной инфекции в лечебных учреждениях // Актуальные проблемы управления здоровьем населения. 2019. С. 65–69.

2. Тутельян А.В., Акимкин В.Г., Марьин Г.Г. От внутрибольничных инфекций до инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: научное развитие проблемы // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. № 1. С. 14–22.
3. Куракин Э.С. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи как глобальная проблема современности // Журнал МедиАль. 2017. №. 2 (20). С. 42–44.
4. Фазлиахметов А.И., Шаповалова Ю.С. Внутрибольничные инфекции: виды, распространение и способы борьбы с ними // Инфекция и иммунитет. 2017. № S. С. 824–824.
5. Габриэлян Н.И., Шарапченко С.О., Кисиль О.В., Кормилицина В.Г., Драбкина И.В., Сафонова Т.Б., Захаревич В.М. Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 11. С. 110–116.
6. Дятлов И.А., Детушева Е.В., Мицевич И.П., Детушев К.В., Подкопаев Я.В., Фурсова Н.К. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций // Бактериология. 2017. Т. 2. № 2. С. 48–58.
7. Присакарь В.И., Буга Д.В., Сава В.И. Внутрибольничные инфекции вызванные метициллинрезистентными стафилококками (MRS) // Журнал МедиАль. 2018. № 2 (22). С. 8–11.
8. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. 2018. Т. 20. № 1. С. 40–48.
9. Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Косякова К.Г., Зайцев А.А., Казаков С.П., Тутельян А.В., Акимкин В.Г. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2. № 35. С. 14–19.
10. Фролов В.К., Игнатькова А.С., Куракин Э.С., Макарчев А.И. Микробиологическая характеристика и клинико-эпидемиологические особенности актуальных групп микроорганизмов-возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы) // Перспективы развития науки и образования. 2018. С. 243–283.

УДК 614.449.57

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КОМНАТНЫХ МУХ К РАЗЛИЧНЫМ ГРУППАМ ИНСЕКТИЦИДОВ

Давлианидзе Т.А.
ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Аннотация. Комнатная муха (*Musca domestica* L.) имеет большое эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение – это синантропный вид, ареал которого тесно связан с жизнедеятельностью человека и что способствует механическому переносу возбудителей инфекционных заболеваний, бактерий, вирусов и цист паразитов. С каждым годом количество видов насекомых, которые имеют резистентность к инсектицидам, постоянно растет. Из мировой и отечественной литературы известно, что комнатные мухи развили устойчивость практически ко всем традиционным инсектицидам, когда-либо применяемым на различных объектах. Большинство средств против летающих насекомых содержат пиретроиды, к которым мухи резистентны, встает вопрос о разработке новых препаратов и применении иных химических веществ.

Изучена токсичность различных групп химических соединений и рассчитаны показатели резистентности для четырех природных популяций комнатных мух, собранных на различных объектах. Установлена устойчивость практически ко всем изученным классам (пиретроиды, фенилпиразолы, неоникотиноиды и фосфорорганические соединения (ФОС)). К двум группам (оксадиазины и пирролы) была продемонстрирована негативная резистентность, показатели резистентности (ПР) имели значения <1×. Самые высокие уровни устойчивости установлены для пиретроидов (75×–780×) и неоникотиноидов (78,9×–263,1×).

Ключевые слова: резистентность, комнатная муха, токсичность, пиретроиды, фенилпиразолы, неоникотиноиды, оксадиазины, пирролы.

SUSCEPTIBILITY OF HOUSE FLIES TO DIFFERENT INSECTICIDE GROUPS

Davlianidze T.A.

Research Institute of Disinfectology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Abstract. The housefly (Musca domestica L.) is of great epidemiological and sanitary-hygienic importance, it is a synanthropic species, the range of which is closely related to human life and which contributes to the mechanical transfer of infectious diseases, bacteria, viruses and parasite cysts. Every year the number of insect species that are resistant to insecticides is constantly growing. It is known from the world and Russian literature that houseflies have developed resistance to almost all traditional insecticides ever used at various sites. Most of the anti-flying insects contain pyrethroids, to which flies are resistant, the question arises about the development of new drugs and the use of other chemicals. The toxicity of various groups of chemical compounds has been studied and the resistance ratios have been calculated for four natural populations of houseflies collected at different sites.

Established resistance to almost all studied classes (pyrethroids, phenylpyrazoles, neonicotinoids and organophosphorus compounds (OP)). Negative resistance was demonstrated to two groups (oxadiazines and pyrroles), resistance factors (RF) were <1×. The highest resistance levels were found for pyrethroids (75×–780×) and neonicotinoids (78,9×–263,1×).

Key words: resistance, housefly, toxicity, pyrethroids, phenylpyrazoles, neonicotinoids, oxadiazines, pyrroles.

Введение. Комнатные мухи (*Musca domestica* L.) часто встречаются в изобилии в местах человеческой деятельности, таких как рынки, рестораны, птицеводческие и животноводческие фермы, где они причиняют неудобства людям, домашней птице, скоту и другим сельскохозяйственным животным, а также действуют как потенциальный переносчик возбудителей многих заболеваний. Эти насекомые переносят бактерии, вирусы, грибы и паразитов (простейших и многоклеточных) [5].

Комнатные мухи были первыми членистоногими, у которых отмечали резистентные популяции к хлорорганическим и фосфорорганическим соединениям, не только за рубежом, но и в России [4]. По данным 1990–2000 гг., при мониторинге чувствительности насекомых в различных районах Московской области, были выявлены резистентные популяции к хлорофосу, карбофосу и ДДВФ, что подтверждает факт длительного их применения на различных объектах. У популяций из Москвы отмечалась чувствительность к тетраметрину (1,1×), толерантность к фенвалерату (<10×), резистентность к d-фенотрину (27,7×), перметрину (47,2×) и циперметрину (10,5×), [1, 3]. По данным Левченко М.А. с соавт. [2], у мух, отловленных на сельскохозяйственных объектах, ПР к ивермектину и ацетамиприду составили 10× и 57× соответственно. Высокая резистентность к ацетамиприду объясняется обработками на протяжении длительного времени препаратами на основе неоникотиноидов.

Появление резистентности у насекомых – это очень важная проблема, на которую необходимо обратить внимание, поскольку последние исследования проводились 20 лет назад. Устойчивость приводит к увеличению кратности обработок, что пагубно влияет на окружающую среду. Поэтому мониторинг резистентности комнатных мух к инсектицидам является необходимостью для медицинской дезинсекции и ветеринарии [2].

Цель данного исследования – определение уровня резистентности природных популяций комнатных мух к инсектицидам из различных групп химических соединений.

Материалы и методы. Мониторинг чувствительности природных популяций *M. domestica* проводился путем сбора насекомых на различных объектах Московской и Калужской областей. Две популяции собраны на территории конно-спортивного клуба (КСК-1 и КСК-2) в Можайском городском округе, остальные на территории СНТ Калужской области (Калуга) и в Московской области (Красногорск). Комнатных мух отлавливали в местах больших концентраций насекомых в количестве не менее 300–400 особей и

доставляли в лабораторию. Затем мухи содержались без селекции инсектицидами, опыты проводились на поколении F1-F3. Уровень чувствительности мух определяли к инсектицидам различных химических групп: индоксакарб (оксадиазины), хлорфенапир (пирролы), тиаметоксам и клотианидин (неоникотиноиды), циперметрин (пиретроиды) и фипронил (фенилпиразолы). Использованы технические продукты со степенью чистоты 95%. Контактную токсичность инсектицидов природных и лабораторной популяций оценивали путем топикального нанесения на переднеспинку насекомого 1 мкл действующего вещества (ДВ) в логарифмически снижающихся концентрациях каждого инсектицида, повторность трехкратная. Учет проводился трижды, в течение 24–48–72 часов. Рассчитаны ПР для каждого вещества – отношение значения среднесмертельной концентрации ($СК_{50}$) для особей природной популяции к значению $СК_{50}$ для особей лабораторной культуры.

Результаты и обсуждение. Показатели резистентности сильно варьировали в зависимости от химического вещества и ранее использованных инсектицидных средств на всех объектах. При сборе насекомых было выявлено, что на территории КСК в данный момент применяются приманки на основе неоникотиноидов. Такая же картина наблюдается и в месте отлова в Московской области (Красногорск). Из истории химических обработок известно, что ранее на этих объектах активно применяли пиретроиды. ПР свидетельствуют о высокой устойчивости мух к неоникотиноидам и пиретроидам.

Высокая резистентность к этим двум группам инсектицидов была установлена у всех изученных популяций. Для анализа устойчивости к пиретроидам, был взят циперметрин. Показатели резистентности к циперметрину составили 75×, 600×, 500×, 480×, для КСК-1, КСК-2, Красногорск, и Калуга соответственно. Широкое применение пиретроидов в конце 20 века привела к полной неэффективности данного класса инсектицидов в полевых условиях. Комнатные мухи демонстрирует резистентность во всем мире и это насекомые, которые развили очень высокий уровень устойчивости к этой химической группе, благодаря развитию мутаций и генетическим изменениям [9–10].

Неоникотиноиды в основном используют в качестве приманки и действуют они, подавляя ацетилхолинэстеразу, вызывая перевозбуждение. Показатели резистентности для клотианидина и тиаметоксама имели очень схожие значения или были равны. Это объясняется тем, что клотианидин является метаболитом тиаметоксама, который биохимически активируется в организме насекомого, высвобождая активный оксон [11]. Различия наблюдались лишь в его отсроченном действии. ПР для тиаметоксама имели значения: 263×, 157,9×, 263,1× и 78,9× (КСК-1, КСК-2, Красногорск и Калуга), для клотианидина 263×, 105,3×, 263,1× и 98,3× соответственно.

Фипронил действует, нарушая нервную передачу в центральной нервной системе беспозвоночных, подавляя рецепторы нейронов. Он появился на рынке на замену хлорорганических и фосфорорганических соединений. Но из-за обнаружения его в пресных водоемах и почве, во многих странах его применение стали ограничивать. В России фипронил разрешен в сфере медицинской дезинсекции в виде гелей, отравленных приманок и микрокапсулированных форм. Устойчивость к этому веществу присутствует практически везде [6–8, 11]. Нами установлена резистентность со значениями ПР: КСК-1 – 3×, КСК-2 – 5×, Красногорск – 75× и Калуга – 46×.

Самыми эффективными инсектицидами в борьбе с комнатными мухами оказались инсектициды из группы оксадиазинов (индоксакарб) и пирролов (хлорфенапир). По результатам исследований все изученные популяции имели низкие ПР к данным веществам. Объясняется это тем, что в нашей стране они еще не применяются в больших масштабах, их использование ограничено. Поэтому резистентность у насекомых к этим классам еще не успела развиться. Они отличаются от остальных использованных инсектицидов своим уникальным механизмом действия: хлорфенапир – разобщитель окислительного фосфорилирования, а инсдоксакарб – блокатор натриевых каналов [9]. ПР для индоксакарба: 0,5×, 0,63×, 0,4× и 0,7× (КСК-1, КСК-2, Красногорск и Калуга

соответственно); для хлорфенапира: 0,83×, 0,92×, 0,74× и 0,78×. Данные показатели демонстрируют негативную резистентность, которая обеспечивается благодаря высокой токсичности и эффективности этих средств в борьбе с комнатными мухами и возможно за счет повышенного уровня монооксигеназ.

Заключение. Мониторинг природных популяций комнатных мух показал неэффективность пиретроидов и неоникотиноидов в борьбе с данным видом. Возникновение высокой резистентности к этим группам инсектицидов является результатом долговременных и бессменных обработок. Все изученные природные популяции высокочувствительны к хлорфенапиру и индоксакарбу. Показана необходимость изучения чувствительности насекомых к инсектицидам, а также важность внедрения новых химических веществ в схемы ротации инсектицидов.

Литература:

1. Вавилова В.В. Эколого-физиологические параметры популяций комнатных мух как индикатор различных уровней техногенного загрязнения: автореф.дисс…канд.с.-х. наук. – М.: МСХА им. К.А. Тимирязева, 1999. – 15 с.
2. Левченко М.А., Силиванова Е.А., Плашкина В.А., Шумилова П.А. Резистентность природных популяций *Musca domestica* L. к современным инсектицидам // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2019. – № 4. – С. 407–412.
3. Полякова Ю.Б. Биологические показатели и резистентность к инсектицидам комнатных мух из районов, подверженных разному химическому загрязнению: дисс….канд.биол.наук. – М., 1995. – 162 с.
4. Рославцева С.А. Резистентность к инсектоакарицидам членистоногих, имеющих эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение. – М.: Компания Спутник+, 2006. – 130 с.
5. Khamesipour F. et al. A systematic review of human pathogens carried by the housefly (*Musca domestica* L.) // BMC public health. – 2018. – V. 18. – № 1. – P. 1–15.
6. Khan H. A. A. Side effects of insecticidal usage in rice farming system on the non-target house fly Musca domestica in Punjab, Pakistan // Chemosphere. – 2020. – V. 241. – 125056.
7. Levchenko M.A. et al. Insecticide susceptibility of house flies (*Musca domestica*) from a livestock farm in Tyumen region, Russia // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. – 2019. – V. 22. – № 2. – P. 213–219.
8. Monteiro H.R. et al. Assessment of fipronil toxicity to the freshwater midge *Chironomus riparius*: Molecular, biochemical, and organismal responses // Aquatic Toxicology. – 2019. – V. 216. – 105292.
9. Salgado V.L., David M.D. Chance and design in proinsecticide discovery // Pest management science. – 2017. – V. 73. – № 4. – P. 723–730.
10. Scott J.G. Evolution of resistance to pyrethroid insecticides in *Musca domestica* // Pest management science. – 2017. – V. 73. – № 4. – P. 716–722.
11. Simon-Delso N. et al. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites // Environmental Science and Pollution Research. – 2015. – V. 22. – № 1. – P. 5–34.

УДК 614.449.57

ПРИМАНКИ НА ОСНОВЕ ИНДОКСАКАРБА В БОРЬБЕ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ РЫЖИМИ ТАРАКАНАМИ

Давлианидзе Т.А., Еремина О.Ю., Олифер В.В.
ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Впервые в России нами проведена оценка устойчивости к инсектицидам 15 рас рыжих тараканов, полученных из популяций, обитающих на различных объектах г. Москвы и г. Обнинска Центрального федерального округа (ФО), г. Екатеринбурга Уральского ФО и г. Благовещенска Дальневосточного ФО. Установлено, что практически все популяции рыжих тараканов устойчивы к пиретроидам (50–4000×), фенилпиразолам

(10–54×), к фосфорорганическим соединениям (0,8–30,0×), к неоникотиноидам (6,0–23,6×), чувствительны к карбаматам (0,8–4,1×) и авермектинам (1,2–3,1×). Исследования показали, что уровень резистентности рыжих тараканов к инсектицидам в медицинских организациях (МО) высок практически ко всем изученным группам инсектицидов, т.е. имеет место мультирезистентность. В связи с этим, обязательна разработка индивидуальной схемы ротации инсектицидов в каждой МО с учетом уровня устойчивости насекомых. При топикальном нанесении выявлена толерантность у мультирезистентных рас тараканов к индоксакарбу (М1 1,3×, МАГ 3,2×) и умеренная резистентность (М9 и ОБН 13,6×, У1 22,7×, У8 25,5×). Приманки на разной пищевой основе оказались высоко токсичными для тараканов мультирезистентных рас. Индоксакарб должен занять место в интегрированной системе борьбы с синантропными насекомыми и в схемах ротации инсектицидов преимущественно в виде пищевых приманок.

INSECTICIDAL BAITS BASED ON INDOXACARB IN COMBATING RESISTANT GERMAN COCKROACH

Davlianidze T.A., Eremina O.Yu., Olifer V.V.
Scientific Research Disinfectology Institute, Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Abstract. For the first time in Russia, we carried out an assessment of insecticide resistance of 15 German cockroach strains obtained from populations inhabiting various sites in Moscow and Obninsk in the Central Federal District (FD), in Yekaterinburg in the Ural FD and in Blagoveshchensk in the Far Eastern FD. It was found that almost all populations of German cockroaches are resistant to pyrethroids (50–4000×), fipronil (10–54×), organophosphates (0.8–30.0×), neonicotinoids (6.0–23.6×), and susceptible to carbamates (0.8–4.1×) and avermectins (1.2–3.1×). Studies have shown that the level of insecticide resistance of German cockroaches in medical organizations (MO) is high for almost all studied groups of insecticides, i.e. multi-resistance takes place. In this regard, it is necessary to develop an individual scheme for the rotation of insecticides in each MO, taking into account the level of insecticide resistance. Topical application of multi-resistant cockroach strains showed tolerance (M1 1.3×, MAG 3.2×) and moderate resistance (M9 and OBN 13.6×, U1 22.7×, U8 25.5×) to indoxacarb. The baits on different food bases were found to be highly toxic for cockroaches of multi-resistant strains. Indoxacarb should take a place in the integrated control system for synanthropic insects and in insecticide rotation schemes mainly in the form of food baits.

Введение. Эпидемиологическая опасность рыжих тараканов *Blattella germanica* L. состоит в частности в способности механически переносить более 40 патогенных организмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие, гельминты). В условиях медицинских организаций (МО) ситуация осложняется тем, что переносимые ими возбудители заболеваний человека могут иметь множественную лекарственную устойчивость к антибиотикам и дезинфектантам. Во всем мире у синантропных насекомых, в том числе и у рыжих тараканов, происходит формирование резистентности к инсектицидам из различных классов химических веществ. По данным Комитета по резистентности к инсектицидам (IRAC), рыжий таракан входит в топ-лист членистоногих, у которых зафиксирована устойчивость к наибольшему числу соединений, и занимает в нём 11-е место – устойчивость выявлена к 43 соединениям из разных химических классов.

Результаты и их обсуждение. Впервые в России нами проведена оценка устойчивости к инсектицидам 15 рас рыжих тараканов, полученных из популяций, обитающих на различных объектах г. Москвы и г. Обнинска Центрального федерального округа (ФО), г. Екатеринбурга Уральского ФО и г. Благовещенска Дальневосточного ФО. Установлено, что практически все популяции рыжих тараканов устойчивы к пиретроидам (50–4000×), фипронилу (10–54×), к фосфорорганическим соединениям (0,8–30,0×), к неоникотиноидам (6,0–23,6×), чувствительны к карбаматам (0,8–4,1×) и авермектинам (1,2–3,1×). Исследования

показали, что уровень резистентности рыжих тараканов к инсектицидам в медицинских организациях (МО) высок практически ко всем изученным классам инсектицидов, т.е. имеет место мультирезистентность. В связи с этим, обязательна разработка индивидуальной схемы ротации инсектицидов в каждой МО с учетом уровня устойчивости насекомых.

С целью введения в схемы ротации для борьбы с рыжими тараканами нового для России инсектицида класса оксадиазинов – индоксакарба, нами изучено его контактное и кишечное действие. Агентство по охране окружающей среды США (EPA) классифицирует индоксакарб как инсектицид «пониженного риска», который менее опасен для людей, нецелевых организмов и окружающей среды. Согласно ряду сообщений, во многих странах применяются пищевые приманки на основе индоксакарба для уничтожения рыжих тараканов [5–8].

Контактное действие. При топикальном нанесении растворов индоксакарба на самцов рыжих тараканов чувствительной лабораторной расы S-НИИД показана его высокая инсектицидность. В связи с замедленным действием проинсектицида, сравнение с инсектицидами из других групп вели по данным, полученным при учете через 72 часа. По показателю $СК_{50}$, (%) инсектицидность индоксакарба (0,0022%) в 8–10 раз выше, чем у традиционно применяемых инсектицидов и находится на уровне таковой циансодержащих пиретроидов [4]. У культивируемых в инсектарии мультирезистентных рас тараканов к индоксакарбу выявлена толерантность (М1 1,3×, МАГ 3,2×) и умеренная резистентность (М9 12,0×, ОБН 13,6×, У1 22,7×, У8 25,5×).

Кишечное действие. Изучение кишечного действия индоксакарба в отношении рыжих тараканов расы S-НИИД показало, что приманки, содержащие 0,6% ДВ, высокоэффективны. И самцы, и самки оказались чувствительными к индоксакарбу. Время, необходимое для гибели 50% и самцов, и самок ($ЛТ_{50}$) составило менее 1 суток. По-видимому, смертельную дозу насекомые получали за один прием, для гибели 95% самцов ($ЛТ_{95}$) потребовалось 1,5 суток, а для самок этот показатель составил 4 суток. Сравнимой чувствительностью к приманке, содержащей 0,6% индоксакарба, обладали самцы мультирезистентных рас М1 и М9, У1 и У8. Наибольшей устойчивостью характеризовались самцы расы ОБН. Гибель 95% самцов резистентных рас наступала в интервале от 2,5 до 5 суток и только для самцов расы У1 и ОБН этот показатель составил 7 и 7,5 суток, соответственно. У самок 50%-ная гибель наступала несколько позже, в интервале от 2 до 4 суток, и только у самок расы ОБН она не была достигнута в течение 10 суток. Только у рас S-НИИД, М1, М9 и У8 в течение 7–10 суток была достигнута 95%-ная смертность самок. Для рас У1, и МАГ смертность составляла 80–90%, а у расы ОБН – только 60% самок погибли при учете в течение 10 суток. Замедление действия приманки в 2–3 раза выявлено для самцов мультирезистентных рас У1, У8, ОБН и МАГ. Особенно устойчивыми оказались самки рас ОБН и МАГ. Введение в эксперимент альтернативного корма привело к значимому снижению эффективности всех образцов приманок в отношении как чувствительной, так и мультирезистентных рас. Так, 50% смертность самцов наблюдалась от 3 до 6 суток, однако 95%-ная гибель была достигнута только в течение 10 суток для рас S-НИИД и М1. У остальных рас выживали 20-30% самцов. Следует отметить, что у рас ОБН и МАГ выживали 65 и 45% самцов. То же можно сказать и о гибели самок – 50% гибло через 3–7 суток, 95% – через 10 и более суток. Особой выживаемостью характеризовались самки тараканов рас ОБН и МАГ – 65–75% не погибало в течение 10 суток эксперимента. На 10-е сутки эксперимента с альтернативным кормом была установлена 90–95% смертность самцов рас S-НИИД, М1 и У1, 75% – у самцов У8, и 35–55% гибель у самцов ОБН и МАГ. Гибель самок через 10 суток в интервале 70–95% наблюдали у рас S-НИИД, М1, М9 и У1, У8, тогда как у рас ОБН и МАГ % смертность самок через 10 суток составляла 25–35%. Изучение приманок, приготовленных на различной пищевой основе, показало большое значение привлекательности ее для тараканов. Приманки на гелевой основе со сниженной концентрацией индоксакарба до 0,05% оказались также высоко токсичными для самцов всех изученных рас (кроме ОБН). Уменьшение количества

ДВ сильнее сказалось на самках – показатель $ЛТ_{95}$ был сильно увеличен для мультирезистентных рас.

Нами установлено, что при контактном действии растворов индоксакарба мультирезистентные расы рыжих тараканов в разной степени проявляют устойчивость к нему, причем в некоторых случаях резистентность достигает показателя 25×. Все изученные расы мультирезистентных тараканов обладают высокой и очень высокой резистентностью к инсектицидам нейротоксического типа действия (пиретроиды, фенилпиразолы, фосфорорганические соединения). Ранее показано повышение метаболических процессов у мультирезистентных рас тараканов [1–3]. Выявленная нами умеренная резистентность к индоксакарбу, впервые примененному в России, по-видимому, связана с повышением активности монооксигеназ, эстераз и других детоксицирующих ферментов. Индоксакарб является проинсектицидом – сначала ферменты активируют его в биоактивный метаболит (декарбометоксилированный DCJW), а затем детоксицируют DCJW до нетоксичных метаболитов [7, 9]. Разность в скорости этих сопряженных процессов у мультирезистентных и чувствительных рас тараканов выражается в коэффициенте увеличения контактной токсичности индоксакарба с течение времени с момента получения разовой дозы. В организме насекомых чувствительной и толерантных рас он медленнее превращается в DCJW и медленнее детоксицируется далее, отношение $СК_{50}$ 24 / $СК_{50}$ 72 составляет 6,8–14,3. Для умеренно резистентных рас это отношение значительно меньше (2,6–3,2). Стоит иметь в виду и другие механизмы резистентности: утолщение кутикулы, мутации в натриевых каналах нервной системы насекомых и др. На наш взгляд, индоксакарб должен занять место в интегрированной системе борьбы с синантропными насекомыми и в схемах ротации инсектицидов преимущественно в виде пищевых приманок.

Литература:

1.Еремина О.Ю., Олифер В.В., Лопатина Ю.В. Механизмы резистентности к хлорпирифосу и пропоксуру у рыжего таракана *Blattella germanica* (L.) (Blattodea: Ectobiidae) // Медпаразитология 2019 № 3. С. 14–24.

2.Еремина О.Ю., Олифер В.В., Лопатина Ю.В. Механизмы резистентности к циперметрину и фипронилу у рыжего таракана *Blattella germanica* (Blattoptera: Blattellidae) // Медпаразитология 2019 № 2. С. 37–47.

3.Еремина О.Ю., Олифер В.В., Лопатина Ю.В. Сравнение действия верапамила как ингибитора ABC-транспортеров при различных путях поступления в организм рыжего таракана *Blattella germanica* (L.) (Blattodea: Ectobiidae) // Дезинфекционное дело. 2019, № 4 С. 53–59.

4.Определение уровня чувствительности синантропных насекомых к инсектицидам. Методические указания МУ 3.5.2.2358-08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 35 с.

5.Anikwe J.C., Adetoro F.A., Anogwih J.A., Makanjuola W.A., Kemabonta K.A., Akinwande K.L. Laboratory and field evaluation of an indoxacarb gel bait against two cockroach species (Dictyoptera: Blattellidae, Blattidae) in Lagos, Nigeria // J. Econ. Entomol. 2014. V. 107. № 4. P. 1639–1642.

6.Appel A.G. Laboratory and field performance of an indoxacarb bait against German cockroaches (Dictyoptera: Blattellidae) // J Econ Entomol. 2003. V. 96. № 3. P. 863–870.

7.Gondhalekar A.D. Indoxacarb toxicology and susceptibility monitoring in the German cockroach, Dissertation PhD, University of Florida, 2011. 208 p.

8.Gondhalekar A.D., Song C., Scharf M.E. Development of strategies for monitoring indoxacarb and gel bait susceptibility in the German cockroach (Blattodea: Blattellidae) // Pest Manag. Sci. 2011. V. 67. P. 262–270.

9.Wing K.D., Schnee M.E., Sacher M. Connair M. A novel oxadiazine insecticide is bioactivated in lepidopteran larvae // Arch. of Insect Biochem. and Physiol. 1998. V. 37. P. 91–103.

УДК 616.998.26:616.9-036.21

ТРАНСГРАНИЧНЫЕ ПРИРОДНЫЕ ОЧАГИ НЕКОТОРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Добровольский О.П., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Хаметова А.П.
ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. В данной работе рассмотрены результаты эпизоотологического мониторинга приграничных районов Ростовской области. Проведен анализ биоценотической структуры природных очагов туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) на приграничных территориях Ростовской области РФ и Юго-Востока Украины. Сделан вывод о высокой вероятности существования на данных территориях трансграничных очагов туляремии и ИКБ.

CROSS-BORDER NATURAL FOCI OF SOME BACTERIAL VECTOR-BORNE INFECTIONS IN THE ROSTOV REGION

Dobrovolsky O. P., Pichurina N. L., Orekhov I. V., Khametova A. P.
Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. In this paper, the results of epizootological monitoring of the Rostov region's the border areas are considered. The analysis of the biocenotic structure of natural foci of tularemia and ixodic tick-borne borreliosis (ICB) in the border areas of the Rostov region (the Russian Federation) and the South-East of Ukraine was carried out. It is concluded that there is a high probability of the existence of cross-border foci of tularemia and ICB in these territories.

Введение. Туляремия и иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – опасные бактериальные трансмиссивные инфекции, природные очаги которых имеются на территории как Ростовской области РФ [1], так и Донецкой и Луганской областей Украины [2]. В условиях увеличения антропогенной нагрузки на энзоотичные по данным инфекциям территории (строительство дорог и транспортных развязок), нестабильной социально-политической ситуации на территории Юго-Востока Украины, увеличения миграционных потоков значительно возрастает интенсивность контактов временных контингентов населения с компонентами природно-очаговых комплексов, что приводит к росту эпидемических рисков и влечет за собой реальную опасность завоза (заноса) на территорию Российской Федерации возбудителей бактериальных трансмиссивных инфекций. Имеется вероятность существования трансграничных очагов туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов, охватывающих и Юго-Восток Украины, и западные районы Ростовской области.

Материалы и методы. В работе использованы материалы эпизоотологического мониторинга, проводимого специалистами ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора (РостНИПЧИ), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» (ФБУЗ ЦГиЭ), ФКУЗ «Северо-Кавказская противочумная станция» Роспотребнадзора (ФКУЗ СКПЧС) на территории приграничных с Украиной районов Ростовской области (Неклиновский, Матвеево-Курганский, Куйбышевский, Родионово-Несветаевский, Красносулинский и Каменский).

Результаты и обсуждение. В рамках проводимого эпизоотологического мониторинга приграничных территорий Ростовской области и изучения биоценотической структуры природных очагов бактериальных трансмиссивных инфекций на данной территории был уточнен видовой состав носителей и переносчиков возбудителей туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов. В 2020 г. специалистами РостНИПЧИ, ФБУЗ ЦГиЭ и ФКУЗ СКПЧС был отловлен 301 экземпляр представителей мелких млекопитающих – потенциальных носителей бактериальных трансмиссивных инфекций, относящихся к восьми видам: домовая

мышь *Mus musculus*, малая лесная мышь *Sylvaemus uralensis*, желтогорлая мышь *Sylvaemus flavicollis*, серая крыса *Rattus norvegicus*, восточноевропейская полевка *Microtus rossiaemeridionalis*, серый хомячок *Cricetulus migratorius*, малая белозубка *Crocidura suaveolens*, обыкновенная бурозубка *Sorex araneus*. Из кровососущих членистоногих – переносчиков бактериальных трансмиссивных инфекций на приграничных территориях Ростовской области были собраны 962 экземпляра иксодовых клещей – представителей пяти видов (*Dermacentor marginatus, D. reticulatus, Rhipicephalus rossicus, Hyalomma marginatus, Ixodes ricinus*), а также 62 экземпляра комаров, относящихся к роду *Aedes*.

В ходе лабораторного этапа мониторинга в пробах объектов полевого материала, добытого на указанных территориях, были выявлены маркеры как туляремийного микроба, так и возбудителя иксодовых клещевых боррелиозов. Положительные находки, свидетельствующие о циркуляции *F. tularensis* в популяции носителей обнаружены в Родионово-Несветаевском (мышь лесная), Куйбышевском (полевка обыкновенная, желтогорлая мышь), Матвеево-Курганском (лесная мышь). Активность векторного компонента паразитарной системы природного очага туляремии подтверждена положительной находкой в пробе клещей *D. reticulatus* из Неклиновского района.

Маркеры иксодовых клещевых боррелиозов были выявлены в пробах переносчиков – иксодовых клещей *I. ricinus,* собранных в природных биоценозах Неклиновского Матвеево-Курганского, Каменского и Красносулинского районов.

Активность природных очагов иксодового клещевого боррелиоза в Донецкой области Украины имеет эпидемиологическую проекцию в виде ежемесячно регистрируемой заболеваемости, с инфицированием пострадавших на данной территории (по оперативным данным Министерства здравоохранения ДНР https://mzdnr.ru/).

Следует учитывать, что как Ростовская область, так и Донецкая и Луганская области Украины находятся на территории понтийской (понто-каспийской) степи. Здесь наблюдаются практически одинаковые климатические условия и ландшафты, что обуславливает значительное сходство экосистем регионов. Вследствие этого видовой состав и обилие млекопитающих-носителей возбудителя в очагах туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов на территории Юго-Востока Украины и приграничных территориях Ростовской области РФ существенно не отличается [1, 3, 4, 5, 6, 7]. Это подтверждает вероятность существования на территории приграничных районов Ростовской области и Юго-Востока Украины трансграничных очагов трансмиссивных природно-очаговых инфекций. Отсутствие естественных препятствий между данными регионами способствует миграции мелких млекопитающих-носителей возбудителей туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов с приграничных территорий Ростовской области в Донецкую и Луганскую области Украины и обратно.

Заключение. Высокое ландшафтно-экологическое сходство природных очагов туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов, расположенных на приграничных территориях Ростовской области с одной стороны и на территории Донецкой и Луганской областей Украины – с другой, позволяет говорить о фактически единых трансграничных очагах данных бактериальных инфекций. Поскольку государственная граница РФ и Украины не является непреодолимой для перемещений через нее грызунов и насекомоядных – носителей возбудителей туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов, то занос данных возбудителей в приграничные районы Ростовской области с территории сопредельного государства при миграции мелких млекопитающих является вполне реальной угрозой, требующей проведения постоянного эпизоотологического мониторинга данных районов.

Литература:

1.Пичурина Н.Л., Москвитина Э.А., Орехов И.В. Носители возбудителя туляремии в природных очагах Ростовской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. 5 (60): С. 21–24.

2.Небогаткин И., Новохатний Ю. Картирование энзоотичных территорий по особо опасным инфекциям. СЕС // Профілактична медицина. 2012. № 6. С. 62–64.

3.Добровольский О.П., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Полонский А.В., Гончаров А.Ю., Баташев В.В., Карпущенко Г.В., Ковалев Е.В., Киреев Ю.Г., Носков А.К. Сравнительный анализ биоценотической структуры носителей возбудителя туляремии в очагах степного

типа приграничных территорий Ростовской области // «Пест-Менеджмент» (РЭТ-инфо) №3 (115)/2020 Ежеквартальный научно-практический журнал по вопросам санитарно-эпидемиологического благополучия населения, теории и практики борьбы с вредителями. М.: НЧНОУ «Институт пест-менеджмента», 2020. С. 13–19.
4.Русев И.Т. Влияние антропогенной трансформации степей Украины на природные очаги туляремии // Біорізноманіття та роль зооценозу в природних і антропогенних екосистемах: Матеріали III Міжнародної наукової конференції. Д.: Вид-во ДНУ, 2005. С. 153–155.
5.Колесников М., Кузнецов В. Мониторинг зооантропонозов и популяций мелких млекопитающих подразделениями СЭС // Динаміка біорізноманіття 2012: збірник наукових праць. Луганск, 2011. С. 44–47.
6.Миноранский В.А., Добровольский О.П. Прошлое и настоящее охотничьих млекопитающих Нижнего Дона. Ростов-на-Дону, 2013. 218 с.
7.Кондратенко О.В., Загороднюк І.В. Склад і структура схожості мікротеріофаун заповідних ділянок східної частини України // Ученые записки Таврического национального университета. Сер. Биология, Химия. 2004. 17 (56), № 2. С. 82–89.

УДК: 616.995.132-078-097.3(571.61+571.62)"2009/2019"

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА ТОКСОКАРОЗОМ НА ТЕРРИТОРИИ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ, ЕВРЕЙСКОЙ АВТОНОМНОЙ ОБЛАСТИ И АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2009–2019 гг.

Драгомерецкая[1] А.Г., Бебенина[1] Л.А., Троценко[1] О.Е., Зайцева[2] Т.А., Курганова[3] О.П., Копылов[4] П.В., Гаер[1] С.И.
[1]ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия
[2]Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Хабаровск, Россия
[3]Управление Роспотребнадзора по Амурской области, Благовещенск, Россия
[4]Управление Роспотребнадзора по Еврейской автономной области, Биробиджан, Россия

Аннотация. Представлены результаты сероэпидемиологического обследования жителей Хабаровского края, Амурской области и Еврейской автономной области на наличие антител к антигенам *Toxocara canis.* Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте контактов населения с возбудителем и подтверждают необходимость оптимизации диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за токсокарозом.

Ключевые слова: токсокароз, сероэпидемиологический мониторинг, серопозитивность, *Toxocara canis.*

RESULTS OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OVER TOXOCAROSIS IN THE KHABAROVSK KRAI, JEWISH AUTONOMOUS REGION AND AMUR OBLAST DURING YEARS 2009–2019

Dragomeretskaya[1] A.G., Bebenina[1] L.A., Trotsenko[1] O.E., Zaitseva[2] T.A., Kurganova[3] O.P., Kopilov[4] P.V., Gaer[1] S.I.
[1]FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk;
[2]Khabarovsk krai Rospotrebnadzor regional office, Khabarovsk;
[3]Amur oblast Rospotrebnadzor regional office, Blagoveshchensk;
[4]Jewish autonomous region Rospotrebnadzor regional office, Birobidzhan

Abstract. Current research presents results of seroepidemiological survey of the Khabarovsk krai, Amur oblast and Jewish autonomous region population for the presence of antibodies against antigens of *Toxocara canis.* Obtained results indicate a high frequency of population that had contact with causative pathogen and substantiate a necessity for optimization of diagnostic subsystem of epidemiological surveillance over toxocarosis.

Key words: toxocarosis, seroepidemiological surveillance, seropositivity rate, *Toxocara canis.*

Введение. На большинстве территорий Приамурья сложились благоприятные природно-климатические и санитарно-гигиенические условия для формирования очагов токсокароза. Заболеваемость токсокарозом напрямую зависит от санитарного состояния среды обитания человека. Широкое распространение возбудителя во внешней среде обусловлено прогрессивным ростом численности собак, как в сельской, так и в городской местности. Нарушение правил их содержания, большое число безнадзорных животных и отсутствие мер обеззараживания их экскрементов, ведёт к контаминации яйцами *Toxocara spp.* почвы улиц, дворовых территорий и детских площадок. Актуальность проблеме придает устойчивость яиц *T. canis* к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [1, 2].

В связи с наличием неспецифических клинических проявлений большинство случаев токсокароза выявляется при проведении профилактических осмотров или при обращении пациентов в стационары по поводу интеркуррентных заболеваний. Поэтому единственным методом обследования, позволяющим судить о широте распространения возбудителя токсокароза среди населения, является иммунологический. Известно, что антитела к *T. canis* обнаруживаются через 4 дня – 4 недели после инвазирования и сохраняются в течение многих месяцев и даже лет [3].

Материалы и методы. Специалистами ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2009–2019 гг. было проведено сероэпидемиологическое обследование 7558 жителей Хабаровского края, Амурской области и Еврейской автономной области.

Выявление иммуноглобулинов класса G к антигенам *T. canis,* проводили с использованием диагностических тест-систем «Токсокара-IgG-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест». Исследования проводили в соответствии с инструкциями производителя и МУК 4.2.3533-18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней».

Для обработки полученных данных с целью подтверждения их статистической значимости применяли метод расчета стандартной ошибки выборки SE для оценки доли качественного признака в генеральной совокупности и метод доверительных интервалов для генеральной доли (относительной величины) p [4].

Результаты и обсуждение. В результате исследований, проведенных сотрудниками лаборатории паразитологии ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2010–2019 гг. иммуноглобулины класса G к антигенам *T. canis* были определены у 1414 (18,7%; 95% ДИ:17,8–19,6%) обследованных жителей Приамурья. Серопозитивные лица были выявлены на всех территориях, охваченных данным исследованием.

Наибольшее число серопозитивных лиц было выявлено при обследовании населения Еврейской автономной области (ЕАО) (37,3%; 95% ДИ:31,9–42,8%). При этом в Биробиджанском районе серопозитивными оказались 44,0% (95% ДИ:34,3–53,7%) обследованных жителей.

В Хабаровском крае самые высокие показатели серопозитивности населения были отмечены у жителей Бикинского (53,0%; 95% ДИ:43,2–62,8%), Хабаровского (28,1%; 95% ДИ:23,6–32,6%) районов и района имени Лазо (24,9%; 95% ДИ:18,8–31,0%). В отдельных населенных пунктах показатели серопозитивности были чрезвычайно высокими. Так, в с. Арсеньево Нанайского района Хабаровского края (численность населения – 334 человека) из 62 обследованных антитела к антигенам токсокар были выявлены у 43 человек (69,4%; 95% ДИ:57,9–80,8%). Следует отметить, что в с. Лермонтовка Бикинского района Хабаровского края подавляющее большинство обследованных составили дети (98 из 100), среди которых антитела были обнаружены в 54,1% (95% ДИ:44,2–63,9 %) случаев. Более чем у половины серопозитивных детей были обнаружены высокие концентрации антител: у 19 (19,4%; 95%ДИ: 11,56–27,2%) детей антитела были выявлены в титре 1:3200, у 15 (15,3%; 95% ДИ: 8,2-22,4%) – в титре 1:1600, у 16 (16,3%; 95% ДИ: 9,01–23,6%) – в титре 1:800. Концентрация антител при токсокарозе позволяет судить, в том числе и об интенсивности инвазии. Известно, что в острой стадии заболевания, как правило, титр антител выше, чем при хроническом его течении. В случае обострения хронического процесса и

возобновлении миграции личинок из тканей уровень титров антител обычно возрастает. В целом, величина титров коррелирует с тяжестью клинических проявлений [5].

Важно отметить, что при проведении настоящего исследования антитела к возбудителю были выявлены, в том числе и у населения Тугуро-Чумиканского района Хабаровского края в 6,5% (95% ДИ: 4,08–8,92%) случаев. Район расположен в северной части края и отличается суровым климатом, препятствующим созреванию яиц гельминтов в условиях открытого грунта. Здесь передача инвазии, вероятно, осуществляется через загрязненные овощи, выращенные в теплицах, удобряемых необеззараженными нечистотами. Также возможны случаи заражения населения, связанные с пребыванием в летнее время в других регионах РФ или за рубежом.

Заключение. Таким образом, полученные в ходе данного наблюдения результаты могут свидетельствовать о высокой частоте контактов населения с возбудителем и подтверждают необходимость оптимизации диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за токсокарозом. Необходимо увеличение объёма мониторинговых исследований и расширение контингента лиц, подлежащих серологическому скринингу. Данные меры дадут возможность своевременной оценки эпидемической ситуации по токсокарозу.

Литература:

1.Троценко О.Е., Иванова И.Б., Драгомерецкая А.Г. и др. Актуальные вопросы геогельминтозов на территории Дальнего Востока России // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 11 (284). С. 37–40.

2.Медико-экологический атлас Хабаровского края и Еврейской автономной области. Хабаровск, 2005. 51 с.

3.Драгомерецкая А.Г., Иванова И.Б., Зайцева Т.А. и др. О выявляемости антител к антигенам *Toxocara canis* у населения Приамурья в 2009–2015 гг. // Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (г. Ростов-на-Дону, 13–14 окт. 2016). Ростов-на-Дону, 2016. С. 62–65.

4.Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Цент, 2011. 156 с.

5.Тумольская Н.И., Сергиев В.П., Лебедева М.Н. и др. Токсокароз. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика: Информационно-методическое пособие. Новосибирск, 2004. 48 с.

УДК 616.61-002.151-036

К ВОПРОСУ О ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ПРИРОДНЫХ БИОТОПАХ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Егиазарян Л.А., Березняк Е.А., Хаметова А.П., Пичурина Н.Л.
ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Эпизоотологический мониторинг свидетельствует о существовании природных очагов ГЛПС на граничащих с Ростовской областью территориях и вызывает настороженность [8].

ECOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PREREQUISITES FOR THE EXISTENCE OF NATURAL FOCI OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE ROSTOV REGION

Egiazaryan L.A., Bereznyak E.A., Khametova A.P., Pichurina N.L.
Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Epizootological monitoring indicates the existence of natural foci of HFRS in the territories bordering the Rostov region and causes caution [8].

Введение. В последнее время геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) выходит на первое место среди других природно-очаговых болезней. Заболеваемость ГЛПС в мире составляет от 23 450 тыс. до 200 тыс. случаев в год [1]. Самые высокие показатели заболеваемости фиксируются в Китае – до 50 тыс. случаев [2]. В Европе наиболее активные природные очаги расположены в Финляндии, где в среднем регистрируется 1500 случаев ежегодно и заболеваемость достигает 30 на 100000 населения [3]. В Германии в 2001–17 годах было зарегистрировано 12 148 случаев заболевания ГЛПС [4]. Единичные случаи регистрируются в Великобритании, Франции и Бельгии, Пакистане, Иране Подтверждены случаи ГЛПС в Балканских странах, Малайзии, Японии [5].

Серологическое обследование показало наличие специфических антител против возбудителей ГЛПС у жителей Италии, Латвии, Литвы, Молдовы, Испании и Великобритании, но клинически подтвержденных случаев болезни в этих странах зарегистрировано не было [6].

В России в 2019 г. ГЛПС заняла лидирующее место в структуре заболеваемости природно-очаговыми инфекционными (ПОИ) болезнями, с приростом числа случаев почти в 2,4 раза, являясь самым распространенным природно-очаговым заболеванием для Российской Федерации, доля которого от всей заболеваемости ПОИ приблизилась в 2019 году к 50%. Показатель заболеваемости ГЛПС в 2019 году стал самым высоким за последние 10 лет. Всего зарегистрировано 13996 случаев (9,53 на 100 тыс. населения). В 2019 году ГЛПС зарегистрирована в 60 субъектах РФ. Максимальный уровень заболеваемости, отмечается в Приволжском ФО (39,29 на 100 тыс. населения) [7].

На юге европейской части России ГЛПС регистрируется ежегодно и проявляется спорадической заболеваемостью с периодическими подъемами. Наиболее обширная площадь природного очага ГЛПС на Юге России расположена в Волгоградской области. Случаи заболевания ГЛПС ежегодно регистрируются в Краснодарском крае. Эпизоотологический мониторинг свидетельствовал об активной циркуляции вирусов-возбудителей ГЛПС в природных биотопах предгорной и горнолесной зон Краснодарского края и республики Адыгея, в Ставропольском крае [8].

Несмотря на относительно благополучную ситуацию по заболеваемости ГЛПС на территории Южного федерального округа [9], факт существования природных очагов ГЛПС на граничащих с Ростовской областью территориях вызывает настороженность [8].

Цель работы – изучить экологические и эпидемиологические предпосылки существования природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Ростовской области.

Материалы и методы. Проведен анализ эпизоотологического мониторинга, лабораторная диагностика полевого материала (проб от диких грызунов) на наличие антигенов возбудителей ГЛПС и скрининговое исследование сывороток крови доноров – жителей Ростовской области – на антитела класса M и G к вирусам, вызывающим ГЛПС.

Лабораторные исследования полевого материала проводили с применением иммуноферментного анализа (ИФА). Для выявления антигенов возбудителей ГЛПС в суспензиях органов мелких млекопитающих использовали зарегистрированную иммуноферментную тест-систему «ХАНТАГНОСТ» (производство ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Интитута полиомиелита и вирусных энцефалитов им. П.П. Чумакова»).

С помощью ИФА выявляли иммуноглобулины класса G (IgG) и класса M (IgM) к вирусам штаммов *Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava*в сыворотках крови доноров. В работе использовали тест-системы производства «Вектор-Бест» ВектоХанта – (IgM, IgG) (г. Новосибирск), согласно инструкции производителя.

Результаты и обсуждение. Ежегодный мониторинг циркуляции возбудителей ГЛПС в популяциях грызунов, в сезон 2015–2018 гг. показал наличие маркеров возбудителей ГЛПС в

ряде объектов полевого материала. Доля инфицированных зверьков в сборах не превышала 2,7% от всех исследованных ежегодно.

В 2020 г. в исследование была включена 161 проба образцов суспензий органов от пяти видов мышевидных грызунов. Стойкая циркуляция возбудителей ГЛПС отмечена в Азовском районе, в окрестностях с. Кулешовка, с. Кагальник, единичные позитивные находки выявлены в пробах от домовой мыши в Мясниковском, Неклиновском, Сальском районах. В целом инфицированность мышевидных грызунов в 2020 г. составила 6,8%, что в 2,5 раза больше среднемноголетнего показателя.

Длительный период времени Ростовская область относилась к территориям, «свободным» от ГЛПС. Первый, лабораторно подтвержденный (с помощью ИФА), случай заболевания был зарегистрирован в Песчанокопском районе в 2018 г. На фоне зарегистрированной эпизоотической активности – увеличения числа положительных проб от мелких грызунов, возникла необходимость проведения скринингового исследования сывороток крови местного населения для выявления (не выявления) иммунитета к возбудителям инфекции.

Благодаря, пожизненному сохранению антител, факт определения естественного иммунитета свидетельствует как о нозоареале ГЛПС, так и об ареале возбудителей этой инфекции.

Чтобы оценить распространенность и потенциальные факторы риска, связанные с ГЛПС в Ростовской области, в 2020 году было проведено серологическое исследование образцов сывороток крови от 279 доноров, постоянно проживающих в гг. Ростове-на-Дону (36 сывороток), Таганроге (37), Шахтах (19), Волгодонске (49) и Каменске-Шахтинском (45), Ремонтненском (52) и Сальском (41) районах на наличие антител класса M и G к возбудителям ГЛПС.

Специфические иммуноглобулины класса M были выявлены в 24 образцах сывороток крови, что составило 12,9% от общего числа всех проб. Положительные результаты были зафиксированы в пробах сывороток крови жителей городов: Ростов-на-Дону – 2,8%, Таганрог – 8,1%, Шахты – 26,3%, Каменск-Шахтинский 8,9% и Волгодонск 22,4%.

При выявлении вирусоспецифических IgG антител доля серопозитивных сывороток составила 6,8%. Положительные результаты получены в городах Ростове-на-Дону – 2,8%, Таганроге – 10,8%, Волгодонске – 4,1%, Сальском – 12,2%, Ремонтненском – 13,5% районах.

Известно что, наибольшему риску заражения подвергается население, проживающее на эндемичных территориях в сельской местности и в пригородных районах, жители городов при выезде и проживании в летнее время на дачах и в сельских населенных пунктах, расположенных на энзоотичной территории, сельскохозяйственные рабочие. Наличие легких и стертых форм ГЛПС обусловливает естественную иммунную прослойку населения по отношению к вирусам-возбудителям ГЛПС в природных очагах этой инфекции [10].

Заключение. Выявление антител в сыворотках крови доноров – практически здоровых людей, постоянно проживающих на определённой территории, свидетельствует о контактах населения с этими возбудителями и может являться косвенным подтверждением активного состояния природного очага ГЛПС на территории Ростовской области.

Учитывая благоприятные природно-климатические условия, повсеместную распространенность популяций мелких грызунов, наличие активных природных очагов ГЛПС на сопредельных с Ростовской областью территориях, а также выявление маркеров вирусов-возбудителей при серологическом исследовании в объектах полевого материала с высокой вероятностью можно говорить о циркуляции этиологических агентов ГЛПС в природных биотопах региона.

Литература:

1. Borodina Zh.I. Tsarenko O.Ye., Monakhov K.M. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: the challenge of our time // The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 419–427.

2. Junyu He, Yong Wang, Di Mu, Zhiwei Xu, Quan Qian, Gongbo Chen, Liang Wen, Wenwu Yin, Shanshan Li, Wenyi Zhang, and Yuming Guo. The Impacts of Climatic Factors and Vegetation on

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Transmission in China: A Study of 109 Counties nt. // J. Environ. Res. Public Health 2019, 16 (18), 3434; https://doi.org/10.3390/ijerph16183434)
3. European Centre For Disease Prevention and Control (ECDC). Hantavirus infection. In: ECDC Annual epidemiological report 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Availablefrom: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hantavirus-infection-annual-epidemiological-report-2016.
4. Mirko F., Krüger Detlev H, Auste B., Stark K., Hofmann J., Weiss S. Molecular and epidemiological characteristics of human Puumala and Dobrava-Belgrade hantavirus infections, Germany, 2001 to 2017 // EuroSurveill. 2019;24(32):pii=1800675. https://doi.org/10.2807/1560-7917. ES.2019.24.32.1800675)
5. Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема современности // Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 419–427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427
6. Avsic-Zupanc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections. Review // Clinical Microbiology and Infection 21 (2019) e6ee16 https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.
8. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., Волынкина А.С., Василенко Н.Ф., Тохов Ю.Н., Цапко Н.В. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Проблемы особо опасных инфекций. 2019;(4):79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84)
9. «Доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области в 2019 году» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Управление Роспотребнадзора по Ростовской области. 198 с. http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=96&Itemid=116)
10. Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И., Сергиев В.П., Шкарин В.В. Эпидемиология: Учебник: В 2 т. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – С. 207.

УДК 578.2

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЯЖЕЛЫХ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

Епифанова Н.В., Сашина Т.А., Морозова О.В., Кашников А.Ю., Хохлова Н.М.,

Опарина С.В., Ершова В.А., Новикова Н.А.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Проведена этиологическая расшифровка 17698 случаев острой кишечной инфекции у детей, госпитализированных в детский инфекционный стационар г. Нижнего Новгорода в 2006–2020 годах, в том числе – в отделение реанимации и интенсивной терапии с тяжелым течением заболевания (990 человека, группа ОРИТ) и в кишечное отделение с заболеванием средней тяжести (16708 человека, группа КОт). Ротавирусы выявлены в 36,0% и 23,2% случаев в группах ОРИТ и КОт, соответственно, норовирусы – в 10,6% и 12,4%, аденовирусы – в 3,9% и 7,0%, астровирусы – в 0,4% и 1,6%, вирус-вирусные микст-инфекции – в 7,7 и 6,9%. Ротавирусы в моно- и в микст-инфекции преобладали в возрастных группах детей от 6 мес. до 6 лет, норовирусы – в возрастной группе школьников (7–14 лет), как в тяжелых случаях, так и при заболевании средней тяжести. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более широкого охвата детей вакцинацией против ротавирусной инфекции, а в дальнейшем, внедрения вакционопрофилактики норовирусной инфекции, что позволит уменьшить число случаев ОКИ, требующих госпитализации (в том числе, и в ОРИТ), у детей разных возрастных групп.

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF SEVERE VIRAL DIARRHEA IN CHILDREN

Epifanova N.V., Sashina T.A., Morozova O.V., Kashnikov A.Yu., Khokhlova N.M., Oparina S.V., Ershova V.A., Novikova N.A.

FBSI «Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The identification of the etiological agents of 17 698 cases of acute intestinal infection in children hospitalized in the children's infectious hospital of Nizhny Novgorod in 2006–2020, including – in the intensive care unit with a severe course of the disease (990 people, ICU group) and in the intestinal department with a moderate disease (16,708 people, ID group) was carried out. Rotaviruses were detected in 36.0% and 23.2% of cases in the ICU and ID groups, respectively, noroviruses – in 10.6% and 12.4%, adenoviruses – in 3.9% and 7.0%, astroviruses – in 0.4% and 1.6%, virus-viral mixed infections – in 7.7 and 6.9%. Rotaviruses in mono- and mixed infections prevailed in the age groups of children from 6 months to 6 years, noroviruses – in the age group of schoolchildren (7–14 years), both in severe cases and in moderate disease. The data obtained indicate the need for wider coverage of children with vaccination against rotavirus infection, and in the future, the introduction of vaccination prevention of norovirus infection, which will reduce the number of cases of acute intestinal infections requiring hospitalization (including in the ICU) in children of different age groups.

Введение. Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают оставаться одной из важнейших проблем для здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах, занимая второе место после острых респираторных. В этиологической структуре ОКИ значительную долю составляют возбудители вирусной природы. Введение вакцинации против ротавирусной инфекции во многих странах мира позволило существенно снизить заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом [1], при этом увеличилась доля норовирусной инфекции, специфическая профилактика которой находится в стадии разработки [2, 3].

Позитивный опыт применения ротавирусной вакцины в рамках региональных программ имеется и в России [4, 5], однако вопрос о введении плановой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации остается дискуссионным. При этом этиологическая расшифровка ОКИ проводится в основном при расследовании вспышечной и групповой заболеваемости, что затрудняет объективную оценку распространенности кишечных вирусов при спорадической заболеваемости. В связи с этим, многолетние данные о структуре ОКИ, в том числе при возникновении неотложных состояний, требующих проведения реанимационных мероприятий, представляют научно-практический интерес.

В наших предыдущих исследованиях были охарактеризованы острые вирусные кишечные инфекции по данным наблюдений на территории г. Нижнего Новгорода в 2006–2015 годах вне зависимости от тяжести течения заболевания [6]. Работа по этиологической расшифровке ОКИ была продолжена в 2015–2020 годах. В данной статье проведен сравнительный анализ этиологической структуры ОКИ у детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в отделение кишечных инфекций (кишечное отделение, КОт) детского инфекционного стационара г. Нижнего Новгорода за весь период наблюдений – с июля 2006 по июнь 2020 годов (14 эпидемических лет).

Цель работы – выявить особенности этиологической структуры тяжелых вирусных диарей, охарактеризовать их сезонность и возрастную структуру заболевших в сравнении с заболеванием средней тяжести.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы фекалий детей до 17 лет, госпитализированных в один из детских инфекционных стационаров г. Нижнего Новгорода с острой кишечной инфекцией. Для обнаружения ротавирусов, норовирусов, аденовирусов и астровирусов использовали коммерческие наборы для выявления вирусных

нуклеиновых кислот, а также лабораторные варианты постановки полимеразной цепной реакции, как описано ранее [7, 8, 9]. Для обнаружения ротавирусов применяли также метод электрофореза вирусной РНК в полиакриламидном геле [10].

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона с помощью компьютерной программы Биостатистика (Primer of Biostatistics, version 4,03 by S.A.Glantz, McGraw-Hill) и онлайн-калькулятора «Медицинская статистика» [11]. Частоту обнаружения патогена в сравниваемых группах рассчитывали как отношение числа положительных случаев к общему количеству протестированных образцов в каждой группе. Значимыми считали различия при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. За период с июля 2006 года по июнь 2020 года было обследовано 17698 детей с ОКИ, госпитализированных в инфекционный стационар. Из них у 990 (5,6%) наблюдалось тяжелое течение заболевания, в связи с чем они проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (группа ОРИТ). Остальные 16708 детей с заболеванием средней тяжести получали медицинскую помощь в кишечном отделении стационара (группа КОт).

Анализ *этиологической структуры* ОКИ по результатам выявления четырех вирусов показал, что вирусы в группе ОРИТ выявлены в 58,6% случаев, этиология 41,4% случаев не установлена. Это могут быть как бактериальные и паразитарные инфекции, так и вирусные, не входящие в спектр идентифицируемых в данном исследовании.

В группе КОт вирусы выявлены в 51,1% случаев, что достоверно меньше, чем в группе ОРИТ ($p<0,001$); не установлена этиология 48,9% случаев, что значимо выше, чем в группе ОРИТ ($p<0,001$). Существенная доля ОКИ другой этиологии в обеих изучаемых группах свидетельствует о необходимости расширения спектра выявляемых при диагностических исследованиях этиологических агентов, в первую очередь при тяжелых диареях, что может способствовать корректировке лечения и большей эффективности проведения этиотропной терапии.

По суммарным данным за четырнадцать эпидсезонов выявлены статистически значимые отличия в долевом вкладе различных вирусов в этиологическую структуру ОКИ при тяжелом течении заболевания, по сравнению с заболеванием средней тяжести.

Для группы ОРИТ при моноинфекции установлена большая доля ОКИ, вызванных ротавирусами (36,0% против 23,2%, $p<0,001$), и меньшая доля – вызванных аденовирусами (3,9% против 7,0%, $p<0,001$) и астровирусами (0,4% против 1,6%, $p=0,004$). Доля моно-норовирусной инфекции в группе ОРИТ несколько ниже, чем в группе КОт (10,6% против 12,4%), однако различия недостоверны ($p=0,09$).

Анализ частоты регистрации микст-инфекций в группах ОРИТ и КОт не выявил статистически значимых отличий – 7,7% и 6,9%, соответственно ($p=0,371$). Это свидетельствует о том, что сочетанная вирус-вирусная инфекция практически не утяжеляет течение заболевания, по сравнению с моно-инфекцией.

В этиологической структуре сочетанных инфекций в группе ОРИТ инфекции с участием ротавирусов составляют 94,7%, что значимо выше, чем в группе КОт – 79,9% ($p=0,002$); в том числе, несколько выше доля рота-норовирусных инфекций (52,6% против 45,0%), и рота-аденовирусных инфекций (28,9% против 20,4%). Напротив, в группе с заболеванием средней тяжести заметную роль играют норо-аденовирусные инфекции, их доля (16,2%) в шесть раз превышает таковую для группы ОРИТ (2,6%, $p=0,002$). Несколько выше в группе КОт и доля норо-астровирусных инфекций (3,6%, против 2,6%). Сочетания трех-четырех вирусных агентов составляют от 0,1% до 3,0%.

В целом, с учетом вхождения в состав микст-инфекций, ротавирусы составляют в структуре тяжелых ОКИ 43,2%, что достоверно выше, чем в структуре заболеваний средней тяжести (28,7%, $p<0,001$). Доли норовирусов (15,6% и 17,3%, соответственно) существенно не различаются в обеих группах ($p=0,149$), что отражает второе по значимости место норовирусов, в том числе и при тяжелом течении ОКИ.

Таким образом, при манифестации инфекционного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующего проведения интенсивной терапии, показана ведущая роль вирусных инфекций, при наибольшей значимости ротавирусов как в моно-, так и в микст-инфекции с другими вирусными агентами. Полученные результаты подтверждает полученные ранее при обследовании госпитализированных пациентов данные о том, что риск развития тяжелых форм вирусных ОКИ выше при ротавирусной инфекции, в том числе при сочетанном течении с норовирусной инфекцией [12]. При изучении этиологической структуры гастроэнтеритов у детей, получающих лечение амбулаторно, также было показано, что ротавирусные гастроэнтериты характеризуются большей тяжестью течения, чем вызванные другими возбудителями [13].

Проведен *анализ возрастной структуры* заболевших, которые разделены на 7 возрастных групп. При тяжелом течении заболевания в группах детей от 6 мес. до 6 лет число случаев с подтвержденной вирусной этиологией существенно превышало число ОКИ другой этиологии ($p<0,001$). Напротив, в группах детей первого полугодия жизни и у школьников (7–14 лет, 15–17 лет) в качестве причин заболевания преобладали ОКИ другой этиологии ($p<0,001$). Сходная картина наблюдалось и в возрастной структуре госпитализированных в кишечное отделение, за исключением группы 6 мес.–1 год, в которой количество инфицированных выявляемыми в данном исследовании вирусами ниже числа заболевших ОКИ другой этиологии ($p<0,001$).

При тяжелом течении заболевания в младших возрастных группах преобладали ротавирусы. Причем, если у детей первого полугодия жизни частота выявления ротавирусов не превышала 20%, то в группах 6 мес.–1 год, 1–2 года и 3–6 лет ротавирусы обнаружены более, чем у 50% пациентов. В группе 2–3 года при снижении частоты обнаружения ротавирусов до 45,9%, возрастает частота выявления норовирусов (до 19,5%) и аденовирусов (до 10,7%). У детей школьного возраста, госпитализированных в ОРИТ, среди всех вирусных агентов доминируют норовирусы как в моно-инфекции, так и с учетом вхождения в микст-инфекции (таблица 1).

Таблица 1. Частота обнаружения вирусов в моно- и микст-инфекции у больных разного возраста, госпитализированных в различные отделения детского инфекционного стационара

Возрастная группа	РВ*			НВ*			АВ*			АсВ*		
	моно	микст	всего	моно	микст	всего	моно	микст	всего	моно	микст	всего
Отделение реанимации и интенсивной терапии												
0-6 мес, n=70	14,3	4,3	18,6	1,4	2,9	4,3	5,7	1,4	7,1	1,4	1,4	2,9
6 мес -1 г, n=106	**42,5**	7,5	**50,0**	8,5	3,8	12,3	2,8	3,8	6,6	0,0	1,9	1,9
1 г - 2 г, n=180	**46,7**	8,3	**55,0**	7,2	6,1	13,3	2,2	2,2	4,4	0,6	0,6	1,1
2 г - 3 г, n=159	**37,7**	8,2	**45,9**	15,1	4,4	**19,5**	6,3	4,4	**10,7**	0,6	1,3	1,9
3 г - 6 лет, n=281	**40,9**	9,6	**50,5**	8,9	6,8	15,7	4,6	3,9	8,5	0,4	1,1	1,4
7-14 лет, n=104	8,7	2,9	11,5	**21,2**	3,8	**25,0**	3,8	1,0	4,8	0,0	0,0	0,0
15-17 лет, n=3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Отделение кишечных инфекций												
0-6 мес, n=789	19,0	3,7	22,7	6,7	3,2	9,9	3,9	1,8	5,7	1,5	0,5	2,0
6 мес -1 г, n=2338	27,2	4,4	**31,6**	8,2	3,5	11,6	5,4	2,2	7,6	1,5	0,8	2,4
1 г - 2 г, n=3682	30,8	6,5	**37,3**	12,2	5,5	17,7	6,6	3,2	9,8	1,0	1,1	1,9
2 г - 3 г, n=2570	27,5	7,9	**35,4**	12,8	6,5	**19,3**	9,0	4,9	**13,9**	1,6	1,7	3,3
3 г - 6 лет, n=3757	21,3	5,9	**27,2**	12,6	5,6	18,2	8,7	3,0	11,7	1,8	1,4	3,2
7-14 лет, n=2126	8,4	2,0	10,4	**18,1**	2,6	**20,6**	6,3	1,5	7,8	1,9	0,7	2,6
15-17 лет, n=106	7,5	0,0	7,5	16,0	0,0	**16,0**	1,9	0,0	1,9	3,8	0,0	3,8

*Примечание: *РВ – ротавирусы, НВ – норовирусы, АВ – аденовирус, АсВ – астровирусы*

Среди госпитализированных в кишечное отделение частота выявления ротавирусов повышается от 22,7% в группе 0–6 мес. до максимального значения (37,3%) в группе 1–2 г и плавно снижается до 7,5% в группе 15–17 лет. В группе 2–3 года существенна роль

норовирусов и аденовирусов, аналогично данным по группе ОРИТ. Норовирусы преобладают в структуре ОКИ у детей в возрастных группах 7–14 и 15–17 лет (таблица 1).

Сходные данные по частоте выявления случаев ОКИ вирусной этиологии в различных возрастных группах детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров ряда городов Российской Федерации, получены ранее [14].

Проанализированы *сезонные особенности* ОКИ различной этиологии. У детей, госпитализированных в ОРИТ с июня по декабрь, преобладают ОКИ другой этиологии, с декабря по май доминируют ротавирусы, достигая максимума (более 60% от числа госпитализированных) в марте. Норовирусы чаще, чем в другие месяцы, выявлялись в августе и декабре, аденовирусы – в ноябре и апреле.

У пациентов, госпитализированных в кишечное отделение, ОКИ другой этиологии преобладают в течение всего года, за исключением февраля, когда частота выявления ротавирусов немного превышает частоту других ОКИ. Ротавирусы проявляют зимне-весеннюю сезонность с максимальным значением частоты обнаружения в период с февраля по апрель. Для норовирусов характерна осенне-зимняя сезонность с преобладанием над ротавирусами в октябре и пиком в декабре. Помесячная частота выявления аденовирусов колеблется на уровне ~10,0% в течение всего года с небольшим спадом в феврале–марте. Помесячная частота выявления астровирусов в обеих группах не превышает 5,0%, не проявляя выраженной сезонности.

Отмеченный ранее «эффект качелей», при которой наблюдается подъем норовирусной инфекции на фоне спада ротавирусной инфекции в конце весны – начале лета [15], при дифференцированном анализе оказался характерен только для тяжелых случаев норовирусной инфекции.

Заключение. Таким образом, по результатам многолетних исследований показано, что вирусные агенты являются основной причиной инфекционного поражения ЖКТ с тяжелым течением, требующим госпитализации детей в отделение реанимации и интенсивной терапии, при наибольшей значимости ротавирусов как в моно-, так и в микст-инфекции с другими вирусными агентами. При этом наиболее часто тяжелые ротавирусные диареи наблюдаются в возрастных группах детей от 6 мес. до 6 лет, сезонный подъем приходится на январь-май с пиком в марте. Второе по значимости место в этиологической структуре тяжелых вирусных диарей занимают норовирусы, преобладая, в отличие от ротавирусов, в возрастной группе школьников (7–14 лет), с осенне-зимней сезонностью и ростом числа заболеваний на фоне спада ротавирусной инфекции в начале лета. Адено- и астровирусные инфекции также могут стать причиной ОКИ тяжелого течения, однако с большей вероятностью обусловливают заболевание средней тяжести. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более широкого охвата детей вакцинацией против ротавирусной инфекции, а в дальнейшем, внедрения вакционопрофилактики норовирусной инфекции, что позволит уменьшить число случаев ОКИ, требующих госпитализации (в том числе и в ОРИТ), у детей разных возрастных групп.

Литература:

1.Jonesteller C.L., Burnett E., Yen C., Tate J.E., Parashar U.D. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: a systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006–2016 // Clin. Infect. Dis. 2017. V. 65, No 5. P. 840–850.

2.Hemming M., Rasanen S., Huhti L., Paloniemi M., Salminen M., Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland // Eur. J. Pediatr. 2013. V. 172, No 6. P. 739–746.

3.Koo H.L., Neill F.H., Estes M.K., Munoz F.M., Cameron A., DuPont H.L., Atmar R.L. Noroviruses: the most common pediatric viral enteric pathogen at a large university hospital after introduction of rotavirus vaccination // J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. 2013. V. 2. No 1, P. 57–60.

4.Рычкова О. А., Казакевич Г. В., Дубинина О. А., Шарухо Г.В., Курбатсая М.А., Иванова Г.Н., Подколзин А.Т., Суглобова С.Н., Сенникова, Лылова Т.П., Куличенко М.П.

Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области // Фарматека. 2016. № 11. С. 106–111.
5.Южакова А. Г., Мартынова Г. П. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: социальная значимость и эффективность // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9. № 2. С. 65–71.
6.Епифанова Н.В., Сашина Т.А., Хохлова Н.М., Кашников А.Ю., Новикова Н.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии по данным многолетних наблюдений на территории Нижнего Новгорода // Медицинский алфавит. 2016. Т. 1. № 6 (269). С. 30–34.
7.Епифанова Н.В., Пономарева Н.В., Новикова Н.А. Дуплексный вариант постановки ПЦР для выявления ротавирусов и аденовирусов в клиническом материале // В книге: Молекулярная диагностика-2007. Под редакцией В.И. Покровского. 2007. Т. III. С. 249–250.
8.Епифанова Н.В., Луковникова Л.Б., Новикова Н.А. Молекулярная диагностика норовирусной и саповирусной инфекции у детей с гастроэнтеритом // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной и 20-летию ПОЦ по профилактике и борьбе со СПИД. Нижний Новгород. 2009. С. 133–137.
9.Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Ефимов Е.И., Парфенова О.В. Луковникова Л.Б., Фомина С.Г. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Нижнем Новгороде // Журн. микробиол., эпидемиол и иммунобиол. 2012. №6. С. 32–36.
10.Епифанова Н.В., Морозова О.В., Сашина Т.А., Новикова Н.А. Характеристика ротавируса генотипа G9, выявленного в Нижнем Новгороде в 2011–12 годах // Медицинский алфавит. 2013. Т. 4 (Эпидемиология и гигиена), № 24. С. 20–26.
11.Онлайн-калькулятор «Медицинская статистика». – URL: https://medstatistic.ru/calculators/calchit.html (дата обращения 24.03.2021).
12.Плоскирева А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия // дис. … д.м.н. М.; 2016.
13.Харит С.М., Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В., Рудакова А.В., Подколзин А.Т., Тикунов Н.В. Оценка бремени ротавирусных гастроэнтеритов как обоснование необходимости плановой вакцинации // Медицинский совет. 2017. № 4. С. 73–78.
14.Подколзин А.Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации // дисс. ….д.м.н. М.; 2015 г.
15.Raboni S.M., Damasio G.A., Ferreira C.E., Pereira L.A., Nogueira M.B., Vidal L.R., Cruz C.R., Almeida S.M. // Acute gastroenteritis and enteric viruses in hospitalised children in southern Brazil: aetiology, seasonality and clinical outcomes // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2014. V. 109, No 4. P. 428–435.

УДК: 616–036.22

АНАЛИЗ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ ЗА 2020 ГОД

Ершов В.И., Ефимов Е.И., Сарсков С.А.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной»Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Эпидемиологический анализ и оценка инфекционной заболеваемости в ПФО выполняется ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора с начала 2000-х годов. С 2016 г. используются возможности аналитического раздела ГИС «Эпидемиологический атлас ПФО», позволяющего применять расширенный аналитический функционал, а также элементы прогнозирования эпидемического процесса заболевания, выбранного для изучения. В 2020 году наиболее значимой патологией ПФО традиционно оставались острые инфекции верхних дыхательных путей (ОИ ВДП) и грипп, которые суммарно составили 87,8% в общей структуре инфекционной заболеваемости. Показатель заболеваемости ОИ ВДП за анализируемый период в 1,2 раза выше показателя

ПФО 2019 года. Зарегистрированный уровень заболеваемости гриппом за 2020 г. повысился в 1,4 раза. Увеличение показателя заболеваемости ОИ ВДП необходимо рассматривать как особенность изучаемого периода, проходившего во время пандемии, вызванной вирусом COVID-19. Отдельно выделить показатель заболеваемости новой коронавирусной инфекции в ПФО, основываясь на федеральной форме статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», в 2020 году не представляется возможным, так как ряд заболеваний, связанных с её распространением, будет включен в форму №2 только в 2021 г.

ANALYSIS OF INFECTIOUS MORBIDITY IN THE VOLGA FEDERAL DISTRICT FOR 2020

Ershov V.I., Efimov E.I., Sarskov S.A.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Epidemiological analysis and assessment of infectious morbidity in the Volga Federal District is performed by the Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology since the beginning of the 2000s. 2016 used analytical section GIS "Epidemiological Atlas Volga Federal District", which allows to apply advanced analytical features, as well as forecasting of the epidemic process of the disease, selected for the study. In 2020, the most significant pathology of the Volga Federal District traditionally remained acute upper respiratory tract infections and influenza, which together accounted for 87.8% of the total structure of infectious morbidity. The incidence rate of acute upper respiratory tract infections for the analyzed period is 1.2 times higher than that of the Volga Federal District in 2019. The registered level of influenza incidence in 2020 increased by 1.4 times. The increase in the incidence of acute respiratory infections should be considered as a feature of the study period, which took place during the pandemic caused by the COVID-19 virus. It is not possible to single out a separate indicator of the incidence of a new coronavirus infection in the Volga Federal District, based on the federal form of statistical observation No. 2 "Information on infectious and parasitic diseases", in 2020, since a number of diseases associated with its spread will be included in Form No. 2 only in 2021.

Введение. Эпидемиологический анализ и оценка инфекционной заболеваемости в ПФО выполняется ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора с начала 2000-х годов [1, 2]. С 2016 г. используются возможности аналитического раздела ГИС «Эпидемиологический атлас ПФО» [3], позволяющего применять расширенный аналитический функционал, а также элементы прогнозирования эпидемического процесса заболевания, выбранного для изучения [4].

Материалы и методы. В 2020 году наиболее значимой патологией ПФО традиционно оставались острые инфекции верхних дыхательных путей (ОИ ВДП) (7758500 случаев) и грипп (12103 случая), которые суммарно составили 87,8% в общей структуре инфекционной заболеваемости. Показатель заболеваемости **ОИ ВДП** за анализируемый период составил 26246,938$^{0}/_{0000}$, что в 1,2 раза выше показателя ПФО 2019 года. Зарегистрированный уровень заболеваемости **гриппом** за 2020 г. повысился в 1,4 раза. Показатель составил 40,944$^{0}/_{0000}$. В 5 регионах (Республиках Чувашия Мордовия, Марий Эл, Оренбургской и Пензенской областях) уровень заболеваемости отмечался выше окружного в 1,01–2,95 раза.

Увеличение показателя заболеваемости **ОИ ВДП** необходимо рассматривать как особенность изучаемого периода, проходившего во время пандемии вызванной вирусом COVID-19. Отдельно выделить показатель заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в ПФО, основываясь на федеральной форме статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», действующую в 2020 году, не представляется возможным, так как ряд заболеваний, связанных с её распространением,

включен в форму № 2 приказом Росстата от 30.12.2020 № 867 для дальнейшего изучения специалистами с января 2021 года.

Результаты и обсуждение. В 2020 году лаборатория ГИС-технологий провела экспериментальные работы по картографическому учету в геоинформационной системе инфицированных COVID-19 только по Нижегородской области [5].

По округу в 2020 г. не выявлено случаев **дифтерии и носительства** токсигенного штамма, зарегистрировано 40 случаев заболевания **корью** (снижение в 3,9 раза при сохраняющейся угрозе заноса инфекции из неблагополучных стран), случаев заболевания **краснухой** не выявлено.

Отмечено снижение заболеваемости **коклюшем** в целом по округу в 2,4 раза (4,64$^0/_{0000}$ в 2020 году).

На восьми из 14 территорий округа определено превышение уровня заболеваемости **инфекционным мононуклеозом** над окружным показателем (9,983$^0/_{0000}$). Зафиксированы: максимальный уровень – 21,619$^0/_{0000}$ – в Кировской области; минимальный уровень в Ульяновской области – 1,19$^0/_{0000}$.

Заболеваемость **эпидемическим паротитом** в округе снизилась в 6,6 раза, показатель заболеваемости достиг 0,010$^0/_{0000}$ (0,068$^0/_{0000}$ – 2019 г.).

В 2020 г. продолжали наблюдать тенденцию к снижению заболеваемости **менингококковой инфекцией.** Показатель заболеваемости составил 0,095$^0/_{0000}$ против 0,524$^0/_{0000}$ в 2019 г. (-5,54 раза).

Заболеваемость **ветряной оспой** в 2020 г. по сравнению с 2019 г. снизилась в 1,69 раз, составив 384,788$^0/_{0000}$ и 619,588$^0/_{0000}$ соответственно.

Заболеваемость **сальмонеллёзами** в 2020 году на 40,4% выше уровня предшествующего года. Зарегистрировано 4673 случая заболеваний людей данной нозологической формой (26,57$^0/_{0000}$). В 8 регионах округа показатели заболеваемости сальмонеллезом незначительно превысили окружной (в 1,02–2,0 раза). Доля сальмонелл группы Д в этиологии возбудителей сальмонеллезов человека составила 82,5%.

В 2020 году показатель заболеваемости бактериальной **дизентерией** (0,599$^0/_{0000}$) снизился к уровню 2019 г. (1,671$^0/_{0000}$) в 2,8 раза. В 4 регионах округа заболеваемость дизентерией регистрировалась выше окружной в 1,1–2,2 раза.

В 2020 г. доля **бактериологически подтвержденной дизентерии** повысилась к уровню предыдущего года (75,7% и 74,3% соответственно).

Уровень заболеваемости **дизентерией Зонне** в отчетном году снизился в 3,6 раза (0,206$^0/_{0000}$ против 0,748$^0/_{0000}$ в 2019 году). Доля дизентерии Зонне в общей структуре шигеллезов с бактериологическим подтверждением составила 45,5%. Доля **дизентерии Флекснера** составила 52,2% (0,237$^0/_{0000}$), что ниже уровня 2019 года в 2,0 раза. Выше окружного показателя установлены уровни заболеваемости в Нижегородской, Оренбургской, Пензенской, Самарской, Саратовской и Ульяновской областях.

Показатель заболеваемости **ОКИ установленной этиологии (ОКИ УЭ)** снизился в 1,2 раза и составил по округу 70,42$^0/_{0000}$ (149,94$^0/_{0000}$ –2019 г.) В 7 регионах округа показатели заболеваемости превысили окружные. Наиболее расшифрованной инфекцией продолжает оставаться **ротавирусная** (окружной показатель составил 31,21$^0/_{0000}$, что в 2,0 раза ниже показателя предыдущего года – 63,032$^0/_{0000}$). Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в Нижегородской области (52,41$^0/_{0000}$), самая низкая – 10,21$^0/_{0000}$ – в Республике Башкортостан.

По представленным из субъектов округа данным, уровень заболеваемости **энтеровирусными инфекциями** в ПФО снизился почти в 15,2 раза, (0,59$^0/_{0000}$), по сравнению с 2019 г. (8,99$^0/_{0000}$) На 5 территориях показатели превысили окружной в 1,1–2,16 раза.

В 2020 году в ПФО зарегистрировано 56 случаев **вялых параличей.** Показатель ниже уровня предыдущего года (0,29$^0/_{0000}$) в 1,5 раза.

Случаев **острого полиомиелита** в ПФО за 2020 год не зарегистрировано (в РФ – 2 случая – по одному в Дальневосточном и Северо-Кавказском округах).

Заболеваемость **ОКИ неустановленной этиологии** (ОКИ НЭ) в округе снизилась в сравнении с уровнем прошлого года в 1,7 раза (166,6$^{0}/_{0000}$ и 279,4$^{0}/_{0000}$ соответственно).

За 2020 г. в округе зарегистрировано 608 случаев **гепатита А (ГА)** – 2,06$^{0}/_{0000}$, что ниже уровня предыдущего года в 1,6 раза. Доля ГА в структуре острых вирусных гепатитов (ОВГ) в ПФО составила в 2020 г. 69,5% (68,6% в 2019 г.). На большинстве территорий округа заболеваемость ГА не превысила окружную.

В 2020 году в субъектах ПФО зарегистрировано 8 случаев **гепатита Е**, что в 5,25 раза ниже уровня 2019 года (42 случая или 0,14$^{0}/_{0000}$).

За отчетный период зарегистрировано 77 случаев **гепатита В (ГВ)** или 0,26$^{0}/_{0000,}$ что ниже уровня 2019 г. в 1,7 раза Удельный вес ГВ в структуре ОВГ составил 8,8%.

В 2020 г. зарегистрировано по округу 177 случаев **гепатита С (ГС)** или 0,59$^{0}/_{0000}$, что ниже уровня показателей округа 2019 года в 1,4 раза (0,86$^{0}/_{0000}$). Доля ГС в структуре ОВГ в 2020 году составила 20,2%.

Уровень **носительства HbsAg** по округу снизился в 22,2 раза в сравнении с 2019 г. Показатель носительства HbsAg составил 0,304$^{0}/_{0000}$ – против 6,77$^{0}/_{0000}$ в 2019 г. Наибольшие показатели носительства HbsAg зарегистрированы в Республиках Татарстан – 1,19$^{0}/_{0000}$ и Удмуртия – 1,61$^{0}/_{0000}$.

Заболеваемость **хроническими вирусными гепатитами (ХВГ)** по округу в отчетном году к уровню 2019 года снизилась в 2,0 раза. Доля ХГВ в структуре заболеваемости ХВГ в 2020 г. составила 19,0% (20,0% – в 2019 году), доля ХГС – 81,2% (против 79,8% в 2019 г.) Доля ХГС превалирует над ХГВ, как и в предыдущие годы.

Заболеваемость **впервые установленным туберкулёзом** по округу имеет в последние годы слабовыраженную тенденцию к снижению. В отчетном году показатель составил 24,882$^{0}/_{0000}$ (снижение в сравнении с 2019 г. в 1,3 раза). Доля случаев туберкулеза органов дыхания составила 96,8% (в 2019 г. 97,2%).

Заболеваемость **бациллярными формами туберкулёза** снизилась в отчетном году в 1,4 раза. Показатель заболеваемости составил 11,631$^{0}/_{0000}$ (16,21 $^{0}/_{0000}$ в 2019 г.). Доля бациллярных форм туберкулеза составила 46,7% (49,9% – в предшествующий год).

На 8 территориях округа показатель заболеваемости туберкулезом зарегистрирован на уровне окружного (и выше), на 4 территориях – ниже его. Максимальный уровень – в Оренбургской области – 48,174$^{0}/_{0000}$).

В 2020 году в 3,5 раза (2103,554$^{0}/_{0000}$) увеличилась регистрация **внебольничных пневмоний**, при этом во всех субъектах отмечен рост заболеваемости в сравнении с 2019 годом. Минимальный уровень (1404,835$^{0}/_{0000}$) зарегистрирован в Ульяновской области, максимальный (3125,047$^{0}/_{0000}$) – в Самарской области.

Заболеваемость **сифилисом** в округе за 2020 г. снизилась в 1,5 раза в сравнении с 2019 г. Всего зарегистрировано 2033 случая сифилиса или 6,878$^{0}/_{0000}$ (10,531$^{0}/_{0000}$ – 2019 г.). Показатель заболеваемости **гонореей** в округе составил 5,545$^{0}/_{0000}$ против 6,34$^{0}/_{0000}$ в 2019 г. (снижение в 1,14 раза).

В 2020 г. в Приволжском федеральном округе по данным территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД выявлено 14212 новых случаев **ВИЧ-инфекции**, в том числе 87 – у детей. Среди выявленных ВИЧ-инфицированных мужчин было 59,4%, соответственно, женщин – 40,6%; 66,6% инфицированных являлись городскими жителями.

Среднеокружной показатель заболеваемости составил 48,5 на 100 000 населения. Таким образом, в ПФО на протяжении последних лет наблюдается снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией (2017 г. – 70,5, 2018 г. – 68,2, 2019 г. – 64,1, 2020 г. – 48,53 на 100 000 населения). В 2020г. снижение выражено наиболее значимо и затронуло все территории округа.

Основным путем передачи ВИЧ-инфекции остается половой, и его доля в общей структуре путей передачи продолжает расти (2017 г. – 67,0%, 2018 г. – 72,5%, 2019 г. – 75,8% и 77,7% в 2020 г.) Этот путь доминирует на всех территориях ПФО. Наибольшие показатели зарегистрированы в Ульяновской (85,8%), Оренбургской (85,7%) областях, республиках Башкортостан (86,1%) и Мордовия (89,1%).

Основная часть полового инфицирования (98,3%) реализовалась при гетеросексуальных контактах. Доля гетеросексуального инфицирования в общей структуре путей передачи составляет 76,4%, достигая на отдельных территориях, как например, в Республике Мордовия, 87,1%.

Дети до 14 лет составили 1,0%; лица от 15 до 20 лет – 1,3%; 21–30 летние – 15,0%. 41,7% ЛЖВ пришлось на возрастную категорию 31–40 лет; 26,8% – на возраст 41–50 лет, 14,5% выявленных инфицированных были старше 50 лет.

Таким образом, многолетнее наблюдение за развитием эпидпроцесса свидетельствует об устойчивой тенденции роста случаев ВИЧ-инфекции у лиц старших возрастных групп.

По данным отчетной формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ», на 31.12.2020 г. количество умерших ВИЧ-инфицированных граждан от всех причин в ПФО составило 105236 человек, из которых 33797 умерли вследствие ВИЧ-инфекции.

В 2020 г. на административных территориях округа от всех причин умерло несколько больше ВИЧ-инфицированных граждан, чем в предыдущий год, (9032 в 2020 г. и 8738 человек в 2019 г.). Вследствие ВИЧ-инфекции умерло 3672 человека (в предыдущем году – 3849 человек). Показатель смертности в 2020 г. составил 30,8 (в 2019 г. он был 29,7 на 100 000 населения). Темп прироста умерших ВИЧ-инфицированных от всех причин имел положительное значение: +3,4%. Темп прироста в когорте умерших вследствие ВИЧ-инфекции в 2020 г. был отрицательным -4,6%.

Обобщенные данные субъектов ПФО свидетельствуют, что к 31.12.2020 г. на территории Приволжского федерального округа зарегистрировано 290885 ВИЧ-инфицированных граждан, из них 206047 человек подлежат диспансерному наблюдению в субъектах округа в течение наблюдаемого периода. Показатель пораженности составил 703,5 на 100 000 населения, таким образом, практически 0,7% населения ПФО в настоящее время имеет положительный ВИЧ-статус. В Пермском крае, Самарской, Оренбургской и Ульяновской областях показатель пораженности превысил среднеокружной уровень (1316,4; 1017,9; 1277,7 и 984,3 на 100 000 населения соответственно). Минимальным этот показатель остается в Кировской области (215,2 на 100 000 населения), республиках Марий Эл и Чувашия (295,1 и 288,2 на 100 000 населения соответственно).

ПФО традиционно лидирует в стране по регистрации заболеваемости **природно-очаговыми инфекциями.** В 2020 г. заболеваемость **геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС)** в сравнении с уровнем предыдущего года снизилась в 3,7 раза. Зарегистрировано 3181 случай ($10{,}76^0/_{0000}$) (12020 случаев или $40{,}66^0/_{0000}$ за 2019 г.). Показатели заболеваемости ГЛПС значительно выше окружных в Республике Удмуртия – $21{,}369\ ^0/_{0000}$ и Пензенской области – $19{,}131^0/_{0000}$.

В 2020 году из группы вирусных лихорадок в ПФО зарегистрирована заболеваемость **лихорадкой Денге** (13 случаев или $0{,}044^0/_{00000}$), **лихорадки Западного Нила** не выявлено.

Отмечаем устойчивую многолетнюю (с 2000 г.) тенденцию к снижению заболеваемости **клещевым энцефалитом**. В 2020 и 2019 годах зарегистрированы 107 случаев ($0{,}362^0/_{00000}$) и 292 случая ($0{,}988^0/_{00000}$) соответственно (снижение в 2,7 раза). Высокие показатели заболеваемости в 2020 году отмечены в Кировской области – $3{,}361^0/_{00000}$, Удмуртской Республике – $1{,}053^0/_{00000}$. В остальных регионах заболеваемости не отмечено (Республики Чувашская и Марий Эл, Пензенская и Ульяновская области) или она была значительно ниже окружной.

Показатель заболеваемости **клещевым боррелиозом (болезнь Лайма)** в сравнении с 2019 годом снизился в 3,7 раз (с $3{,}79^0/_{00000}$ до $1{,}012^0/_{00000}$). Наиболее высокие уровни заболеваемости клещевым боррелиозом отмечены в Кировской и Пензенской областях, Пермском крае, Республиках Мордовия и Марий Эл, где в 6,3–1,4 раза превышен окружной показатель 2020 года.

«Новых инфекций», в передаче которых участвуют иксодовые клещи (гранулоцитарный анаплазмоз человека и моноцитарный эрлихиоз человека), в ПФО в 2020 году (как и в предыдущем) зарегистрировано не было.

В округе постоянно наблюдается высокий уровень случаев **укусов клещами**. В 2020 году наблюдали снижение показателя от уровня предыдущего года (в 1,4 раза до 294,029$^{0}/_{00000}$).

В 2020 году заболеваемость **туляремией** снизилась к уровню предыдущего года в 2,0 раза (0,007$^{0}/_{00000}$). Всего было зарегистрировано 2 случая заболевания, из которых по 1 случаю – в Нижегородской, Кировской, Оренбургской областях и Республике Башкортостан.

За 2020 год на территориях округа зарегистрировано всего 4 случая **малярии** (против 10 – в предшествующем).

Заболеваемость **лептоспирозом** по округу в 2020 г. выросла к уровню предыдущего года в 1,45 раза. Зарегистрировано 48 случаев (0,162$^{0}/_{0000}$) против 33 случаев (0,112$^{0}/_{0000}$) в 2019 г.

В отчетном году по ПФО зарегистрировано 3 случая заболевания людей **бешенством,** предпосылки к заболеванию, которым на территориях сохраняются на высоком уровне. Количество укусов, ослюнений, оцарапываний животными, зарегистрированное в округе (75762случаев), снизилось к уровню предыдущего года в 1,14 раза (доля укусов дикими животными составляет около 28,1% – рост в 10,4 раза).

В отчетном году количество случаев **педикулеза** снизилось в 1,7 раза (в сравнении с 2019 годом). В регионах регистрируются высокие цифры поражения педикулезом. Всего выявлено 7226 случаев педикулеза (24,44$^{0}/_{0000}$) против 12634 случаев (42,76$^{0}/_{0000}$) в 2019 году.

Основные выводы анализа. Высокую эпидемиологическую значимость для населения округа традиционно имели грипп и ОИ ВДП, на долю которых суммарно пришлось 87,8% всей инфекционной патологии.

Из инфекций с аэрозольным механизмом передачи в 2020 г. отсутствовала заболеваемость дифтерией. В округе отмечено снижение заболеваемости менингококковой инфекцией (в 3,5 раза), коклюшем (в 2,4 раза), случаев заболевания краснухой не зарегистрировано. Продолжает наблюдаться ухудшение обстановки по кори в связи с высокой вероятностью заноса ее на территории ПФО (40 случаев за 2020 год) при сохраняющемся неблагополучии в ряде стран Евросоюза, Украины, Средней Азии и регионов РФ (Кавказ, Южный федеральный округ, городах Москва и Санкт-Петербург).

В группе кишечных инфекций за 2020 г. по округу снизился уровень заболеваемости дизентерией (на 23,1% к уровню предыдущего года.), отмечено снижение регистрации других сальмонеллезных инфекций к уровню 2019 года (в 1,7 раза). Этиологическая расшифровка ОКИ УЭ в регионах округа улучшается. Это можно отнести к ротавирусной инфекции (снижение в 2,0 раза к показателю 2019 года) и к ЭВИ, окружной показатель которых снизился к уровню предшествующего года в 15,2 раза.

Заболеваемость впервые выявленным туберкулезом по округу по-прежнему остается на стабильно высоком уровне со слабовыраженной тенденцией к снижению (в 1,3 раза), также как для туберкулеза органов дыхания и бациллярных форм.

Природно-очаговые инфекции продолжают оставаться одними из наиболее значимых для ПФО и РФ в целом. В 2020 году в сравнении с предыдущим годом снизились показатели заболеваемости клещевым энцефалитом (в 2,7 раза) и снизился уровень заболеваемости клещевым боррелиозом (в 3,7 раза). Прогнозируется вероятность эпидемических осложнений на ряде территорий ПФО и появление случаев заболевания людей природно-очаговыми зоонозами. Специалистам необходимо иметь эпидемиологическую настороженность в сезоны активности клещей, учитывая благоприятные погодно-климатические условия в последние годы для выживания и размножения членистоногих, способных быть источниками и переносчиками возбудителей инфекций одновременно.

Литература:
1.Ефимов Е.И., Петров Е.Ю., Казанская Г.М., и др. Эпидемиологическая обстановка в Приволжском федеральном округе в 2001 году // Ремедиум Приволжье. 2002. № 7–8. С. 27–29.
2.Ефимов Е.И. Анализ эпидемиологической ситуации на территории Приволжского федерального округа за 2002 год // Ремедиум Приволжье. 2003. № 9 (19). С. 38–39.
3.Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа [Электронный ресурс]. Электрон. базы данных, текстовые, граф. дан. и прикладная прогр. – Н. Новгород: ННИИЭМ, 2021. – Режим доступа: http://epid-atlas.nniiem.ru/. (дата обращения: 20.02.2021).
4.Побединский Г.Г., Вьюшков М.В., Сарсков С.А. Прогноз инфекционной заболеваемости на 2020 год // В кн. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях населения Приволжского федерального округа за 2019 год. Информационный бюллетень № 10. – Н. Новгород: ФБУН ННИИЭМ. – 2020. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://epidatlas.nniiem.ru/txt_data/pdf/informatsionnyy–byulleten2019.pdf. (дата обращения: 20.02.2021).
5.Побединский Г.Г., Вьюшков М.В., Сарсков С.А. Прототип раздела эпидемиологического атласа «Мониторинг заболеваемости COVID–19» // В кн. Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы всероссийской научно–практической интернет–конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием / под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. – Пермь: Изд–во Перм. нац. исслед. политехн. ун–та, 2020. – С. 394–402.

УДК 616.98

ВЛИЯНИЕ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ДЕМОГРАФИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Касьянова[1,2] И.А., Минаева[1,2]С.В., Чуркина[1,2] Н.Н.
[1]ГБУЗНО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Нижний Новгород, Россия
[2]ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Изучены статистические данные Роспотребнадзора, Минздрава России, Росстата за 2015–2020 гг. о динамике демографических показателей в Нижегородской области. Отмечается тенденция к уменьшению числа беременностей в общей популяции, что повлияло на формирование естественной убыли населения региона. При этом увеличилась доля женщин вовлеченных в эпидемию ВИЧ-инфекции, с преобладанием в возрастной структуре женщин репродуктивного возраста (60,3%). Наблюдается не только уменьшение числа беременностей у ВИЧ-позитивных женщин, но и уменьшается число сохраненных беременностей. В то же время за изучаемый период достигнуты высокие показатели (в 2015 г. – 84,6%; в 2020 г. – 96%) охвата трехэтапной химиопрофилактикой и, следовательно, снижение риска перинатальной передачи ВИЧ до 0,9%. Учитывая фертильный возраст женщин с ВИЧ, роды возможны в будущем. Поэтому необходимо продолжать работу в области профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, расширять и поддерживать приверженность женщин к наблюдению и лечению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, женщины, беременность, профилактика вертикальной передачи ВИЧ.

THE IMPACT OF THE HIV EPIDEMIC ON THE DEMOGRAPHIC SITUATION IN THE NIZHNY NOVGOROD REGION

Kas'yanova[1,2] I. A., Minayeva[1,2] S.V., Churkina[1,2] N.N.
[1]*Nizhny Novgorod Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control, Nizhny Novgorod, Russia*
[2]*FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russia*

Abstract. The statistical data of Rospotrebnadzor, the Ministry of Health of Russia, and Rosstat for 2015–2020 were studied. on the dynamics of demographic indicators in the Nizhny Novgorod region. There is a tendency to reduce the number of pregnancies in the general population, which influenced the formation of the natural population decline in the region. At the same time, the share of women involved in the HIV epidemic has increased, with a predominance in the age structure of women of reproductive age (60.3%). There is not only a decrease in the number of pregnancies in HIV-positive women, but also a decrease in the number of retained pregnancies. At the same time, during the study period, high rates were achieved (in 2015 – 84.6%; in 2020 – 96%) of coverage with three-stage chemoprophylaxis and, consequently, a reduction in the risk of perinatal HIV transmission to 0.9%. Given the fertile age of women with HIV, childbirth is possible in the future. Therefore, it is necessary to continue to work in the field of prevention of mother-to-child transmission of HIV, to expand and maintain women's commitment to monitoring and treatment.

Key words: HIV infection, women, pregnancy, prevention of vertical HIV transmission.

Введение. ВИЧ-инфекция вследствие её прогрессирующего распространения является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем и оказывает влияние на демографическую ситуацию как в стране в целом, так и в отдельных регионах [1]. Наличие ВИЧ-инфекции сегодня не является препятствием для рождения детей, так как уже на протяжении 20 лет регистрируется снижение риска перинатальной передачи ВИЧ [2–4]. Благодаря комплексу профилактических мероприятий до и во время беременности до 98% ВИЧ-позитивных женщин во всем мире имеют возможность родить здорового ребенка [2–5].

Цель исследования: анализ данных о динамике демографических показателей в Нижегородской области среди женщин основной популяции и женщин, инфицированных ВИЧ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе областного центра по профилактике и борьбе со СПИД. Объектами изучения были ВИЧ-позитивные женщины, имеющие беременность (n=2425), из них 2099 завершившие беременность родами за период с 2015 по 2020 гг. Статистическими материалами послужили: государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Нижегородской области» в 2015–2019 гг. – 5 ед.; бюллетень Приволжского окружного центра профилактики и борьбы со СПИД "ВИЧ-инфекция в Приволжском федеральном округе" за 2015–2019 гг. – 5 ед; информационные бюллетени по эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Нижегородской области в 2015–2020 гг. – 6 ед.; медицинские карты амбулаторных больных (№ 025/у) – 2425 ед.; индивидуальные медицинские карты беременных и родильниц (№ 111/у-20) – 2099 ед. Обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2010.

Результаты и их обсуждение. Согласно статистическим данным, Нижегородская область в последние годы характеризуется отрицательным приростом населения (-3,2 на 1000 человек населения в 2015 г.; -8,6 на 1000 человек населения в 2020 году). Ежегодно отмечается уменьшение количества родов в общей популяции (2015 г.– 40094; 2020 г. – 27648). Одной из причин, влияющих на рождаемость в регионе, является сокращение общего количества женщин фертильного возраста (2016 г.– 48,9%; 2020 г. – 42%). На территории Нижегородской области пораженность ВИЧ-инфекцией составляет 594,2 на 100 тыс. населения, или 0,6% от численности населения региона, что также накладывает отпечаток на

демографическую ситуацию. В Нижегородской области, как и по России в целом, ежегодно увеличивается доля женщин, вовлеченных в эпидемию. Так, начиная с 2002 года, этот показатель увеличился в 2 раза (с 18% до 36%), в то же время ежегодно наблюдается тенденция снижения числа беременностей у ВИЧ-позитивных женщин. При этом доля числа ВИЧ-позитивных женщин среди всех беременных за изучаемый период выросла в 1,2 раза: с 14,2 до 16,5 на 1000 беременных ($p<0,05$). В возрастной структуре женщин с ВИЧ- инфекцией ($n=7322$) преобладают женщины молодого репродуктивного возраста (20–39 лет) – 60,3%. При этом уменьшается число ВИЧ-позитивных женщин, планирующих беременность и желающих её сохранить. За период 2015–2020 гг. число ВИЧ-позитивных женщин, прервавших беременность, увеличилось на 6,6% ($p<0,05$), в том числе в 2020 году прервана беременность у каждой 5-ой беременной, что составляет 20,2% случаев ($n=84$). При этом имеется проблема статистического учета случаев беременностей у женщин, в том числе ВИЧ-инфицированных. Это связано с проживанием большинства женщин репродуктивного возраста в крупных городах, где имеется большое количество частных медицинских центров, не предоставляющих данные в государственные органы статистики. За период 2015–2020 гг. уменьшилось число родов и, соответственно, количество детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции с 405 до 334 ($p<0,05$). При этом наблюдается рост охвата трехэтапной химиопрофилактикой с 84,6% до 96%, что привело к снижению числа случаев перинатального инфицирования ВИЧ в 3,5 раз (2015 г. – 3,2%; 2020 г. – 0,9%). Несмотря на уменьшение количества родов среди женщин с ВИЧ-статусом, отмечается тенденция к рождению детей женщинами, приверженными к диспансерному наблюдению и лечению. Наличие данного заболевания влияет на репродуктивный выбор женщин, однако, учитывая молодой возраст женщин с ВИЧ, роды возможны в будущем. Поэтому вопросы профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции остаются актуальными.

Заключение. Таким образом, за изучаемый период 2015–2020 гг. в Нижегородской области на фоне увеличения случаев ВИЧ-инфекции среди женщин репродуктивного возраста, уменьшается число беременностей у пациенток с ВИЧ и родов, но возрастает охват полной трёхэтапной антиретровирусной профилактикой с 84,6% до 96%, что существенно снижает риск рождения детей с ВИЧ.

Литература:

1.Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России // Медицинский альянс. 2018. № 1. С. 6–16.

2.ВИЧ-инфекция: профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностики и лечению ВИЧ-инфекции, 2017.

3.Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Шахгильдян В.И., Иванова Л.А., Нарсия Р.С., Дементьева Л.А. Профилактика вертикального пути передачи ВИЧ и проблема перинатальной смертности детей, рожденных женщинами с ВИЧ // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.2020; 10(3): 79–86.

4.Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Буравцова В.В., Деулина М.О. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2019; 9 (4, приложение).

5.Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с.

УДК614.446.33

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПЕРИОД С 2015 ПО 2020 ГОДЫ

Клушкина В.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Власенко Н.В., Корабельникова М.И., Дубоделов Д.В., Кудрявцева Е.Н., Кузин С.Н.

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) в Российской Федерации (РФ), остается высокой, достигнув за последние десять лет минимального значения 30,9 на 100 тысяч населения в 2019 году. По данным формы №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» проведен анализ динамики заболеваемости ХГС в РФ в период с 2015 по 2020 годы. В зависимости от величины отклонения (б) от среднероссийского показателя, выделены уровни заболеваемости ХГС, в соответствии с которыми распределены все субъекты РФ. Очень высокий и высокий уровни заболеваемости ХГС зафиксирован в восемнадцати субъектах РФ. Тенденция к снижению заболеваемости ХГС наблюдается в пятнадцати субъектах РФ, тенденция к увеличению заболеваемости ХГС наблюдается в трех субъектах РФ. Необходимо провести дополнительные исследования с целью выяснения причин сложившейся эпидемиологической ситуации.

ANALYSIS OF THE CHRONIC HEPATITIS C INCIDENCE DYNAMICS IN THE RUSSIAN FEDERATION FROM 2015 TO 2020

Klushkina V.V., Churilova N.S., Panasyuk Y.V., Vlasenko N.V., Korabel'nikova M.I., Dubodelov D.V., Kudryavceva E.N., Kuzin S.N.

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract The incidence of chronic hepatitis C (CHC) remains high in the Russian Federation. The minimum value of CHC incidence for the last ten years has been 30.9 per 100,000. The analysis of the CHC incidence dynamics was carried out according to Form 2 «Information about infectious and parasitic diseases» based on the data from 2015 to 2020. The CHC incidence levels were determined according standard deviation values (б). All Russian Federation administrative subjects are distributed according to the CHC incidence levels. Very high and high levels of CHC incidence were registered in eighteen of the Russian Federation subjects. The decrease of CHC incidence trend was observed in fifteen subjects. The increase of CHC incidence trend was observed in three subjects. It is necessary to conduct additional studies to determine the causes of the current epidemiological situation.

Введение. На протяжении последних десяти лет в Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом С (ОГС) не превышает 2 случая на 100 тысяч населения. В отличие от наблюдаемой благоприятной ситуации по заболеваемости ОГС, заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС), несмотря на тенденцию к снижению (среднегодовой темп снижения заболеваемости (Т) ХГС равен -5,1% в год) остается высокой, достигнув за последние 15 лет минимального значения 30,9 на 100 тысяч населения в 2019 году. Данная ситуация требует углубленного изучения и выявления регионов с наиболее неблагоприятной эпидемиологической ситуацией.

Материалы и методы Проведен анализ динамики заболеваемости хроническим гепатитом С в Российской Федерации в период с 2015 по 2020 годы по данным формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». В зависимости от величины отклонения (б) от среднероссийского показателя, выделено несколько уровней заболеваемости ХГС, в соответствии с которыми в ходе проведенного анализа распределены все субъекты Российской Федерации:

- очень высокий уровень заболеваемости ХГС (превышение среднероссийского показателя более 2б);

- высокий уровень заболеваемости ХГС (среднероссийский показатель до +2б);

- средний уровень заболеваемости ХГС (среднероссийский показатель до +1б);

- средний уровень заболеваемости ХГС (среднероссийский показатель до –1б);

- низкий уровень заболеваемости ХГС (среднероссийский показатель до –2б).

Определение динамики заболеваемости в субъектах РФ с очень высоким и высоким уровнями заболеваемости ХГС проводилось с помощью расчёта величины тенденции. Так как показатели заболеваемости ОГС и ХГС зарегистрированные в 2020 году существенно отличаются от показателей предыдущих лет (зафиксировано снижение заболеваемости ОГС и ХГС на 40% по сравнению с 2019 годом), что может быть связано с пандемией COVID-19 и с недостаточностью регистрации новых случаев вирусных гепатитов, в расчёт величины тенденции заболеваемости ХГС данные 2020 года не включались.

Результаты. Уровень заболеваемости ХГС в Российской Федерации в течение анализируемого периода (за исключением 2020 года) составлял на 100 тысяч населения: 38,0 (2015 год); 36,2 (2016 год), 34,7 (2017 год), 32,7 (2018 год), 30,9 (2019 год).

В анализируемый период очень высокий и высокий уровни заболеваемости ХГС зафиксирован в восемнадцати субъектах Российской Федерации.

Субъекты РФ, в которых регистрировался очень высокий уровень заболеваемости ХГС: г. Москва – 2015, 2020 годы; Костромская область – 2020 год, Санкт-Петербург – весь наблюдаемый период, Новосибирская область – 2015, 2017, 2018, 2019 годы, Камчатский край – 2017, 2018 годы, Сахалинская область – 2015, 2016, 2017 годы.

Субъекты РФ, в которых регистрировался очень высокий уровень заболеваемости ХГС: Липецкая область – 2019 год, г. Москва – 2016, 2017, 2018, 2019 годы, Костромская область – 2018 годы, Ненецкий автономный округ – 2015, 2017, 2018, 2020 годы, Республика Коми – 2019 год, Самарская область – 2015, Ульяновская область – 2015 год, Пермский край – 2015 год, Оренбургская область – 2015 год, Нижегородская область – 2015, 2016 годы, Ханты-Мансийский автономный округ – 2015, 2017, 2018, 2019 годы, Челябинская область – 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 годы, Ямало-Ненецкий автономный округ – 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 годы, Новосибирская область – 2016, 2020 годы, Республика Саха (Якутия) – 2015 год, Камчатский край – 2015, 2016, 2019 годы, Сахалинская область – 2018, 2019, 2020 годы.

Тенденция к снижению заболеваемости ХГБ наблюдается в следующих субъектах РФ с очень высоким и высоким уровнями заболеваемости ХГС: Липецкая область (Т = -14/год), г. Москва (Т = -10,0% в год), Ненецкий автономный (Т = -17,7% в год), Санкт-Петербург (Т = -3,5% в год), Самарская область (Т = -3,2% в год), Ульяновская область (Т = -6,2% в год), Пермский край (Т = -13,9% в год), Оренбургская область (Т = -13,7% в год), Нижегородская область (Т = -17,2% в год), Ханты-Мансийский автономный округ (Т = -1,5% в год), Челябинская область (Т = -7,0% в год), Ямало-Ненецкий автономный округ (Т = -9,3% в год), Новосибирская область (Т = -3,6% в год), Республика Саха (Якутия) (Т = -9,8% в год), Сахалинская область (Т = Т = -15,0% в год).

Тенденция к увеличению заболеваемости ХГС наблюдается в следующих субъектах РФ с очень высоким и высоким уровнями заболеваемости ХГС: Костромская область (Т = +13,6% в год), Республика Коми (Т = +12,9% в год), Камчатский край (Т = +2,1% в год).

Заключение Заболеваемость хроническим гепатитом С в Российской Федерации несмотря на медленное снижение остается высокой, что свидетельствует о большом количестве источников вируса гепатита С в популяции и необходимости неукоснительного соблюдения всех противоэпидемических мероприятий, предусмотренных для профилактики вирусного гепатита С.

Необходимо обратить особое внимание на восемнадцать субъектов РФ с высокой и очень высокой заболеваемостью ХГС, организовав дополнительные прицельные исследования в этих регионах с целью выяснения причин сложившейся эпидемиологической ситуации.

Несмотря на общероссийскую тенденцию к снижению заболеваемости ХГС, в трех субъектах РФ наблюдается рост регистрируемой заболеваемости ХГС, данная ситуация также требует дополнительного изучения.

Зарегистрированная заболеваемость ХГС в 2020 году в большинстве субъектах РФ ниже на 40% зарегистрированной заболеваемости ХГС в 2019 году, что может быть связано с пандемией COVID-19 и ограничением регистрации других заболеваний в том числе и ХГС. В связи с этим, данные 2020 года не могут быть включены в анализ динамики заболеваемости ХГС и требуют дальнейшего наблюдения.

УДК 616.993 (470)

КЛЕЩЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Корнеев М.Г., Марцоха К.С., Кондратьев Е.Н.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. Проанализированы данные по заболеваемости клещевыми инфекциями на территории Приволжского федерального округа в связи с численностью клещей в природных биотопах и их зараженностью соответствующими возбудителями. Выявлена корреляция между заболеваемостью населения и числом контактов людей с клещами, а также долей инфицированных клещей. Показано снижение уровня заболеваемости клещевым энцефалитом и иксодовым боррелиозом с севера на юг, в соответствии со сменой природных зон.

TICK-BORNE DISEASES ON TERRITORY OF VOLGA FEDERAL DISTRICT

Korneev M.G., Martcokha K.S., Kondratyev E.N.
Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia

Abstract. This article provides analysis of correlations between incidence of tick-borne diseases and population of ticks in its natural environment with their infestation of carried pathogens on territory of Volga Federal District. Discovered relations between incidence levels, number of person’s contacts with ticks and percentage those ticks’ infectiousness. Its shows incidence level decrees of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis from south towards north, due to changing of climate zones.

Введение. Клещевые инфекции широко распространены в мире и имеют большое эпидемиологическое значение [1]. На территории Приволжского федерального округа (ПФО) наиболее актуальны клещевой энцефалит (КЭ) [2] и иксодовый боррелиоз (ИБ) [3], реже встречаются гранулоцитарный анаплазмоз (ГАЧ) и моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ).

Материалы и методы. Проведен анализ данных о заболеваемости клещевыми инфекциями, численности клещей и степени их инфицированности возбудителями трансмиссивных болезней на территории ПФО [4, 5]. Случаи заболеваний, произошедшие до начала сезона активности клещей, отнесены к предыдущему календарному году (результаты укусов во время осеннего периода активности). Для вычисления зависимости между показателями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена [6], расчеты выполнены в программе Past 3. При указании заболеваемости в числителе − абсолютное число случаев, в знаменателе – интенсивный показатель (ИП) на 100 тыс. населения. Среднемноголетний уровень заболеваемости (СМУ) приведен за предыдущие 5 лет (2015–2019 гг.).

Результаты и обсуждение. На территории ПФО в 2020 г. зарегистрировано 107 случаев КЭ, интенсивный показатель составил 0,37 случая на 100 тыс. населения. Данный

показатель в 2,7 раза ниже значения предыдущего года (292/0,99) и в 3,3 раза меньше СМУ (1,21). Наибольшее число случаев было в Кировской области (44/3,49; в 2019 г. 111/8,73; СМУ 8,41) и Пермском крае (22/0,85; в 2019 г. 111/3,26; СМУ 5,70), меньше – в Удмуртской Республике (17/1,12; в 2019 г. 57/3,78; СМУ 3,82) и Республике Башкортостан (14/0,35; в 2019 г. 15/0,37; СМУ 0,69). Один случай зарегистрирован на территории Республики Татарстан (не было в 2019 г.). За 2015–2019 гг. случаев КЭ не было выявлено только в Чувашии. Единичные случаи в Пензенской, Саратовской областях и Республике Мордовия, в которых (как и в Чувашии) отсутствуют районы, эндемичные по КЭ [7], являются завозными (из Республики Башкортостан, Кировской и Псковской областей).

В 2020 г. на территории ПФО выявлено 268/0,92 случаев ИБ, что в 4,2 раза меньше, чем в 2019 г. (1136/3,86) и в 3,7 раза меньше СМУ (3,41). Наибольшее количество случаев выявлено в Кировской области (83/6,57; в 2019 г. 250/19,65; СМУ 18,91), в Пермском крае (53/2,04; в 2019 г. 192/7,35; СМУ 9,96), в меньшей степени в Пензенской области (20/1,53; в 2019 г. 151/11,46; СМУ 6,06), Республиках Мордовия (11/1,39; в 2019 г. 31/3,90; СМУ 2,44) и Марий Эл (10/1,47; в 2019 г. 31/2,65; СМУ 2,22). В остальных регионах ИП составил менее 1 на 100 тыс. населения.

По поводу присасывания клещей в учреждения здравоохранения в ПФО за 2020 г. обратилось 96901/296,72 чел., что в 1,4 раза меньше, чем в 2019 г. (122427/416,46) и в 1,2 раза меньше СМУ (342,75). Больше всего случаев зарегистрировано в Кировской области (12692/1005,38; в 2019 г. 16262/1278,33; СМУ 1170,56), Пермском крае (14190/545,92; в 2019 г. 20677/791,98; СМУ 634,73), Удмуртии (9100/606,28; в 2019 г. 16826/1116,23; СМУ 1001,04) и Нижегородской области (12860/401,51; в 2019 г. 22445/698,21; СМУ 396,87). Меньше всего пострадавших от укусов клещей в Саратовской области (1006/41,54; в 2019 г. 955/39,13; СМУ 47,75) и Мордовии (542/68,59; в 2019 г. 1110/139,53; СМУ 95,73).

Клещи, снятые с людей, исследованы на наличие ДНК возбудителей КЭ и ИБ. В целом по ПФО 1,7% клещей оказались инфицированы вирусом КЭ. Наибольший процент зараженных клещей наблюдался в Удмуртии (2,8%) и Марий Эл (2%), а также в Пермском крае (1,7%). Кроме того, инфицированные вирусом КЭ клещи выявлены на территории Башкортостана (1,1%), Мордовии (0,3% – 1 случай), Чувашии (0,1% – 2 случая), Оренбургской области (0,3%). При исследовании клещей, собранных в природных биотопах, выявлено 0,5% инфицированных КЭ (в целом для ПФО, учитывая и не эндемичные регионы). Наибольший уровень зараженности наблюдался в Удмуртии (4,6%). Кроме того, зараженные клещи выявлены в Башкортостане (0,2%), Марий Эл (0,2%) и Оренбургской области (0,7%). В Самарской области выявлено 2 экземпляра клещей, зараженных вирусом КЭ, снятых с животных (1%).

При исследовании клещей, снятых с людей, ДНК боррелий обнаружена в 23,6% клещей. Наибольший процент зараженных боррелиями клещей выявлен в Пермском крае (41,2%), Удмуртии (38,3%), Марий Эл (24,6%) и Башкортостане (19,4%), а также в Пензенской области (19,6%). Наименьшая доля инфицированных боррелиями клещей наблюдалась в Саратовской (2,1%) и Нижегородской (1,4%) областях; в Оренбургской области при исследовании снятых с людей клещей ДНК боррелий не обнаружена (по Республике Татарстан, Кировской, Самарской и Ульяновской областям данные отсутствуют). При исследовании клещей, собранных в природных биотопах, в целом по ПФО уровень инфицированности составил 14,3%. Наибольший процент инфицированных проб выявлен в Пензенской (52,9%), Кировской (47,4) областях, Чувашской (40%) и Удмуртской (38,3%) Республиках, а также в Нижегородской области (20,6%) и Республике Башкортостан (17,5%). В Самарской области ДНК боррелий обнаружены в одном экземпляре, снятом со скота (0,5%). Следует учитывать, что клещи, отловленные в природных биотопах, при исследовании объединяются в пулы, поэтому предоставляемые данные по их инфицированности менее точны и могут быть завышены по сравнению с данными по инфицированности клещей, снятых с людей, которые исследуются

индивидуально. В 2020 г. зараженные боррелиями клещи не выявлены в Нижегородской области и Пермском крае (в 2019 г. 1,7% и 21,7% соответственно).

Заболеваемость населения клещевыми инфекциями зависит от нескольких факторов. Между уровнем заболеваемости и количеством укусов клещами, а также уровнем заболеваемости и степенью инфицированности клещей существует заметная корреляция:

Заболеваемость КЭ (ИП) × Укусы клещами (ИП) $r = 0,74$; $p < 0,01$;
Заболеваемость КЭ (ИП) × Зараженность клещей из природы, % $r = 0,56$; $p < 0,01$;
Заболеваемость КЭ (ИП) × Зараженность клещей от людей, % $r = 0,56$; $p < 0,01$;
Заболеваемость ИБ (ИП) × Укусы клещами (ИП) $r = 0,58$; $p < 0,01$;
Заболеваемость ИБ (ИП) × Зараженность клещей из природы, % $r = 0,65$; $p < 0,01$;
Заболеваемость ИБ (ИП) × Зараженность клещей от людей, % $r = 0,70$; $p < 0,01$.

При сравнении интенсивных показателей по заболеваемости КЭ и ИБ непосредственно с численностью клещей в природных биотопах (кол-во экз. на флаго-километр) значимой корреляции не выявлено.

Случаев заболеваний анаплазмозом и эрлихиозом на территории ПФО после 2016 года не зарегистрировано. В предыдущие годы случаи ГАЧ отмечались Пермском крае, Кировской и Ульяновской областях, МЭЧ – в Пермском крае и Кировской области. При исследовании клещей на территории ПФО выявляются ДНК эрлихий и анаплазм: с 2015 г. по 2020 г. данных о случаях обнаружения не поступало только из Саратовской и Самарской областей. В 2020 г. возбудители ГАЧ выявлены в Мордовии, Удмуртии, Чувашии, Пермском крае, Нижегородской, Пензенской и Ульяновской областях; возбудитель МЭЧ обнаружен в Мордовии, Удмуртии, Пермском крае, Кировской и Нижегородской областях. Кроме того, при исследовании клещей в Республиках Мордовия, Татарстан и Саратовской области обнаружен антиген возбудителя туляремии.

Заключение. Среди болезней, передаваемых клещами, на территории ПФО по числу случаев лидирует ИБ. Заболеваемость клещевыми инфекциями снижается с севера на юг, в соответствии со сменой природных зон. Уровень заболеваемости людей зависит от числа контактов населения с клещами и степени инфицированности клещей, т.е. циркуляции возбудителей соответствующих болезней в биоценозах.

Литература:

1.Злобин В.И. Клещевые трансмиссивные инфекции / В.И. Злобин, Н.В. Рудаков, И.В. Малов. Новосибирск: Наука, 2015. 224 с.

2. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. / А.Я. Никитин, Е.И. Андаев, Е.В. Яцменко, Ю.Н. Трушина, М.И. Толмачева, Е.В. Веригина, А.О. Туранов, С.В. Балахонов // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 1. С. 33–42. doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-33-42

3. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2019 г. в сравнении с периодом 2002–2018 гг. / С.А. Рудакова, Н.А. Пеньевская, А.И. Блох, Д.А. Савельев, О.Е. Теслова, Н.Е. Канешова, Н.В. Рудаков, Д.В. Транквилевский // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 3. С. 131–138. doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-131-138

4. https://www.microbe.ru/ (дата обращения 15.02.2021).

5. http://epid-atlas.nniiem.ru/a02_data_math.html (дата обращения 15.02.2021).

6. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов – 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1990. 352 с.

7. Письмо Роспотребнадзора от 31.01.2020 № 02/1305-2020-32 «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2019 г.».

УДК614.446.33

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ МАРКЕРОВ ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ КРУПНОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Кудрявцева[1] Е.Н., Корабельникова[1] М.И., Родионова[2] З.С., Власенко[1] Н.В., Панасюк[1] Я.В., Чурилова[1] Н.С., Дубоделов[1] Д.В., Клушкина[1] В.В., Кузин[1] С.Н.

[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

[2]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Аннотация. Проведенный за 16-летний период (2004–2019 годы) ретроспективный анализ частоты обнаружения анти-ВГС у пациентов, госпитализированных в плановом порядке в крупный многопрофильный стационар, позволил выявить важную роль этих показателей для оценки эпидемиологической ситуации в регионе исследования. Выявлен высокий уровень инфицированности ВГС пациентов отделений хирургического и терапевтического профиля – средний показатель составил 4,4% и 4,1% соответственно. Динамика частоты обнаружения анти-ВГС характеризовалась для хирургических отделений умеренным (Т=-4,5% в год) снижением и для терапевтических отделений выраженным снижением (Т=-6,3%). Это указывает на позитивную тенденцию эволюции эпидемического процесса гепатита С в Московской области. Данный показатель представляется весьма важным, поскольку, преимущественно, отражает активность парентерального пути передачи ВГС в регионе исследования, связанного с медицинскими лечебно-диагностическими процедурами.

THE FREQUENCY OF HEPATITIS C MARKERS DETECTION IN A LARGE MULTI-SPECIALTY HOSPITAL PATIENTS

Kudryavceva[1] E.N., Korabel'nikova[1] M.I., Rodionova[2] Z.S., Vlasenko[1] N.V., Panasyuk[1] YA.V., Churilova[1] N.S., Dubodelov[1] D.V., Klushkina[1] V.V., Kuzin[1] S.N.

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

[2]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical end Recearch Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Abstract. A 16-year (from 2004 to 2019) retrospective analysis of the anti-HCV detection frequency in patients admitted to a large multi-specialty hospital on a routine basis has been performed. The analysis revealed the important role of these parameters in assessing the epidemiological situation in the studied region. A high level of HCV infection in patients of surgical and therapeutic departments was revealed. The average rate was 4.4% and 4.1%, respectively. The dynamics of the anti-HCV detection rate was characterized by a moderate decrease (T=-4.5% per year) for surgical departments and a significant decrease for therapeutic departments (T=-6.3%). This indicates a positive trend in the hepatitis C epidemic process evolution in the Moscow region. This parameter is very important because it shows the activity of parenteral HCV transmission associated with medical procedures in the studied region.

Введение. В системе эпидемиологического надзора за гепатитом С важную роль играет такой параметр мониторинга как частота обнаружения анти-ВГС у пациентов, госпитализированных в плановом порядке в стационары различного профиля. Этот показатель в совокупности с другими позволяет оценивать интенсивность эпидемического процесса гепатита С в данном субъекте РФ, а многолетняя динамика указывает на направление и интенсивность эволюции эпидемического процесса гепатита С.

Цель исследования: анализ частоты обнаружения анти-ВГС у пациентов различных отделений хирургического и терапевтического профиля крупного стационара.

Материалы и методы. В период с 2004 по 2019 годы на наличие анти-ВГС обследовали всех пациентов, поступающих в плановом порядке на лечение в МОНИКИ им.

М.Ф. Владимирского. Всего обследованы 146944 пациента (в том числе 18110 детей), отделений хирургического, и 120960 (в том числе 14923 ребенка) пациентов отделений терапевтического профиля. Детекцию анти-ВГС осуществляли с помощью иммуноферментных тест систем ЗАО «Вектор Бест» и НПО «Диагностические системы» на анализаторе фирмы «Tecan» Австрия. Для статистической обработки использованы стандартные методы описательной статистики пакета анализа программы MS Excel.

Результаты. Средняя частота обнаружения анти-ВГС в реанимационных отделениях МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского составила 2,4% (ОРИТ дети) и 10,0% (ОРИТ взрослые). Динамика показателей за период наблюдения в этих отделениях характеризовалась умеренным снижением с темпами -1,8% в год и -4,1% в год соответственно.

У детей, госпитализированных в хирургические отделения, средний показатель выявления анти-ВГС составил 2,0%, при этом важно отметить, что в 2004–2007 годы средний показатель был существенно выше – 4,1%, а в 2008–2019 годы – несколько ниже – 1,6%. Динамика частоты обнаружения анти-ВГС в детских хирургических отделениях за весь период наблюдения характеризовалась выраженным снижением с темпом -17,5% в год.

Обращают на себя внимание высокие показатели частоты обнаружения анти-ВГС у пациентов педиатрического отделения, достигавшие в период 2004–2005 и 2006–2007 годы 5,4% и 5,1% соответственно. По нашему мнению, столь высокие показатели являются отражением резкого подъема заболеваемости гепатитом С в России, который имел место в, так называемые, «нулевые» годы. С 2008 года анализируемые показатели стабилизировались на уровне 1,3%–0,4% и общая тенденция динамики за весь период характеризовалась выраженным снижением с темпом -27,4% в год.

Средняя частота определения суммарных анти-ВГС у пациентов хирургических и терапевтических отделений МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для взрослых пациентов за период наблюдения с 2004 по 2019 годы составляла 4,4% и 4,1% соответственно. Следует отметить различия в частоте определения анти-ВГС в различных отделениях как хирургического, так и терапевтического профиля. В начале анализируемого периода (2004 и 2005 годы) наиболее высокая средняя частота обнаружения анти-ВГС отмечена в отделениях ортопедии и травматологии, челюстно-лицевой хирургии, ЛОР и торакальной хирургии – 7,5%, 6,1% ,7,7% и 7,2% соответственно. В последние два года периода наблюдения (2018–2019 годы) наиболее высокие средние показатели зафиксированы в отделениях ЛОР, ЧЛХ и нейрохирургии – 8,5%, 5,8%, и 5,0%. Минимальные значения частоты определения анти-ВГС за весь период наблюдения зафиксированы в отделениях сосудистой хирургии, кардиохирургии и нарушения ритма и урологии – 2,8%, 2,2% и 2,9% соответственно. Важно отметить, что эти показатели многократно выше частоты обнаружения анти-ВГС у доноров крови, составляющую, по данным Головной лаборатории диагностики СПИД и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского 0,58%. Таким образом, можно констатировать, что во всех отделениях хирургического профиля риск профессионального заражения остается значительным, но его наиболее высокий уровень в отделениях ортопедии и травматологии, челюстно-лицевой хирургии, лор отделения и торакальной хирургии. Динамика показателей удельного веса пациентов с анти-ВГС за весь период наблюдения во всех отделениях хирургического профиля, кроме офтальмологического, ортопедии и травматологи, лор отделении и челюстно-лицевой хирургии, где анализируемые показатели оставались стабильными, характеризовалась или выраженным (отделения торакальной и сосудистой хирургии, урологии) или умеренным (отделения нейрохирургии, хирургические отделения № 1 и № 2) снижением.

Распределение и динамика частоты обнаружения анти-ВГС у пациентов терапевтических отделений соответствовала закономерностям, выявленным в хирургических отделениях. Также частота обнаружения анти-ВГС у пациентов была выше в 2004–2005 годы составив в среднем 6,1%. В последующие годы периода наблюдения отмечено выраженное снижение удельного веса пациентов с анти-ВГС. Средний показатель варьировал от 3,4% в 2007 до 3,5% в 2019 годы. Тенденция динамики анализируемых показателей за весь период наблюдения характеризовалась выраженным снижением (Т= -6,32% в год). Наиболее высокие средние

показатели в 2004 году зарегистрированы у пациентов отделений терапии, эндокринологии и радиологии – 10,5%, 7,9% и 7,9% соответственно. Самые низкие значения зарегистрированы в отделениях гастроэнтерологии и неврологии – 5,6%, и 5,9% соответственно. В 2019 году наиболее часто анти-ВГС определяли у пациентов отделений терапии, неврологии и эндокринологии – 6,3%, 5,6% и 5,6% соответственно. Минимальные значения отмечены у пациентов радиологического и гематологического отделений – 2,3% и 2,0% соответственно. Динамика частоты обнаружения анти-ВГС за весь период наблюдения у пациентов терапевтических отделений характеризовалась выраженным снижением с темпом -6,3% в год. Изучаемый показатель в различных терапевтических отделениях снижался, но степень выраженности снижения была неодинаковой. Так, в отделениях радиологии, эндокринологии, терапии отмечено выраженное снижение – Т=-10,2%, Т=-5,3%, Т=-10,8% соответственно. В отделениях гастроэнтерологии, гематологии, неврологии и дерматовенерологии – умеренное снижение Т=-2,7%, Т=-3,5%, Т=-1,2%, Т=-4,7% в год соответственно.

Заключение. Выполненный ретроспективный анализ частоты обнаружения анти-ВГС у пациентов, госпитализированных в плановом порядке в крупный многопрофильный стационар, важный элемент системы эпидемиологического надзора за гепатитом С. Уровень инфицированности пациентов указывает на интенсивность парентеральных путей передачи ВГС в регионе исследования, а динамика показателей – на эволюцию эпидемического процесса. Эти данные в совокупности с другими параметрами мониторинга обеспечивают достоверность информационно-аналитической подсистемы.

УДК 614.484.

АЭРОЗОЛЬНАЯ ДЕЗИНФЕКЦИЯ ВОЗДУХА МАЛЫМИ ДОЗАМИ ДИОКСИДА ХЛОРА

Кузин В.В., Колупаева Н.В., Потапов В.Д.

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Московская область, Оболенск

Аннотация. Исследована эффективность применения метода аэрозольной обработки воздуха малыми дозами дезинфицирующего средства на основе диоксида хлора и проведено сравнение с УФ-обработкой для оценки возможных сфер применения каждой технологии.

Ключевые слова: аэрозоли, дезинфекция, УФ-излучение, диоксид хлора.

AEROSOL DISINFECTION OF AIR WITH SMALL DOSES OF CHLORINE DIOXIDE

Kuzin V.V., Kolupaeva N.B., Potapov V.D.

Federal Budget Institution of Science "State Research Center for Applied Biotechnology and Microbiology" of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow region, Obolensk, Russia

Abstract. The effectiveness of the method of aerosol treatment of air with small doses of a disinfectant based on chlorine dioxide was investigated and compared with UV treatment to assess possible application areas of each technology.

Введение. Социально-значимые инфекции, характеризующиеся воздушно-капельным способом передачи, остаются важнейшими составляющими проблемы создание безопасной среды обитания человека [1–8]. По мнению специалистов, повышение эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий остаётся актуальной сложной комплексной задачей, которая требует научно обоснованного подхода на современном медицинском и технологическом уровне [4–6].

Материалы и методы. Для сравнения эффективности обеззараживания воздуха с применением аэрозольной дезинфекции и УФ-обработки в исследовании использовали в

первом случае установку для ароматизации воздуха HVAC-1000, ООО «Третье чувство», Россия, во втором облучатель бактерицидный ОБНП 2(2×30-01), ООО НПП «Генерис», Россия. В качестве помещения использовалась рабочая комната офисного типа объемом 36м^3, в которой ежедневно в течение 8 часов пребывают люди. В процессе обработки концентрация диоксида хлора в воздухе составляла 0,1 мг/м^3 (что соответствует ПДК), при экспозиции 60 минут, обработка ультрафиолетом проводилась в течение 30 минут при штатном режиме работы бактерицидного облучателя в соответствии с СП 1.3.2322-08 и СП 1.3.3118-13 и руководством «Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха в помещениях» Р 3.5.1904-04. 2004.

Пробы воздуха отбирали до и после обработки с контролем общего микробного числа (ОМЧ), количества стафилококков и общего количества дрожжей и грибов, при помощи аспиратора «ПУ–1Б» «Химко», Россия. Чашки Петри, извлеченные из пробоотборника, помещали в термостат и инкубировали в течение 24–48 часов при температуре 37°С на питательных средах, соответствующих культуральным свойствам предполагаемых тест-организмов: стафилококк-агар, агар Сабуро, ГРМ. Эффективность обеззараживания рассчитывали по формуле: [(1 - Nд/Nк) × 100] %, где Nд – КОЕ на чашке Петри после обработки ДС; Nк – КОЕ на чашке Петри в контроле.

Результаты и обсуждение. Результаты эксперимента показали, что при обработке воздуха аэрозолем диоксида хлора в концентрациях равных ПДК эффективность обеззараживания воздуха составила не менее 90%, а при УФ-обработке в пределах 40–50%, что характеризует первую как более эффективную меру борьбы с распространением инфекции.

Заключение. Обработка воздушного пространства помещений низкими дозами (в пределах ПДК) диоксида хлора является более эффективной мерой профилактики инфекций, распространяющихся воздушно-капельным путем, чем классическая УФ-обработка.

Литература:

1. Покровский, В.И. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, А.А. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, А.В. Тутельян, И.В. Фельдблюм, В.В. Шкарин. // Н. Новгород: «Ремедиум Приволжье», 2012. – С. 7.
2. World Health Organization EXECUTIVE COMMITTEE, One-hundred-and-thirty-fourth session EB134/12, Report of the Secretariat: “Global strategy and goals for the prevention, treatment and control of tuberculosis beyond 2015” [Электронный ресурс] Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-ru.pdf
3. World Health Organization Implementation of WHO's «Stop TB» Strategy Handbook for National TB Control Programs / [Электронный ресурс] Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85531/1/9789241546676_rus.pdf
4. РЕЗОЛЮЦИЯ Конгресса с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2016)» Москва 10–11 ноября 2016 г. // [Электронный ресурс] Режим доступа: http://niid.ru/press/release/145645/
5. РЕЗОЛЮЦИЯ Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2015)», Москва, 23–25 ноября 2015 г. // Журнал «Главная медицинская сестра». 2016. № 3.
6. Федорова, Л.С. Рабочая группа высокого уровня по туберкулезу в Российской Федерации под редакцией д. м. н. Л.С. Федоровой. Руководство «Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях» // М.-Тверь, 2013. – С. 5.
7. Боровик, Р.В. Основы биологической безопасности: принципы и практика. Учебно-методическое пособие. / Р.В. Боровик, Г.А. Дмитриев, Л.В. Коломбет, Д.Д. Победимская, Ю.В. Ремнёв, Е.А. Тюрин, Н.А. Федоров // МДВ., 2008. – 330 с.
8. Клюжев, В.М. Внутрибольничные инфекции и роль медицинского персонала в их профилактике / В.М. Клюжев, В.Г. Акимкин // Мед. помощь. 1997. № 4. С. 27–31.

УДК 614.2/44+616.98

РЕАЛИЗАЦИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТРАТЕГИИ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2020 ГОДУ

Кузоватова Е.Е., Альтова Е.Е., Зайцева Н.Н.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. На основании данных форм государственного статистического наблюдения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» и «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» проведен анализ результатов выполнения плана мероприятий по реализации государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции (Стратегия) в Приволжском федеральном округе (ПФО) в 2020 г. Во всех субъектах ПФО отмечено снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, обусловленное рядом факторов, в т.ч. снижением охвата населения обследованием на ВИЧ. Диспансерное наблюдение за ВИЧ-позитивными лицами в субъектах ПФО в 2020 г. осуществлялось в соответствии с планом первоочередных мероприятий по реализации Стратегии, охват наблюдением составил 92,3%. Охват и удержание пациентов на антиретровирусной терапии (АРТ) в 2020 г. по сравнению с 2019 г. увеличились, на лечении в 2020 г. находились 78,2% состоявших под наблюдением. АРТ получали пациенты, имевшие не только неотложные, но и стандартные показания к назначению терапии. Целевой уровень охвата АРТ лиц, зараженных ВИЧ, был достигнут во всех, за исключением двух, субъектах ПФО. В 2020 г. в целом по округу были выполнены целевые показатели по всем трем этапам химиопрофилактики (ХП) передачи ВИЧ от матери ребенку, достигнуто увеличение охвата по сравнению с показателями 2019 г. Таким образом, по большинству направлений целевые показатели Стратегии в округе в 2020 г. были достигнуты.

ACCOMPLISHMENT OF THE STATE HIV SPREAD COUNTERACTION STRATEGY IN VOLGA FEDERAL DISTRICT IN 2020

Kuzovatova E., Al’tova E., Zaytseva N.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Data of the state federal statistical monitoring forms are analyzed aimed at evaluating the accomplishment of targeted indicators of the State HIV spread counteraction strategy in Volga Federal District (VFD) in 2020. HIV incidence rate is decreased in every territorial entity not least because of the drop in HIV testing volume. Follow up of HIV positive patients in VFD was managed with accordance to the roadmap of the Strategy realization. Medical care coverage in 2020 made up to 92.3%. ART coverage and retention in 2020 has increases as compared with that in 2019. Discrict-wide ART coverage in VFD in 2020 arrived at 78.2% of patients under the follow up who are intended not only for urgent but also for standard treatment order. Targeted level of ART coverage is achieved in all but two VFD entities. Targeted indicators related to perinatal HIV transmission chemoprophylaxis are reached in VFD on the whole at all stages of mother-to-child HIV transmission prevention. Coverage rates came up when compared to the year 2019. From there, targeted indicators of the State HIV spread counteraction strategy in VFD in 2020 were reached.

Введение. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции (Стратегия) в Российской Федерации на период до 2020 г. в течение пяти лет определяла основные направления деятельности по достижению цели предупреждения развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России с формулировкой конкретных задач и определением целевых показателей. Для снижения числа новых случаев заражения и смертности от ВИЧ-инфекции среди населения страны необходимо последовательно

осуществлять просветительскую работу, совершенствовать эпидемиологический надзор и контроль за распространением ВИЧ-инфекции и медицинскую помощь инфицированным ВИЧ лицам [1]. Целевые показатели (ЦП) реализации Стратегии вошли в государственные программы развития здравоохранения территорий, планы первоочередных мероприятий по противодействию распространению ВИЧ-инфекции и поэтапному расширению охвата АРТ больных ВИЧ-инфекцией в субъектах, межведомственные программы по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения, также некоторые из них содержатся в государственных статистических отчетных формах. Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД (ПОЦ СПИД) на постоянной основе осуществляет мониторинг эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в субъектах ПФО, проводит анализ государственных статистических форм наблюдения и результатов молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы. В основу анализа положены данные формы государственного статистического наблюдения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» и формы № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» за 2020 г., предоставленные центрами СПИД субъектов ПФО.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным ПОЦ СПИД сведениям в 2020 г. в ПФО выявлено 14436 новых случаев ВИЧ-инфекции, в т. ч. 87 у детей. Среди выявленных ВИЧ-инфицированных доля мужчин составила 59,4%, 66,6% выявленных лиц являлись городскими жителями. Начиная с 2018 г., наблюдается снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в целом по округу и в ряде его территорий. Так, в 2017 г. среднеокружной показатель заболеваемости составил 70,5, в 2018 г. – 68,2, в 2019 г. – 64,1, в 2020 г. – 48,5 на 100 000 населения. В 2020г. снижение показателя заболеваемости было выражено наиболее значимо и затронуло все субъекты округа. Темп прироста числа новых случаев ВИЧ-инфекции в округе имел отрицательное значение -24,5%. Тенденция к снижению числа новых случаев ВИЧ-инфекции, которая отмечается и в целом по РФ, обусловлена многими факторами, в первую очередь, широким внедрением АРТ. Вместе с тем, в 2020 г. на данную ситуацию оказала свое влияние пандемия новой коронавирусной инфекции, что отразилось и на показателях обследования населения на ВИЧ-инфекцию.

Охват населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию является одним из критериев выполнения задач Стратегии. ЦП предусматривали ежегодное увеличение объема обследований, на 2020 г. был запланирован охват тестированием на ВИЧ 29,0% населения, фактически он составил 24,0%. Значительное снижение данного показателя отмечено во всех субъектах ПФО.

Несмотря на снижение темпов роста заболеваемости, пораженность населения округа ВИЧ-инфекцией остается высокой. Обобщенные данные субъектов ПФО свидетельствуют, что в 2020 г. подлежали диспансерному наблюдению (ДН) в округе 206047 человек. Показатель пораженности составил 703,5 на 100 000 населения. Под ДН в отчетном году состояло 190279 человек (92,3%). Доля лиц, зараженных ВИЧ, состоящих под ДН, – один из ЦП Стратегии. В ПФО в отчетном году данный показатель превысил как значение 2019 г. (91,9%), так и ЦП на 2020 г. (90%). Результаты проведенного ФНМЦ СПИД совместно с «Коалицией по готовности к лечению» (ITPCru) при поддержке ЮНЭЙДС и Роспотребнадзора исследования «Изучение распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 среди инфицированных ВИЧ пациентов в России и влияния эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 на оказание медицинской помощи при ВИЧ-инфекции» продемонстрировали негативное влияние пандемии COVID-19 на оказание медицинской помощи ВИЧ-инфицированным лицам в РФ, однако масштабы этой проблемы были не столь велики, как ожидалось. Возможно, своевременное привлечение внимания к проблеме оказания медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ, российскими и международными организациями, позволило избежать серьезных последствий [2].

Важнейший индикатор успешности реализации Стратегии – увеличение доли ВИЧ-позитивных лиц, получающих АРТ. Значение данного ЦП неоднократно корректировалось за период действия Стратегии, обновленный показатель на 2020г. составил 72,0%. В 2020 г. в округе получали АРТ 148883 человека, из них впервые начали терапию 26632 пациента. По сравнению с 2019г. число лиц, получающих АРТ, увеличилось почти в 1,2 раза [3]. Увеличение охвата пациентов терапией сравнительно с 2019г. отмечено во всех субъектах округа. Однако в двух субъектах округа показатели не достигли целевого значения. Особенно существенное отставание зарегистрировано в Пермском крае (охват АРТ 60,4%). Эффективность терапии достигнута у 74,0% пациентов (в соответствии с анализируемыми отчетными формами – достижение вирусной нагрузки ВИЧ менее 500 копий/мл). В 2020 г. прервало АРТ 8848 человек (5,9% от числа получавших), в т.ч. по причине смерти 5 157 (58,3%), что актуализирует проблему формирования лекарственной устойчивости ВИЧ.

В округе активно ведется работа по обеспечению инфицированных беременных и рожденных ими детей ХП перинатальной передачи ВИЧ. В 2020г. завершили беременность родами 3026 женщин, из них 98,2% получали ХП или АРТ, родилось 3025 живых детей с перинатальным контактом по ВИЧ. В 2020г. в целом по округу были выполнены ЦП по всем трем этапам ХП, достигнут рост показателей охвата по сравнению с 2019 г. Однако четыре территории не достигли ЦП по I этапу ХП (они же имели показатели ниже среднеокружных); три территории не исполнили ЦП по II этапу (и не достигли среднеокружного уровня); по охвату новорожденных ЦП исполнили все территории ПФО (четыре субъекта округа имели показатели ниже среднеокружных) (таблица 1).

Таблица 1. Охват ХП беременных ВИЧ-инфицированных беременных женщин и рожденных ими детей в ПФО в 2020 г.

Этап ХП	2019 г.		2020 г.	
	ЦП (%)	Ф (%)	ЦП (%)	Ф (%)
Беременные	93,5	93,8	94,0	94,2
Показатель ниже среднеокружного в 2020 г.	Ульяновская (92,3), Саратовская (92,3), Самарская (91,9) области, Пермский край (91,7)			
В родах	95,0	95,9	95,1	96,0
Показатель ниже среднеокружного в 2020 г.	Саратовская (93,4) область, Пермский край (91,7), Ульяновская область (91,2)			
Новорожденному	98,5	99,6	99,0	99,8
Показатель ниже среднеокружного в 2020 г.	Нижегородская (99,7), Оренбургская (99,7), Самарская (99,7) и Саратовская (99,4) области			

В 2021 г. в РФ утверждена новая государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2030 г., которая должна обеспечить преемственность задач, направленных на прекращение появления новых случаев ВИЧ-инфекции, а также на повышение качества и продолжительности жизни лиц с ВИЧ [4].

Заключение. Организация диспансерного наблюдения за ВИЧ-позитивными лицами в субъектах ПФО в 2020 г. осуществлялась в соответствии с планом первоочередных мероприятий по реализации Стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ. Целевые значения были достигнуты по ряду анализируемых показателей.

Снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, отмеченное во всех субъектах ПФО, обусловлено рядом факторов, в т.ч. снижением охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию.

Охват и удержание пациентов на АРТ в 2020 г. по сравнению с 2019 г. улучшились. АРТ получали пациенты, имевшие не только неотложные, но и стандартные показания к назначению терапии. Целевой уровень охвата АРТ лиц, зараженных ВИЧ, был достигнут во всех, за исключением двух, субъектах ПФО.

Для успешной реализации новой Стратегии необходима последовательная работа по расширению охвата лиц, зараженных ВИЧ, АРТ и повышению ее эффективности; совершенствование эпидемиологического контроля и надзора за распространением ВИЧ-инфекции на основе научно-обоснованных подходов; разработка и внедрение межведомственных программ профилактики.

Литература:

1.Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года: постановление Правительства РФ от 20 октября 2016 г. № 2203-р. URL: http://docs.cntd.ru/document/420380452 (дата обращения: 29.03.2021)

2.Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Бабихина К.А. и др. Изучение распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 среди инфицированных ВИЧ пациентов в России и влияния эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 на оказание медицинской помощи при ВИЧ-инфекции: результаты исследования. М., 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/11/Issledovanie-VICH-SOVID-19.pdf, свободный. (дата обращения: 29.03.2021).

3.Зайцева Н.Н., Альтова Е.Е., Кузоватова Е.Е. ВИЧ-инфекция в Приволжском федеральном округе в 2019 году: информационный бюллетень. Т.78. // ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной, 2020. URL: https://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2019/vich-pfo-2019.pdf (дата обращения 29.03.2021).

4.О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 года: распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2020 г. № 3468-р. URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/ (дата обращения: 29.03.2021).

УДК 616.98:578.828HIV(470.345)

АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, НА СТАДИИ ТЯЖЕЛОГО ИММУНОДЕФИЦИТА В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ В 2018–2019 ГОДАХ

Ласеева М.Г.[1,2], Власова Т.И.[2], Константинова С.В.[1], Ваничкина Е.М.[2]

[1]ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовский республиканский центр профилактики и борьбы со СПИД», Саранск, Россия

[2]ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, Саранск, Россия

Аннотация. ВИЧ-инфекции остается на протяжении последних лет одной из наиболее актуальных проблем мирового и российского здравоохранения [3, 4, 5]. По данным ЮНЭЙДС, общемировое число людей, живущих с ВИЧ, в 2019 году составляло 38,0 [31,6–44,5] млн человек [1].

В Российской Федерации продолжает расти пораженность ВИЧ-инфекцией, на 31 декабря 2019 г. она составила 730,4 на 100 тыс. населения России по данным ФНМЦ ПБ СПИД [2, 10].

В нашей стране ВИЧ-инфекция вышла за пределы традиционных групп риска (люди, употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие секс с мужчинами и бисексуалы, коммерческие секс-работники, а также лица, склонные к частой смене половых партнеров), поэтому риску заражения подвергается любой человек, независимо от социального статуса, материального достатка, возраста, пола, образования [8].

Говоря об эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Республике Мордовия (РМ), следует сказать, что Мордовия относится к регионам с низким уровнем заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции [6]. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2019 году в республике составил 21,4 на 100 тыс., среди жителей РМ – 18,99, в 2018 году – 21,9 на 100 тыс. населения, среди жителей РМ – 18,8.

С ростом числа больных ВИЧ-инфекцией отмечается выявление пациентов на поздних стадиях заболевания, возникают обоснованные организационные сложности с назначением терапии и обеспечением взаимодействия врачей различных специальностей [7, 8, 9].

Таким образом, в Республике Мордовия (РМ) все более актуальной представляется проблема профилактики выявления ВИЧ-инфекции с поздним установлением диагноза. В работе представлен анализ структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией, социально-демографических особенностей заболевания, особенно у пациентов, выявленных на стадии тяжелого иммунодефицита, что необходимо для планирования и организации эффективной профилактической и лечебной работы в нашей республике.

ANALYSIS OF SOCIAL AND DEMOGRAPHIC FEATURES OF HIV-INFECTED PATIENTS DETECTED AT THE STAGE OF SEVERE IMMUNODEFICIENCY IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA IN 2018–2019

Laseeva M.G.[1,2], Vlasova T.I.[2], Konstantinova S.V.[1], Vanichkina E.M.[2]

[1]State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Mordovia "Mordovian Republican Center for the Prevention and Control of AIDS", Saransk, Russia

[2]FGBOU VO "Moscow State University N.P. Ogareva ", Medical Institute, Saransk, Russia

Abstract. Over the past few years, HIV infection has remained one of the most pressing problems in world and Russian healthcare [3, 4, 5]. According to UNAIDS, the global number of people living with HIV in 2019 was 38.0 million [31.6–44.5] million [1].

In the Russian Federation, the incidence of HIV infection continues to grow; as of December 31, 2019, it amounted to 730.4 per 100 thousand of the population of Russia, according to the FNMTS PB AIDS [2, 10].

In our country, HIV infection has gone beyond traditional risk groups (people who inject drugs, men who have sex with men and bisexuals, commercial sex workers, and people prone to frequent sexual partner changes), so everyone is at risk of infection a person, regardless of social status, material wealth, age, sex, education [8].

Speaking about the epidemiological situation of HIV infection in the Republic of Mordovia (RM), it should be said that Mordovia belongs to the regions with a low incidence and prevalence of HIV infection [6]. The incidence rate of HIV infection in 2019 in the republic was 21.4 per 100 thousand, among residents of the RM – 18.99, in 2018 – 21.9 per 100 thousand of the population, among residents of the RM –18.8.

With an increase in the number of patients with HIV infection, the identification of patients in the late stages of the disease is noted and there are reasonable organizational difficulties with the appointment of therapy and ensuring the interaction of doctors of various specialties [7, 8, 9].

Thus, in the Republic of Mordovia (RM), the problem of preventing the detection of HIV infection with late diagnosis is becoming increasingly urgent. The paper presents an analysis of the structure of the incidence of HIV infection, the socio-demographic characteristics of the disease, especially in patients diagnosed at the stage of severe immunodeficiency, which is necessary for planning and organizing effective preventive and curative work in our republic.

Целью нашей работы явился анализ динамики заболеваемости и социальных особенностей ВИЧ-инфекции в Республике Мордовия в 2018–2019 годах, с акцентом на ВИЧ-инфицированных пациентов, выявленных на стадии тяжелого иммунодефицита.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ карт эпидемиологического расследования, амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных пациентов, выявленных в 2018–2019 годах и отчетных форм ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовский республиканский центр профилактики и борьбы со СПИД» за 2018–2019 годы. Применялись аналитический и статистический методы.

Результаты и их обсуждение. ВИЧ-инфекция регистрируется в Республике Мордовия с 1996 года. В настоящее время основными тенденциями развития эпидемиологической

ситуации в республике является преобладание полового пути инфицирования и заболеваемости в возрастной категории от 30 до 50-ти лет, рост инфицирования среди социально-адаптированных групп населения. На сегодняшний день ВИЧ-инфицированные пациенты зарегистрированы во всех районах Республики Мордовия.

В начале развития эпидемии заболеваемость женщин была незначительной, доля мужчин и сейчас преобладает в структуре распространенности ВИЧ-инфекции. На территории РМ это связано с большей трудовой миграцией мужчин и более частым проявлением поведения, рискованного в отношении ВИЧ-инфекции: употребление психоактивных веществ, множественные незащищенные половые контакты, в том числе мужчин, имеющих секс с мужчинами. Не смотря на то, что среди впервые выявленных пациентов доля ВИЧ-инфицированных женщин, по-прежнему, остается ниже, чем мужчин, данная разница не превышает 1,6 раза. Это указывает на проблемы планирования семьи и рождения здоровых детей.

По возрастному составу максимальное количество выявленных случаев ежегодно приходится на лиц от 31 до 50 лет – наиболее активный, трудоспособный контингент (2018 год – 59%, 2019 год – 67%).

На сегодняшний день, в республике ведущим путем передачи ВИЧ, по-прежнему остается половой гетеросексуальный путь, который составил в 2018 году – 72%, в 2019 году – 76%. Доля заражения при инъекционном употреблении психоактивных веществ колеблется от 19,1% до 14,9% в 2019 году. Преобладание гетеросексуального пути передачи ВИЧ в РМ свидетельствует об уязвимости всех групп населения, а не только «групп риска».

Проанализировав гендерную составляющую в реализации распространения ВИЧ инфекции, следует отметить, что роль мужчин при наркотическом пути передачи значительно преобладает, при гетеросексуальном – участие мужчин и женщин равнозначно.

По результатам эпидемиологических расследований впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции на территории РМ сложилась следующая картина: с 2018 года отмечается рост неработающих пациентов (следует учесть, что в группу работающих не вошли граждане, работающие без оформления трудового договора и вахтовым методом за пределами республики), половина вновь выявленных пациентов имели высшее или среднее специальное образование.

Таким образом, на сегодняшний день, взрослые, социально-благополучные, работающие, не употребляющие наркотики, имеющие образование люди являются основной группой риска заражения ВИЧ-инфекцией в Республике Мордовия. То есть, все жители республики должны рассматриваться в качестве целевой группы для проведения превентивных мероприятий в отношении ВИЧ-инфекции. В то же время важно не забывать, что инъекционный путь передачи заболевания по-прежнему отмечается у порядка 14–19% заболевших. Наши результаты, в целом, сопоставимы с результатами, полученными в других регионах (Республика Татарстан, Чувашия, Марий Эл и другие).

Определение позднего установления диагноза ВИЧ инфекции складывается из низкого уровня CD4 лимфоцитов – менее 350 кл/мкл, высокой вирусной нагрузки (ВН) (>100 000 копий/мл) и клинических критериев стадий 4Б, 4В, СПИД, диагностированных во время или вскоре после установления диагноза. Среди пациентов с поздним установлением диагноза ВИЧ-инфекции наиболее сложными для наблюдения и лечения являются пациенты с тяжелым иммунодефицитом, когда уровень CD4-лимфоцитов в крови менее 200 кл/мкл [11, 12, 13, 14, 15]. Последствиями поздней диагностики ВИЧ-инфекции являются негативные, практически необратимые, изменения иммунной системы, рост СПИД-индикаторных оппортунистических заболеваний и, как следствие, смертности от СПИДа, упущенные возможности своевременного назначения АРВТ, сложность подбора АРВТ и, как следствие, уменьшение шансов вирусологической супрессии (высокий уровень ВН ВИЧ в популяции приводит к росту вероятности передачи ВИЧ и повышению заболеваемости, что ведет к увеличению экономических затрат) [17, 18].

Поздняя диагностика ВИЧ варьирует в зависимости от путей передачи и возраста и остается проблемой во всем мире. Процент людей с диагнозом ВИЧ-инфекция, установленным на поздних стадиях, увеличивается с возрастом и является наивысшим в возрастной группе старше 50 лет (66%), среди инфицированных гетеросексуальным путем (как среди мужчин (62%), так и среди женщин (54%) [16].

В Российской Федерации, по данным Н.Н. Ладной, в 2018 году 34,5% впервые выявленных пациентов (уровень CD4лимфоцитов менее 350 кл/мкл), из них порядка 15% имели тяжелый иммунодефицит.

В Республике Мордовия в 2018 году из 176 впервые выявленных пациентов поздняя диагностика ВИЧ-инфекции имела место в 38,1% случаев, а у 14,5% был диагностирован тяжелый иммунодефицит. В 2019 году поздняя диагностика ВИЧ-инфекции зарегистрирована у 20% впервые выявленных пациентов, при этом тяжелый иммунодефицит диагностирован у 17% больных.

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов РМ, впервые выявленных на стадии тяжелого иммунодефицита, преобладали мужчины, в 2018 году – 62,5%, в 2019 году – 57%.

В подавляющем большинстве пациенты, выявленные на стадии тяжелого иммунодефицита, являлись жителями сельской местности (2018 год – 54,2%, 2019 год – 70%). По возрастным критериям преобладал возраст от 31 года до 40 лет (2018 год – 45,8%, 2019 год – 36,7%). Большая часть инфицирования пациентов, выявленных на стадии тяжелого иммунодефицита, происходила половым путем: 2018 год – 70,8%, 2019 год – 80%.

Таким образом, полученные нами сведения актуализируют любую деятельность в направлении профилактики ВИЧ-инфекции, равно как и диктуют подходы к направлению профилактической деятельности на социально-благополучное население.

Выводы.

1. Наблюдается смещение заболеваемости в социально-адаптированные группы и рост значимости полового пути передачи инфекции, что является неблагоприятным предвестником возможной генерализации эпидемии в Республике Мордовия.

2. Большая часть инфицированных на момент выявления ВИЧ – это мужчины возрастной группы 30–50 лет. При употреблении наркотиков чаще инфицируются мужчины, при реализации полового пути – участие мужчин и женщин равнозначно.

3. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов РМ, впервые выявленных на стадии тяжелого иммунодефицита практически 2/3 составляют мужчины, проживающие в сельской местности, инфицированные при половых гетеросексуальных контактах. Это свидетельствует о снижении доступности к медицинским услугам данной группы населения и диктует необходимость оптимизации профилактической работы в области ВИЧ-инфекции в Республике Мордовия с акцентом на сельское мужское население.

Литература:

1. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС – Глобальная статистика по ВИЧ https:www.unaids.org/ru/resources/factsheet?utm_source=UNAIDS+Newsletter&utm_campaign=476822a0ef-20210205_ru&utm_medium=email&utm_term=0_e7a6256e25-476822a0ef-114207217 ЮНЕЙДС. Глобальная статистика ВИЧ. Информационный бюллетень. Всемирный день борьбы со СПИДом. 2019. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf [UNAIDS. Global HIV statistics. Newsletter. World AIDS day 2019]. (In Russ.). https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_ FactSheet_ru.pdf

2. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция в Российской федерации в 2019 г. // Международная научно-практическая конференция Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка. Материалы конференции. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С. 3–9.

3. Дацко С.И., Радзиховская М.В. Анализ информированности населения Челябинской области по вопросам ВИЧ-инфекции // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 2, № 4 (19). С. 21–24.

4. Спирина М.А., Ласеева М.Г., Лыскова Ю.А. «Патогенетические аспекты нейрокогнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзорная статья) // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 2, № 4 (19). С. 56–61.
5. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года, утвержденная Распоряжением Правительства Российской Федерации 21 декабря 2020 г. № 3468-р.
6. Ласеева М.Г., Ваничкина Е.М., Чернова Н.Н., Китаева Л.И. Анализ динамики заболеваемости и социальных особенностей ВИЧ-инфекции в Республике Мордовия в 2014–2019 годах // Международная научно-практическая конференция Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка Материалы конференции СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С. 22–27.
7. Викторова И.Б., Зимина В.Н., Дягтерева С.Ю., Кравченко А.В. Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях легких у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы) // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 2, С. 12–18.
8. Ладная Н.Н. и др. Развитие Эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – СПб: ООО «Человек и его здоровье», 2016. С. 4–9.
9. Покровский В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России // Терапевтический архив, 2016. Т. 11, № 88. С. 38–41.
10. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России // Медицинский альянс. 2019; 8(4): 6–17.
11. Stöhr et al. // HIV Med 2007;8:135–141.
12. Sabin et al. // AIDS 2004;18:2145–51.
13. ART-LINC and ART-CC groups // Lancet 2006;367:817–24.
14. Delpierre et al. // Int J STD AIDS 2007;18:312–317.
15. Manzardo et al. // J. Acquir Immune Defic Syndr 2007;46(Suppl. 1):S9–18.
16. ECDC/ВОЗ (2019). Данные эпиднадзора за ВИЧ/СПИДом в Европе за 2018–2019 гг.
17. Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В. В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 848 с.: ил. – ISBN 978- 5-9704-4374-3.
18. https://hightech.fm/2020/03/19/hiv-2020
19. Аглиуллина С.А., Хасанова Г.Р., Нагимова Ф.И. ВИЧ-инфекция у женщин в Республике Татарстан (анализ заболеваемости) // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: взгляд в будущее. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ». – Казань: Медицинский издательский дом «Практика», 2019. – С. 85–95.

УДК: 615.281.8

ПОДБОР ТЕСТ-ШТАММОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ И АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ САПА И МЕЛИОИДОЗА

Лучинин Д.Н.
ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Волгоград, Россия

Аннотация. Целью работы являлся подбор тест-штаммов для изучения бактерицидной активности дезинфекционных средств в отношении патогенных буркхольдерий. Были изучены 10 штаммов возбудителя мелиоидоза, 4 штамма возбудителя сапа, а также 5 штаммов *B. thailandensis*. Устойчивость микроорганизмов к эталонным дезинфицирующим средствам определяли методом батистовых тест-объектов согласно Руководству Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности». Представленные исследования позволяют рекомендовать штаммы *B. pseudomallei* 97 и *B. thailandensis* 264 в качестве тест-микроорганизмов для оценки эффективности и безопасности дезинфекционных средств в отношении возбудителей мелиоидоза и сапа.

SELECTION OF TEST STRAINS FOR ASSESSMENT OF BACTERICIDAL ACTIVITY OF DISINFECTIVE AND ANTISEPTIC AGENTS AGAINST *B. MALLEI* AND *B. PSEUDOMALLEI*

Luchinin D.N.
Federal Government Health Institution "Volgograd Plague Control Research Institute" of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd Region, Russia

Abstract. The purpose of the work was the selection of test strains to study the bactericidal activity of disinfectants against pathogenic burkholderia. 10 strains of the causative agent of melioidosis, 4 strains of the causative agent of glanders, as well as 5 strains of B. thailandensis were studied. The resistance of microorganisms to reference disinfectants was determined by the method of cambric test objects in accordance with Guideline R 4.2.2643-10 "Methods of laboratory research and testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety". The presented studies allow us to recommend strains *B. pseudomallei* 97 and *B. thailandensis* 264 as test microorganisms to assess the efficacy and safety of disinfectants against the causative agents of melioidosis and glanders.

Введение. *Burkholderia mallei* и *Burkholderia pseudomallei* – возбудители опасных инфекционных патологий, сапа и мелиоидоза. *B. mallei* распространён в странах Северной Африки, Южной Америки и Ближнего Востока [3, 5, 7]. *B. pseudomallei* эндемичен для Австралии и стран Юго-Восточной Азии [4, 8].

За историю современной России случаев заболевания данными инфекциями на ее территории зарегистрировано не было. Однако, учитывая значительно возросшие торгово-экономические связи со странами, эндемичными по сапу и мелиоидозу, сохраняется реальная возможность завоза возбудителей на территорию нашей страны [1]. Более того, *B. mallei* и *B. pseudomallei* общепризнаны как потенциальные агенты биологического оружия [6, 9].

Вышесказанное показывает необходимость развития и совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на обеспечение биологической безопасности населения, неотъемлемой частью которых является дезинфекция [2].

В России ежегодно регистрируются десятки новых дезинфицирующих средств (ДС), но лишь малая их часть проходит испытания эффективности в отношении патогенных биологических агентов (ПБА) I–II групп патогенности. Согласно Руководству Р 4.2.2643-10 при изучении бактерицидной активности дезинфицирующих средств и их субстанций используются следующие штаммы микроорганизмов: *Escherichia coli* 1257, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella typhimurium* и *Staphylococcus aureus* 906 штамм. При этом тест-микроорганизмы для оценки активности ДС в отношении возбудителей сапа и мелиодоза данным нормативно-правовым документом не предусмотрены.

Таким образом, целью работы был подбор тест-штаммов для изучения бактерицидной активности дезсредств и их субстанций в отношении патогенных буркхольдерий.

Материалы и методы. В исследовании были изучены 10 штаммов возбудителя мелиоидоза, 4 штамма возбудителя сапа, а также 5 штаммов *B. thailandensis*. Все штаммы обладали типичными для соответствующих видов биохимическими, морфологическими, тинкториальными, культуральными и ферментативными свойствами.

Устойчивость микроорганизмов к эталонным дезинфицирующим средствам определяли методом батистовых тест-объектов согласно Руководству Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности». Для инактивации действующего вещества применяли универсальный нейтрализатор, содержащий в своем составе 3% Твин-80, 2% сапонина, 0,1% гистидина, 0,1% цистеина, 0,5% тиосульфата натрия.

Все работы с микроорганизмами проводилась в соответствии с СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)».

Результаты и обсуждение. Все исследованные штаммы микроорганизмов проявили достаточную устойчивость к действию хлорамина Б, алкилдиметилбензинаммония хлорида и глутарового альдегида. При этом, наиболее устойчивыми ко всем трем дезинфектантам оказались *B. pseudomallei* 97 и *B. thailandensis* 264. Однако, ни один из исследуемых микроорганизмов не проявил необходимой степени резистентности к воздействию пероксида водорода. Так, только три штамма из восемнадцати сохраняли жизнеспособность в 0,4% растворе перекиси водорода в течение 5 минут. При дальнейшем повышении концентрации кислородактивного дезинфектанта гибель патогенов наступала практически моментально.

Заключение. Исходя из полученных данных, в качестве тест-микроорганизмов для оценки эффективности и безопасности дезинфекционных средств в отношении возбудителей мелиоидоза и сапа можно рекомендовать штаммы *B. pseudomallei* 97 и *B. thailandensis* 264. Учитывая тот факт, что возбудитель мелиоидоза относится к микроорганизмам II группы патогенности (опасности) и требует особых условий проведения экспериментов, то отработку методик целесообразно проводить с использованием *B. thailandensis.*

Литература:

1. Мелиоидоз и сап / А.В. Топоркова [и др.] Волгоград: издательство «Волга-Пресс», 2016. 399 с.
2. Соколова Н.Ф. Значение дезинфекции в комплексе профилактических и противоэпидемических мероприятий // Дезинфекционное дело. 2015. № 1. С. 28–30.
3. Al-Ani F.K, Roberson J. Glanders in horses: A review of the literature // Veterinarski Arhiv. 2007. № 77. P. 203–218.
4. Cheng, A.C., Currie, B.J. Melioidosis: Epidemiology, pathophysiology, and management // Clinical Microbiology Reviews. 2005. № 18. P. 383–416.
5. Elschner M.C., Klaus C.U., et al. Burkholderia mallei infection in a horse imported from Brazil // Equine Veterinary Education. 2009. № 21. P. 147–150.
6. Geissler E., Moon J.E.v.C. Biological and Toxin Weapons: Research, Development and Use from the Middle Ages to 1945. Oxford: Oxford University Press, 1999. 277 p.
7. Hornstra H., Pearson T., et al. Molecular epidemiology of glanders, Pakistan // Emerging Infectious Diseases. 2009. № 15. P. 2036–2039.
8. Limmathurotsakul D., Golding N., et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis // Nature Microbiology. 2016. №1. P. 15008.
9. Pal. M., Tsegaye M., et al. An Overview on Biological Weapons and Bioterrorism // American Journal of Biomedical Research. 2017. № 5. P. 24–34.

УДК 616.34-002-022.7-036.2-084(477-21Донецк)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ В г. ДОНЕЦКЕ – ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Лыгина[1] Ю.А., Андреев[2] Р.Н., Мельник[1] В.А., Демкович[1] О.О., Омесь[2] О.В.

[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

[2]Донецкий городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, Донецкая Народная Республика

Аннотация. Заболеваемость сальмонеллезной инфекцией имеет высокую эпидемическую и экономическую значимость в разных странах мира. Данное заболевание может поражать лиц всех возрастов, однако наиболее подверженными заболеванию являются подростки и взрослые трудоспособного возраста. Факторы риска активизации эпидемического процесса сальмонеллеза включают в себя нарушение санитарно-гигиенических норм на производстве пищевых продуктов и неблагоприятную санитарно-эпизоотическую ситуацию среди сельскохозяйственных животных. В настоящее время Донецкий регион находится в

условиях затяжного вооруженного конфликта, что также оказывает влияние на санитарно-эпидемическую ситуацию в отношении сальмонеллеза. Нами был исследован эпидемический процесс сальмонеллезной инфекции на территории г. Донецка, установлены основные тенденции его развития. Проведенное исследование позволило нам определить актуальные профилактические и противоэпидемические мероприятия по борьбе с заболеваемостью сальмонеллезом – проведение тщательного и своевременного эпидемиологического надзора, контроль за эпизоотической ситуацией на промышленных птицефабриках, повышение санитарно-гигиенической грамотности населения.

SALMONELLOSIS INCIDENCE IN DONETSK – PREVENTIVE AND ANTIEPIDEMIC MEASURES

Lygina[1] Yu.A., Andreev[2] R.N., Melnik[1] V.A., Demkovich[1] O.O., Omes[2] O.V.
[1]SEO HPO "Donetsk National Medical University named after M. Gorky", Donetsk, Donetsk People's Republic
[2]Donetsk City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Donetsk People's Republic

Abstract. The incidence of salmonella infection is of high epidemic and economic importance in different countries of the world. The disease can affect people of all ages, but adolescents and adults of working age are most susceptible to the disease. Risk factors for the intensification of the epidemic process of salmonellosis include violation of sanitary and hygienic standards in food production and an unfavorable sanitary and epizootic situation among farm animals. Currently, the Donetsk region is in conditions of a protracted armed conflict, which also affects the sanitary and epidemic situation with regard to salmonellosis. We have investigated the epidemic process of Salmonella infection on the territory of Donetsk, established the main trends of its development. The study allowed us to determine the current preventive and anti-epidemic measures to combat the incidence of salmonellosis – conducting thorough and timely epidemiological surveillance, monitoring the epizootic situation at industrial poultry farms, improving the sanitary and hygienic literacy of the population.

Введение. В настоящее время сальмонеллезная инфекция поражает жителей как экономически развитых, так и развивающихся стран. Сальмонеллезы распространены практически повсеместно и занимают одно из основных мест в этиологической структуре острых кишечных инфекций [1]. Число заболевших этой инфекцией в мире, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), достигает 1,3 млрд человек [2]. Отмечено, что распространение данного возбудителя носит эпидемический характер. В Российской Федерации, странах Европы и США в последние годы заболеваемость сальмонеллезом выросла в 3–8 раз. При этом, по мнению специалистов ВОЗ, вследствие большого количества стертых форм инфекции даже при действующей системе регистрации сальмонеллезной инфекции в настоящее время возможно выявить только 5–10% случаев [3].

Эпидемический процесс сальмонеллеза реализуется в основном среди детей и работоспособного населения. Наиболее тяжелое течение отмечается у детей в возрасте до 3 лет [4]. Сальмонеллезная инфекция способна вызывать генерализованные, тяжелые или осложненные формы заболевания и приводить к неблагоприятным исходам, в т.ч. к хронизации и длительному бактерионосительству. Кроме того, сальмонеллез занимает значимое место среди причин возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [5]. Широкому распространению сальмонеллезов способствуют происходящие в настоящее время процессы глобализации, сопровождающиеся интенсивной международной торговлей, миграцией населения, изменениями технологии производства продуктов питания [6].

В последние десятилетия отмечается изменение этиологической структуры возбудителей сальмонеллеза. Если 40–50 лет назад основным этиологическим фактором считались *S. typhimurium*, которые возникали в большинстве случаев в стационарах детских больниц, поражали в основном детей раннего возраста и характеризовались преимущественно бытовым путем передачи и полирезистентностью к антибиотикам, то в настоящее время доминирующим сероваром является *S. enteritidis* [7]. Наибольшую значимость в распространении инфекции приобрел пищевой путь передачи, в возрастной структуре преобладают подростки и взрослые [2, 3].

Основным фактором риска заболевания сальмонеллезом является неблагополучная эпизоотологическая обстановка среди сельскохозяйственных животных (домашняя птица, в т.ч. водоплавающая, крупный и мелкий рогатый скот). Имеются данные о связи эпидемического процесса сальмонеллезной инфекции среди людей с эпизоотическим процессом среди кур промышленных птицефабрик [8]. Наиболее значимыми факторами передачи данного заболевания являются яичный порошок, мясо птицы и другие продукты птицеводства [9].

На современном этапе представляется невозможным ликвидировать сальмонеллезную инфекцию полностью — приходится говорить только о снижении уровня заболеваемости и прерывании механизма передачи возбудителя от основных источников инфекции.

Известно, что различные социально-гуманитарные катастрофы оказывают влияние за уровень заболеваемости сальмонеллезом [10]. Это связано как с нарушением проведения санитарно-ветеринарных и противоэпидемических мероприятий, выявления неблагополучных по сальмонеллезу птицефабрик, предприятий общественного питания и пищевой промышленности, так и со снижением объема проведения лабораторных исследований и выявления случаев сальмонеллеза среди населения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной регистрации заболеваемости сальмонеллезом за период 2018–2020 гг. согласно материалам Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Также были изучены актуальные литературные источники по данному вопросу.

Результаты и обсуждение. В ходе нашего исследования было установлено, что в динамике заболеваемости сальмонеллезом в исследуемый период отмечалась некоторая тенденция к снижению, несмотря на то, что в 2018 г. был зарегистрирован рост заболеваемости на 11,0% (показатель заболеваемости – 18,97 на 100 тыс. населения) в сравнении с предыдущим годом, в 2019 г. – рост на 5,5% (показатель – 20,02 на 100 тыс. населения). Тем не менее, за последний год количество случаев заболевания сальмонеллезом в г. Донецке снизилось в 2,4 раза (показатель – 8,16 на 100 тыс. населения). Показатель был ниже среднереспубликанского на 49,7%.

Эпидемический процесс сальмонеллеза в течение всего периода наблюдения реализовался в основном за счет детского населения – в 2020 г. доля детей до 17 лет в возрастной структуре заболевших составила 58,4%, при этом 6,7% приходилось на детей первого года жизни. Схожее распределение заболевших по возрастам наблюдалось и в предыдущем году: удельный вес детей 0–17 лет среди заболевших составил 50,3% (детей до 1 года – 15,8%). По социально-профессиональной принадлежности 89,8% заболевших детского возраста составляли дети неорганизованной категории.

Ведущими факторами заболевания послужили: яйцо куриное (употребленное в сыром виде – 32,3% и недостаточно термически обработанное – 67,6%) – 44,1%, в том числе приобретенное на рынке – 46,9%, домашнее – 23,5%; молочная продукция – 7,8% (домашнего приготовления и приобретенная на рынке); мясо птицы – 10,4% (в т.ч. приобретенное на рынке – 75,0%); колбасные изделия – 1,3%; кулинарная продукция – 14,3% (домашнего приготовления – 90,9%), в 70,0% приготовленная из курицы; рыбная продукция – 7,8%; заражение при несоблюдении правил личной гигиены – 14,3%.

В видовой этиологической структуре возбудителей сальмонеллеза во все исследуемые годы преобладали сальмонеллы группы «D», в частности *S. enteritidis* (81,8% в 2020 г., 89,4% в 2019 г., 85,7% в 2018 г.) и *S. moscow* (0,53%). При этом, в 2020 г. удельный вес сальмонелл из группы «B» составил 13,0% (*S. typhimurium* – 11,7%, *S. essen* – 1,3%), из группы «C» – 5,2% (*S. ferruch* – 1,3%, *S. muenchen* – 1,3%, *S. braenderup* – 1,3%, *S. bovismorbificans* – 1,3%). В 2019 г. распределение по видовой структуре возбудителей было следующим: группа «B» – 8,5% (*S. typhimurium* – 8,0%, *S. derby* – 0,5%), группа «C» – 1,6% (*S. newport* – 0,53%, *S. manhattan* – 0,53%, *S. colindale* – 0,53%). В 2018 г. удельный вес сальмонелл группы «B» составил 13,0% (*S. typhimurium* – 10,4%, *S. essen* – 2,6%), группы «C» – 1,3% (*S. muenchen* – 1,3%).

При бактериологическом исследовании внешней среды было выделено 3 культуры сальмонеллы в пробах, в том числе 2 – *Salmonella infantis* с окорочка бройлера на оптовом складе частного предпринимателя, 1 – *Salmonella tompson* с печени куриной замороженной, отобранной на складе государственного пищевого предприятия.

В ходе анализа работы санитарно-противоэпидемической службы отмечено, что в 21,6% случаев выявления сальмонеллеза не проводилось обследование домашних очагов сальмонеллеза. Проведение лабораторного контроля выполнялось в 90,3% обследованных очагов.

Заключение. Таким образом, в настоящее время в г. Донецке наблюдается тенденция к снижению уровня заболеваемости сальмонеллезной инфекцией. Однако, эпидемическая ситуация по данному заболеванию продолжает оставаться неблагоприятной, что требует тщательного выполнения профилактических и противоэпидемических мероприятий, эффективного надзора за эпизоотологической обстановкой на птицефабриках, а также за санитарно-гигиеническим состоянием на предприятиях пищевой промышленности и общественного питания.

Литература:

1. Макаров П.В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика сальмонеллеза // Верхневолжский медицинский журнал. 2016. Т. 15. № 2. С. 35–38.
2. Besser J.M. Salmonella epidemiology: A whirlwind of change // Food microbiology. 2018. V. 71. P. 55–59.
3. Ferrari R.G., Rosario D.K., Cunha-Neto A., Mano S.B., Figueiredo E.E., Conte-Junior C.A. Worldwide epidemiology of Salmonella serovars in animal-based foods: a meta-analysis // Applied and environmental microbiology. 2019. V. 85. № 14. P. e00591–19.
4. Авершина А.Н. Особенности течения сальмонеллезной инфекции у детей // Справочник врача общей практики. 2018. № 4. С. 38–45.
5. Torabi Bonab P., Soltan Dallal M.M., Akbarzadeh S. Isolation and specificity of Salmonella enteritidis bacteriophage from hospital sewage sample // Razi Journal of Medical Sciences. 2018. T. 25. № 167. C. 1–9.
6. Шубин Ф.Н., Раков А.В., Кузнецова Н.А., Якубич Т.В., Снеткова И.П. Формирование заболеваемости населения сальмонеллезом, вызванным Salmonella Enteritidis, в районах с неполным обеспечением населения местной продукцией птицеводства // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 1. С. 61–67.
7. Balasubramanian R., Im J., Lee J. S., Jeon H. J., Mogeni O. D., Kim J. H., Marks F. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal Salmonella infections // Human vaccines & immunotherapeutics. 2019. T. 15. № 6. C. 1421–1426.
8. Забужанская И.А., Ан Р.Н. Эпидемиологическая характеристика сальмонеллёзов среди населения, проживающего на территории с крупным птицеводческим и птицеперерабатывающим комплексами // Current issues of modern medicine and healthcare. 2019. P. 53–58.
9. Liljebjelke K.A., Hofacre C.L., White D.G., Ayers S., Lee M.D., Maurer J.J. Diversity of antimicrobial resistance phenotypes in Salmonella isolated from commercial poultry farms // Frontiers in veterinary science. 2017. V. 4. P. 96.
10. Haqqi A., Khurram M., Din M. S. U., Aftab M. N., Ali M., Ahmed H., Afzal M. S. COVID-19 and *Salmonella Typhi* co-epidemics in Pakistan: a real problem // Journal of medical virology. 2021. V. 93. No 1. P. 184–186.

УДК 579.61

ОБЕЗЗАРАЖИВАЮЩИЕ СВОЙСТВА ХОЛОДНОЙ ГЕЛИЕВОЙ ПЛАЗМЫ В ОТНОШЕНИИ МИКРОМИЦЕТОВ

Махрова[1] Т.В., Галка[2]А.Г., Заславская[1] М.И., Лукова[1] О.А., Костров[2] А.В.
[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
[2]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Значительная доля инфекций, вызванных кандидами в структуре заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, определяет актуальность темы. Возрастающая резистентность микромицетов к антифунгальным химиотерапевтическим препаратам и дезинфицирующим средствам, стимулирует поиск альтернативных методов лечения и профилактики микозов. Одним из таких антимикробных факторов является холодная (низкотемпературная) гелиевая плазма атмосферного давления.

В работе исследовалось антифунгальное действие гелиевой плазмы на *Candida spp.* Выраженность фунгицидного эффекта гелиевой плазмы на кандиды зависела от режима обработки и объема обрабатываемых образцов. Приведены данные о чувствительности к холодной гелиевой плазме *Candida albicans* по сравнению с *Candia parapsilosis, Candida glabrata, Candia krusei.*

Ключевые слова: *Candida*, обеззараживающие свойства, холодная гелиевая плазма.

DISINFECTING PROPERTIES OF COLD HELIUM PLASMA AGAINST MICROMYCETES

Makhrova[1] T.V., Galka[2] A.G., Zaslavskaya[1] M.I., Lukova[1] O.A. Kostrov[2] A.V.
[1]FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia
[2]Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. A significant proportion of infections caused by candida in the structure of diseases associated with the provision of medical care, determines the relevance of the topic. The increasing resistance of micromycetes to antifungal chemotherapeutic drugs and disinfectants stimulates the search for alternative methods of treatment and prevention of mycoses. One of these antimicrobial factors is cold (low-temperature) atmospheric pressure helium plasma.

The antifungal effect of helium plasma on *Candida spp.* was studied. The severity of the fungicidal effect of helium plasma on candida depended on the treatment regimen and the volume of processed samples. The data on sensitivity to cold helium plasma of *Candida albicans* are given in comparison with *Candia parapsilosis, Candida glabrata* and *Candia krusei.*

Key words: Candida, disinfecting properties, cold helium plasma.

Введение. Заболевания, вызванные *Candida spp.* вносят существенный вклад в заболеваемость как иммунокомпрометированных пациентов, так и лиц без выраженных дефектов иммунитета [1, 2, 3]. При этом возрастает доля штаммов кандид, резистентных к антимикотикам, что стимулирует поиск альтернативных антифунгальных факторов. Одним из возможных вариантов может быть холодная (низкотемпературная) плазма атмосферного давления – ионизированный газ, охлажденный до температуры 30–40°С [4, 5]. Санирующий эффект данной плазмы широко применяется в медицине [6, 7, 8], но имеющиеся работы описывают, прежде всего, антибактериальную активность плазмы [5, 6, 9], тогда как воздействие на микромицеты исследовано недостаточно. Определение режима и механизмов санирующего действия гелиевой плазмы позволит расширить ее применение в сфере медицинской микологии.

Материалы и методы. В работе использовали клинические изоляты *Candida albicans* 601, *Candida albicans 290, Candia parapsilosis 907, Candida glabrata 294, Candia krusei 583.* Микромицеты выращивали на агаре Сабуро, отмывали и готовили взвесь микробных клеток 10^4–10^8 КОЕ/мл в забуференном физиологическом растворе (ЗФР).

В качестве источника низкотемпературной гелиевой плазмы был использован генератор со следующими характеристиками: тип источника – барьерный разряд, средняя мощность – 20 Вт, рабочая частота – 17 кГц.

В зависимости от цели эксперимента микроорганизмы обрабатывали гелиевой плазмой в различных объемах и концентрациях; время воздействия на объект от 30 сек до 4 мин, расстояние от источника плазмы до поверхности образцов от 2 до 5 см. Подвергали воздействию: а) кандиды после посева на поверхность плотной питательной среды в чашке Петри; б) суспензию кандид в емкости (планктонная форма). В качестве контроля использовали интактные, а также обработанные гелием микромицеты.

В первом варианте эксперимента 10^8 КОЕ/мл в ЗФР в объеме 0,1 мл засевали «сплошным газоном» на плотную питательную среду в чашках Петри, затем воздействовали гелиевой плазмой. После культивирования (48 ч, 28ºС) оценивали наличие и выраженность эффекта воздействия плазмы на тест-культуру путем измерения диаметра зоны задержки роста кандид (диаметра эффективной зоны воздействия плазмы) в миллиметрах. Во втором варианте эксперимента суспензию микробных клеток (10^4 КОЕ/мл) в объеме 0,2 мл (в лунках полистиролового планшета) или в объеме 2 мл (в чашках Петри с диаметром 4 см) обрабатывали плазмой. Затем, отбирали 0,1 мл микробной взвеси из экспериментальных и контрольных образцов и засевали «сплошным газоном». После термостатирования подсчитывали количество выросших колоний на чашке. Рассчитывали кратность снижения количества колоний микромицетов и процент выживших клеток по сравнению с контролем. Все эксперименты проводили в трех повторах. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Excel (MicrosoftInc). Достоверность различий между средними величинами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (уровень значимости $p < 0{,}05$).

Результаты и обсуждение. Для оценки зависимости антифунгального эффекта холодной гелиевой плазмы от режимов ее воздействия, использовали тест-культуру *Candida albicans* штамм 601. Результаты показали наличие санирующего эффекта холодной гелиевой плазмы при действии облучения на кандиды, нанесенных на агар методом «сплошного газона»: после культивирования микромицетов были хорошо видны зоны подавления роста кандид в местах, обработанных плазмой. При этом увеличение времени воздействия холодной гелиевой плазмы на объект приводило к значительному увеличению площади (зоны) задержки роста, так 30 с обработка давала минимальную зону (7мм), 4 мин – максимальную (34 мм).

Была выявлена обратная зависимость выраженности антифунгального эффекта плазмы от расстояния между источником излучения и обрабатываемой поверхностью. Так, увеличение расстояния от источника плазмы с 2 до 5 см приводило к существенному снижению диаметра зоны фунгицидного действия при любом времени экспозиции излучения (от 30 с до 4 мин). Более того, при облучении объекта плазмой на расстоянии 5 см в течение 30 с, 1 мин и 2 мин фунгицидный эффект полностью отсутствовал и только максимальное время экспозиции (4 мин) приводило к проявлению видимой (7 мм) зоны задержки роста кандид ($p<0{,}05$).

Для определения способности активных антифунгальных компонентов плазмы действовать и распространяться в водной среде исследовали фунгицидный эффект излучения при обработке разных объемов (0,2 мл и 2 мл) суспензии *C. albicans* штамм 601 в ЗФР (планктонная форма). При обработке образцов суспензии клеток кандид в объеме 0,2 мл было выявлено, что фунгицидные компоненты холодной гелиевой плазмы были способны проникать и распространяться в жидкой среде. Выраженность антифунгального эффекта зависела от времени экспозиции плазмы на объект. Так, при воздействии гелиевой плазмой

на поверхность микробной суспензии в течение 30 с наблюдалось снижение КОЕ *C. albicans* в суспензии в 2,25±0,6 раза (p>0,05) по сравнению с контролем (суспензия клеток, обработанная потоком гелия), минутная обработка приводила к существенному снижению КОЕ в 3,0±0,8 раза (p<0,05), а 2 и 4-х минутная экспозиция – к полному уничтожению возбудителя (p<0,05).

Десятикратное увеличение объема суспензии кандид до 2 мл показало, что 30-и секундная обработка данного образца приводила к снижению численности живых микроорганизмов в 1,6±0,6 раза (p>0,05), что показывало меньший фунгицидный эффект по сравнению с экспериментами, где использовали объем 0,2 мл. Минутная и двухминутная обработка вызывала снижение численности микромицетов в 1,9±0,4 и 2,1±0,4 соответственно (p<0,05), а полная (100%) гибель кандид в образце была достигнута только после 4-х минутной обработки (p<0,05). Таким образом, было выявлено, что цидный эффект холодной гелиевой плазмы может «гаситься» (уменьшаться) пропорционально объему жидкости, содержащей изолированные клетки кандид.

На следующем этапе было проведено сравнение чувствительности различных видов кандид к воздействию холодной плазмы. В экспериментах использовали режим излучения, вызывающий 50-ти процентную гибель клеток *C.albicans* штамм 601, время обработки 2 мин, расстояние от источника 3 см, концентрация кандид 10^4 КОЕ/мл. Эксперименты показали, что плазма также оказывала выраженный фунгицидный эффект в отношении *C. krusei* 583, *C. parapsilosis* 07 и *C. glabrata* 294 (p<0,05). Так, было подсчитано, что после облучения КОЕ *C. albicans* в среде снижалось в 2,1±0,4 раза, *C. krusei* – в 2,2±0,2 раза, а *C parapsilosis* и *C. glabrata* – в 1,9±0,1 раз. При этом, не было выявлено достоверных различий по чувствительности к гелиевой плазме между *C. albicans* и другими исследуемыми видами микромицетов (p>0,05).

Таким образом, холодная гелиевая плазма обладает достаточно выраженным санирующим действием в отношении грибов рода *Candida* и может рассматриваться как один их перспективных методов асептики и антисептики в различных областях современной медицины.

Заключение. 1. Холодная гелиевая плазма атмосферного давления обладает выраженными обеззараживающими свойствами в отношении грибов рода *Candida.*

2. Антифунгальный эффект гелиевой плазмы зависит от времени воздействия и снижается при увеличении расстояния до объекта.

3. Данный эффект сохраняется при пересечении плазменным потоком границы фаз «воздух-вода», но, в то же время, уменьшается пропорционально увеличению объема жидкости.

4. Обеззараживающие свойства гелиевой плазмы одинаково проявляются в отношении разных видов кандид.

Литература:

1. Hidden killers: Human fungal infections / G.D. Brown, D.W. Denning, N.A. Gow, S.M. Levitz, M.G. Netea, T.C. White // Sci. Transl. Med. – 2012. – V. 4, № 4 (165): 165rv13. doi: 10.1126/ scitranslmed.3004404.

2. Kim J.Y. Human fungal pathogens: Why should we learn? // J Microbiol. – 2016. – V. 54 (3). – P. 145–8. doi: 10.1007/s12275-016-0647-8.

3. Gow N.A.R., Yadav B. Microbe Profile: Candida albicans: a shape-changing, opportunistic pathogenic fungus of humans // Microbiology. – 2017. – V. 163, № 8. – P. 1145–1147. doi: 10.1099/mic.0.000499.

4. Мартусевич, А.К., Краснова, С.Ю., Костров, А.В. Холодная плазма как биорегулятор: биофизические и физиологические аспекты // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – № 3. – С. 41–44.

5. Plasma Medicine: A Field of Applied Redox Biology / T. VON Woedtke, A. Schmidt, S. Bekeschus, K. Wende, K.D. Weltmann // In Vivo. 2019. V. 33, №4. P. 1011–1026. doi:10.21873/invivo.11570

6. Plasma medicine: possible applications in dermatology / J. Heinlin, G. Morfill, M. Landthaler, W. Stolz, G. Isbary, J.L. Zimmermann, T. Shimizu, S. Karrer // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2010. – V. 8. – P. 968–976.
7. Hoffmann C., Berganza C., Zhang J. Cold Atmospheric Plasma: methods of production and application in dentistry and oncology // Medical Gas Research. – 2013. – P. 3-21.
8. Moniruzzaman R., Rehman M.U., Zhao Q.L. Cold atmospheric helium plasma causes synergistic enhancement in cell death with hyperthermia and an additive enhancement with radiation // *Sci Rep*. – 2017. – V. 7. № 1. – P. 11659. doi:10.1038/s41598-017-11877-8
9. Mechanisms of Inactivation by High-Voltage Atmospheric Cold Plasma Differ for Escherichia coli and Staphylococcus aureus / L. Han, S. Patil, D. Boehm, V. Milosavljević, P.J. Cullen, P. Bourke // Appl Environ Microbiol. – 2015. – V. 82, № 2. – P. 450–458. doi:10.1128/AEM.02660-15

УДК 616.921.8-036.2+614.4]-084(1-31)

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И ПРОФИЛАКТИКИ КОКЛЮША В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ

Мельник[1] В.А., Андреев[2] Р.Н., Лыгина[1] Ю.А., Мельник[1] К.В., Зеленский[3] К.Е.
[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика
[2]Донецкий городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, Донецкая Народная Республика
[3]Макеевский городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Макеевка, Донецкая Народная Республика

Аннотация. Коклюш в нынешнее время остается довольно значимым детским инфекционным заболеванием. Введение в медицинскую практику специфической вакцины и проведение иммунизации во всем мире дали свои плоды – заболеваемость коклюшем значительно снизилась, как и частота тяжелых осложнений у детей первых лет жизни. Однако, за последние несколько лет, в связи с ростом популярности антипрививочных идей в мире наблюдается процесс увеличение и отказов от вакцинации и своевременной медицинской помощи, что в конечном итоге привело к снижению охвата прививками детского населения. В связи с этим, повсеместно наблюдается активизация эпидемического процесса, что влечет за собой рост количества случаев заболевания коклюшем, а также резкое увеличение количества очагов в детских дошкольных и школьных образовательных учреждениях. Не подлежит сомнению тот факт, что в современных условиях эпидемический процесс коклюшной инфекции реализуется в подавляющем большинстве случаев за счет отсутствия прививок у населения детского возраста, в среднем их удельный вес в общей структуре заболеваемости доходит до 70–80% случаев. Также необходимо отметить биологические свойства возбудителя коклюша, которые на современном этапе развития человечества претерпели некоторые изменения, по причине введения специфической профилактики данной инфекции. Возбудитель, в процессе так называемой эволюции, подвергся генетической вариабельности, что вполне способно оказывать пагубное воздействие на динамику заболеваемости коклюшем. Указанное обстоятельство свидетельствует о необходимости проведения постоянного мониторинга за возбудителем коклюша. Все же, данная инфекция в современном мире остается крайне значимой, в связи с высокой вероятностью очень тяжелого течения у непривитых детей. Таким образом, охват детского и взрослого населения всего мира специфической иммунизацией против коклюша и своевременное качественное оказание медицинской помощи заболевшим является актуальной задачей современной медицины, как клинической, так и профилактической.

SPECIFIC FEATURES OF EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION AND PREVENTION OF WHOOP IN A LARGE INDUSTRIAL CITY

Melnik[1] V.A., Andreev[2] R.N., Lygina[1] Yu.A., Melnik[1] K.V., Zelensky[3] K.E.
[1]SEO HPO "M. Gorky Donetsk National Medical University", Donetsk, Donetsk People's Republic
[2]Donetsk City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Donetsk People's Republic
[3]Makeevsky City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Makeevka, Donetsk People's Republic

Abstract. Whooping cough at the present time remains a rather significant childhood infectious disease. The introduction of a specific vaccine into medical practice and the conduct of immunization all over the world have borne fruit – the incidence of pertussis has significantly decreased, as has the frequency of severe complications in children in the first years of life. However, over the past few years, due to the growing popularity of anti-vaccination ideas in the world, there has been a process of increasing and refusal of vaccination and timely medical care, which ultimately led to a decrease in vaccination coverage of the child population. In this regard, an intensification of the epidemic process is observed everywhere, which entails an increase in the number of cases of whooping cough, as well as a sharp increase in the number of foci in preschool and school educational institutions. There is no doubt that in modern conditions the epidemic process of pertussis infection is realized in the overwhelming majority of cases due to the lack of vaccinations in the population of childhood, on average, their share in the total morbidity structure reaches 70 - 80% of cases. It is also necessary to note the biological properties of the pertussis pathogen, which at the present stage of human development have undergone some changes, due to the introduction of specific prevention of this infection. The causative agent, in the process of so-called evolution, has undergone genetic variability, which is quite capable of having a detrimental effect on the dynamics of the incidence of whooping cough. This circumstance indicates the need for constant monitoring of the pertussis causative agent. Nevertheless, this infection in the modern world remains extremely significant, due to the high probability of a very severe course in unvaccinated children. Thus, the coverage of the child and adult population of the whole world with specific immunization against whooping cough and timely high-quality medical care for the sick is an urgent task of modern medicine, both clinical and preventive.

Введение. Коклюш – это острая антропонозная воздушно-капельная бактериальная инфекция, возникающая в подавляющем большинстве случаев у детей, имеющая специфические стадии развития. Наиболее частым симптомом при данной инфекции являются приступы спазматического кашля, так называемые репризы, возникающие на фоне относительно удовлетворительного состояния больного. Поэтому именно данная симптоматика является наиболее характерной для течения этого заболевания. Коклюш считается особенно опасной патологией для детей от 0 до 3 лет, в силу еще несформировавшегося окончательно иммунитета [1, 2, 3]. После перенесенного коклюша у человека образуется стойкий длительный иммунитет. Однако, вакцинация не гарантирует полной защиты, но у таких детей заболевание отличается более лёгким и быстрым течением, не провоцируя многочисленные осложнения [1, 4, 5, 6].

Коклюшная инфекция вызывается бактериями Борде-Жангу. Коклюшная палочка имеет «родственницу» – бордетеллу паракоклюша, вызывающую так называемый паракоклюш – заболевание, клиника которого повторяет коклюш, протекающий в легкой форме, но не образующей стойкого иммунитета после перенесенного заболевания. Бактерии коклюша крайне неустойчивы во внешней среде и очень быстро погибают во внешней среде, в связи с воздействием высоких и низких температур, солнечного излучения, засушливой погоды. То есть, открытые ультрафиолетовые лучи способны уничтожить эти бактерии всего

в течении одного часа, а при воздействии холодных температур – палочки коклюша погибают и вовсе за считанные секунды. В связи с вышесказанным, носовые платки, предметы обихода, детские игрушки и прочее не представляют особой эпидемической опасности в виде факторов передачи данной инфекции. Санитарная обработка помещения пребывания больного не имеет необходимости [3, 6].

Чаще заболевают дети дошкольного возраста. Инкубационный период длится от 7 до 14 дней. Заражение происходит воздушно-капельным путём при прямом контакте с заражённым человеком. Больной заразен с 1-го до 25-го дня заболевания. Длительность заразного периода может сократиться при своевременном проведении антибактериальной терапии. Пациент опасен для окружающих людей на протяжении 30 дней с момента проявления первых симптомов болезни. Среди детей старшего возраста, подростков и взрослых коклюш часто не диагностируется из–за его нетипичного течения. Однако, старшие возрастные группы являются важным источником инфицирования для восприимчивых детей грудного возраста [6]. Даже на фоне лечения мучительный кашель продолжается минимум до 10 недель [7]. У детей младше 1 года кашель может быть не частым или вообще отсутствовать, а вместо него происходит остановка дыхания [4]. Согласно статистике, взрослые, болеющие коклюшем, проявляют настолько сильный и интенсивный кашель, что у примерно 4–5% пациентов наблюдаются переломы ребер [3].

Передача инфекции происходит при непосредственном контакте с пациентом, например, при вдыхании частичек слизи, попавших в воздух по время кашля, чихания или же просто беседы. Максимальную опасность в эпидемиологическом отношении представляет пациент в первую неделю спазматического кашля (в этот период возбудитель коклюша выделяют не менее 90% больных). В дальнейшем опасность снижается (на 2-й неделе бордетеллы выделяют около 60% больных, на третьей – 30%, на четвертой – 10%). В целом же, заражение возможно при контакте с больным коклюшем начиная от последних дней инкубационного периода до 5–6-й недели заболевания. При коклюше также встречается бактерионосительство, при котором человек выделяет в окружающую среду опасные бактерии, но сам не ощущает никаких признаков заболевания. Но данное явление при коклюше кратковременно и особого значения для распространения заболевания не имеет. Большую опасность представляют собой легкие и стертые формы коклюша, когда периодично кашляющий ребенок или взрослый остается в коллективе. при прямом контакте с заражённым человеком [8].

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ материалов официальной регистрации заболеваемости коклюшем за отчетный период 2019–2020 гг. согласно предоставленных данных Донецкого городского центра Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (ДГЦ РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Office 2013 и Statistica 6.0. Также были изучены современные источники литературы по данному вопросу.

Результаты и обсуждение. Город Донецк является крупным промышленным центром и заболеваемость коклюшем, на сегодняшний день в нем имеет место быть. В сравнении с аналогичным периодом 2019 года зарегистрирован рост заболеваемости коклюшем среди населения города Донецка на 59,4%, так как 2020 году зарегистрировано – 16 случаев, а в 2019году – всего 10. В возрастной структуре заболевших – 15 детей в возрасте до 17 лет и 1 взрослый. У шести заболевших детей диагнозы подтверждены лабораторно, в том числе двое детей обследованы в вирусологической лаборатории РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР. Также 4 заболевших ребенка и 1 взрослый обследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) в частных лабораториях «Пастер» и «БиоЛайн». Специалистами бактериологической лаборатории ежегодно обследуются на коклюш длительно кашляющие лица. Диагноз впоследствии подтверждается примерно у 10% больных, которым диагноз коклюша был установлен серологически, однако, изначально во время обследования не

выявляется практически ни одного положительного результата при бактериологическом исследовании. Низкий процент обследованных традиционным бактериологическим методом объясняется тем, что диагноз выставлялся заболевшим на 3–4-й неделе от начала заболевания. У 9 заболевших детей диагноз коклюш выставлен клинически. Из 16 заболевших, 5 детей являются привитыми против коклюша. Имеет место факт отсутствия возрастного набора прививок у 10 человек, в том числе у 8 из них – по причине отказа родителей от проведения прививок, у 1 ребенка в связи с медицинским отводом, также еще 1 ребенок не подлежал вакцинации по возрасту. У взрослого данные о прививках отсутствуют. В подавляющем большинстве случаев, диагноз коклюш устанавливается в сроки свыше 10 дней от начала заболевания. Рост заболеваемости коклюшем среди населения города Донецка в 2020 году можно объяснить низким охватом детского населения вакцинацией и ревакцинацией против данной инфекции, к примеру, из-за начала пандемии COVID-19 в отчетном году. Так же причинами недовыполнения плана иммунизации против коклюша является большое количество отказов родителей подлежащих детей от проведения профилактических прививок и перебои в поставке вакцин, в связи с напряженной ситуацией во всем мире.

Заключение. Следовательно, наиболее значимым для поддержания распространения коклюша среди населения является наличие не привитых лиц. Необходимо своевременное повышение охвата населения вакцинацией против коклюша и поддержания коллективного иммунитета среди всех возрастных групп. Очень важными аспектами профилактики коклюшной инфекции остаются гигиеническое обучение и санитарно-просветительская работа с населением.

Литература:

1. Антонова Т.В., Антонов М.М., Барановская В.Б. Инфекционные болезни. М.: СПб: СпецЛит, 2014. С. 498–509.
2. Минина Т.Д. Детские инфекции. Ветрянка, краснуха, свинка, скарлатина, коклюш, корь и другие. М.: ИГ «Весь», 2014. С. 111–128.
3. Егорова Т.В., Кулик М.С., Шангина И.А., Рожкова А.В., Кассихина С.А. Коклюш: старая проблема в современных условиях // Вятский медицинский вестник. 2015. № 2 (46). С. 44–47.
4. Борисевич И.В., Кудашева Э.Ю., Иванов В.Б., Лебединская Е.В. Препараты иммуноглобулинов человека специфические для лечения и профилактики инфекционных заболеваний // Иммунология. 2017. Т. 38. № 6. С. 320–326.
5. Сафина Л.З. Нерешенные вопросы современной вакцинации детей школьного и подросткового возраста // Практическая медицина. 2019. Т. 17. № 5. С. 22–30.
6. Никольская М.В., Курмаева Д.Ю., Солдаткина А.Е., Тимофеев Д.М. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у госпитализированных детей // Вестник Пензенского государственного университета. 2019. № 4 (28). С. 61–64.
7. Костинов М.П., Андреева Н.П., Черданцев А.П. Сравнительный анализ клинической безопасности вакцин, содержащих цельноклеточные и ацеллюлярные коклюшные компоненты // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 2 (25). С. 92–97.
8. Белич Ю.А., Крылова Д.Р., Подлесная О.Н. Заболеваемость коклюшем и состояние поствакцинального иммунитета у детей разного возраста // Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 23. № 6. С. 392–393.

УДК 616.91(470.57)

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА СНИЖЕНИЯ РИСКОВ ЗАРАЖЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Мочалкин[1] П.А, Мочалкин[1] А.П., Степанов[2] Е.Г., Фарвазова[2] Л.А., Попов[3] Н.В.
[1]ГБУЗ «Республиканский центр дезинфекции» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия
[2]Управление Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, Уфа, Россия
[3]ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. В результате ретроспективного пространственно-временного анализа выполнена дифференциация 54 административных районов Республики Башкортостан по уровню заболеваемости, выделены территории очень высокого, высокого, среднего и низкого риска заражения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС. Для территорий с различным риском заражения ГЛПС обоснован спектр профилактических мероприятий, адекватный их потенциальной эпидемической опасности. Обоснована необходимость большей кратности и интенсивности неспецифических профилактических работ на территориях с очень высокой и высокой потенциальной эпидемической опасностью. Также обосновано, что основными контингентами риска являются городские жители. В связи с этим профилактические мероприятия должны выполняться в сроки предшествующие периодам увеличения плотности населения на территориях, характеризующихся высоким риском заражения.

ADVANCED TACTICS FOR RISK MITIGATION OF HFRS INFECTION IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

Mochalkin[1] P.A., Mochalkin[1] A.P., Stepanov[2] E.G., Farvazova[2] L.A., Popov[3] N.V.
[1]State Budgetary Health Institution "Republican Center of Disinfection", Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa City, Russia
[2]Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Bashkortostan, Ufa City, Russia
[3]Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia

Abstract. Retrospective spatial-temporal analysis of the information allowed for differentiation between 54 administrative districts of the Republic of Bashkortostan by the level of incidence; specifying the areas of very high, high, medium, and low risk of infection with HFRS. A specter of prophylactic (preventive) measures adequate to corresponding potential epidemic hazard was substantiated and justified for the territories with different risk of infection with HFRS. Substantiated was also the necessity for more frequent and intensive non-specific prophylactic works in the territories of very high and high potential epidemic hazard. It was demonstrated that the main risk contingents are urban dwellers (city residents). In order to decrease the risks of infection it is required to carry out preventive activities within the time-frames preceding the periods of increased population density in the areas characterized by high risk of infection.

Введение. В Приволжском федеральном округе на территории Республики Башкортостан (РБ) расположен один из активных природных очагов ГЛПС в Российской Федерации, характеризующийся постоянно высоким уровнем эпидемических проявлений [1–4]. Заболеваемость ГЛПС в РБ, ассоциирована с вирусом Puumala, основным резервуаром которого в природных очагах и источником заражения людей является рыжая полевка [5–9].

Материалы и методы. В работе использованы архивные эпизоотологические и эпидемиологические данные Управления Роспотребнадзора по РБ, ГБУЗ «Республиканский центр дезинфекции» Министерства здравоохранения РБ, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РБ» Роспотребнадзора за период 2009–2019 гг. Основным методом исследования был эпидемиологический анализ. Анализ пространственного распределения

заболеваемости ГЛПС проводили, учитывая административное деление РБ. Статистическая обработка данных и полученных результатов проводилась с использованием пакета стандартных приложений Microsoft Office и Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. В 2010–2019 гг. в РБ ГЛПС заболело 15347 человек (в год в среднем 1534,7 случаев заражения ГЛПС). Высокие риски заражения ГЛПС в РБ определяются, во многом, степенью урбанизации энзоотичных по ГЛПС территорий, формированием эпидемически активных природных очагов ГЛПС в зеленых зонах крупных городов. Причем в 2010–2019 гг. наиболее сложная эпидемиологическая обстановка имела место в г. Уфа, где общее число больных ГЛПС составило 5350 человек; т.е. 34,86% от всей заболеваемости на территории РБ. В 2009–2019 гг. в природных очагах ГЛПС РБ отмечена 5- летняя цикличность подъемов заболеваемости – в 2009 г. (3257 случаев – 80,3 на 100 тысяч населения), 2014 году (3318 случаев – 81,5 на 100 тыс. населения), в 2019 г. (1596 случаев на 100 тыс. населения). В 2021 гг. прогнозируется сохранение напряженной эпидемиологической ситуации. Уровень заболеваемости ГЛПС в РБ определяется, в основном, показателями численности и инфицированности рыжей полевки, а также интенсивностью контактов населения с природно-очаговыми комплексами. Основная часть заражений связана, как правило, с кратковременным посещением лесных массивов (47–80%), а также с бытовыми условиями в осенне-зимний период миграции грызунов к жилью (7–14%).

С целью дифференциации энзоотичной по ГЛПС территории РБ по уровню заболеваемости выполнена ретроспективная оценка среднемноголетнего показателя напряженности эпидемиологической ситуации (РПНЭС) для каждого из 54 административных районов РБ за 10 лет, с 2009 г. по 2018 г. Полученные результаты послужили основой для выделения 4 групп районов с очень высоким, высоким, средним и низким уровнем РПНЭС и, соответственно, характеризующихся различной степенью потенциальной эпидемической опасности и рисков заражения. Выполненный анализ показал, что общая площадь территорий с очень высоким риском заражения составляет всего 3,4% от общей площади РБ. Доля площади участков с высоким риском заражения достигает 14,8%. Площадь территорий со средним и низким уровнем заражения составляет 12,8% и 69,0%, соответственно. Также установлено, что в 2009–2018 гг. общее число случаев заражения на участках с очень высоким и высоким риском заражения достигало 12256 случаев или 72% от всех заражений ГЛПС в РБ. Выполненная дифференциация энзоотичной по ГЛПС территории РБ является основой для внедрения в практику противоэпидемических работ риск-ориентированной тактики неспецифической профилактики ГЛПС, в первую очередь, за счет концентрации профилактических мероприятий и увеличения их кратности на участках высокого риска заражения. Существенно, что в результате использования риск-ориентированной тактики неспецифической профилактики ГЛПС в 2010–2019 гг. на территории в г. Уфа было достигнуто снижение заболеваемости ГЛПС, по сравнению с 2000–2009 гг., в 2,2 раза; а по сравнению с 1990–1999 гг. в 3,32 раза. Выполненная оптимизация тактики проведения профилактических мероприятий в очагах ГЛПС г. Уфа в 2010–2019 гг. позволила ликвидировать условия для возникновения групповых заболеваний, уменьшить риск заражения населения ГЛПС в лесопарковой зоне до единичных случаев и значительно снизить среднегодовые показатели заболеваемости ГЛПС. Снижение эпидемической активности природного очага ГЛПС на территории г. Уфы было достигнуто за счет 3-х кратного (весна, лето, осень) проведения дезинфектологических мероприятий (барьерная, поселковая дератизация (дезинфекция) на территориях очень высокого и высокого риска заражения. Профилактические мероприятия были направлены на защиту конкретных контингентов высокого риска заражения и носили превентивный характер; т.е. выполнялись в сроки, предшествующие периодам усиления интенсивности контактов и плотности населения на территориях, характеризующихся высоким риском заражения. Применяемая тактика профилактических работ позволила обеспечить длительное сохранение низкого уровня численности (2,0–3,0% попадания в орудия лова) основного носителя хантавируса Пуумала – рыжей полевки, равно как и других фоновых видов

грызунов, на участках очень высокого и высокого риска заражения. В результате доля заражений ГЛПС в г. Уфа, относительно республиканских показателей, в 2015–2019 гг., по сравнению с 2005–2009 гг., снизилась в среднем с 51,0% до 34,5%, а удельный вес РБ в 2010–2019 гг. в структуре заболеваемости ГЛПС РФ снизился по сравнению с 2000–2009 гг. с 35–40% до 20,0%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о реальной возможности значительного снижения уровня заболеваемости ГЛПС в границах всей территории РБ путем концентрации и увеличения объемов профилактических мероприятий, направленных на оздоровления природных очагов ГЛПС на территории 12 (из 54) административных районов (Туймазинского, Благовещенского, Уфимского, Янаульского, Мелеузовского, Аскинского, Белебеевского, Бирского, Татышлинского, Нуримановского, Мишкинского, Дюртюлинского), характеризующихся в многолетнем аспекте наиболее высокими показателями заболеваемости. Общая площадь 12 административных районов составляет 2597005 га или 18,2% от всей территории РБ. Учитывая синхронный характер заболеваемости ГЛПС среди сельского и городского населения, необходимо планировать одновременное проведение профилактических (противоэпидемических) мероприятий в границах этой группы административных районов. Для снижения уровня заболеваемости ГЛПС необходимо ежегодное проведения комплекса профилактических мероприятий, включающих формирование лесопарковых зон в окрестностях сельских населенных пунктов и городских поселений и барьерную защитную дератизацию жилого фонда в соответствии с действующими нормативными документами. В осенний период, с целью предупреждения миграций грызунов в постройки человека, необходимо обеспечить барьерную дератизацию (создание защитных полос шириной 300–500 м) в окрестностях всех населенных пунктов, прилегающих к лесным массивам, а также на участках, прилегающим к крупным сельскохозяйственным объектам. В ранневесенний период (до появления зеленой растительности) – обеспечить барьерную дератизацию на территории, прилегающей к населенным пунктам, зонам рекреации, промышленным и сельскохозяйственным объектам. В летний период, при выраженном росте численности рыжей полевки, проводить барьерную дератизацию населенных пунктов и зон рекреации, с выраженной концентрацией городского населения. По эпидемиологическим показаниям обеспечить проведение сплошной, экстренной, поселковой дератизации, поселковой и полевой очаговой дезинфекции.

Литература:

1.Актуальные проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, Т.К. Дзагурова, В.Г. Морозов, Р.А. Слонова, Л.И. Иванова, Д.В. Транквилевский, Д. Крюгер // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 1. С. 51–58.

2.Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Е.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, Н.М. Окулова, А.П. Иванов, А.А. Ишмухаметов, О.М. Пиликова, Д.В. Транквилевский, В.А.Бахтина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.2016. Т.15. № 3. С. 23–33. DOI:10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34.

3.Эпидемиологическая активность природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Российской Федерации в 2013–2017 гг. и прогноз на 2018 г. / А.В. Иванова, Н.В. Попов, Н.Д. Пакскина, А.А. Кузнецов, А.Н. Матросов, М.М. Шилов, П.А. Мочалкин, М.Г. Корнеев, В.П. Топорков // Проблемы особо опасных инфекций. 2018. № 1. С. 10–21. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-1-16-21.

4.Транквилевский Д.В., Царенко В.А., Жуков В.И. Современное состояние эпизоотологического мониторинга за природными очагами инфекций в Российской Федерации // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2016. № 2. С. 19–24.

5. Мочалкин П.А., Мочалкин А.П., Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А., Попов Н.В. Пространственные особенности распределения показателей заболеваемости ГЛПС на территории Республики Башкортостан в 2010–2015 гг. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 4. С. 81–86. DOI:10.31631/2073-3046-2017-16-4-81-86.

6.Бернштейн А.Д., Апекина Н.С., Ткаченко Е.А. Особенности взаимоотношений хантавирусов с резервуарными хозяевами и характер проявления европейских хантавирусных очагов // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. 2009. Т. XXVI. С. 153–155.
7.Такаев Р.М., Кучимова Н.А., Мавлютов О.М. Профилактика инфекционных заболеваний в Республике Башкортостан // Дезинфекционное дело. 2009. № 3. С. 37–39.
8. Минин Г.Д., Коробов Л.И., Валеев В.Т., Рожкова Е.В. Организация неспецифической профилактики ГЛПС на эндемичной территории в Республике Башкортостан // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 2. С. 50–53.
9. Мочалкин П.А., Мочалкин А.П., Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А., Попов Н.В Повышение эффективности неспецифической профилактики в природных очагах геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Республики Башкортостан // Дезинфекционное дело. 2018. № 2. С. 55–60.

УДК 616.98:578.833.28(470.45)

ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ: ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Никитин Д.Н., Удовиченко С.К., Жуков К.В., Путинцева Е.В.
ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлен комплексный анализ проявлений эпидемического процесса лихорадки Западного Нила на территории Волгоградской области, пространственной структуры и приуроченности к определенным ландшафтным зонам. Изучена многолетняя и внутригодовая динамика заболеваемости, описаны особенности структуры заболеваемости в годы эпидемических вспышек, дана характеристика мест и условий заражения. Выполнен кластерный анализ случаев заболевания.

EPIDEMIC MANIFESTATIONS OF WEST NILE FEVER IN THE VOLGOGRAD REGION: MODERN CHARACTERISTICS OF EPIDEMIC MANIFESTATIONS

Nikitin D.N., Udovichenko S.K., Zhukov K.V., Putintseva E.V.
Federal Government Health Institution «Volgograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russian Federation

Abstract. The paper presents a comprehensive analysis of West Nile fever epidemic process manifestations in the Volgograd region, its spatial structure and association with certain landscape areas. The long-term and intra-annual dynamics of incidence was studied, the features of the morbidity structure during the years of epidemic outbreaks were described, and the characteristics of the places and conditions of infection were given. A cluster analysis of cases was carried out.

Введение. В последние десятилетия возрастает значимость лихорадки Западного Нила (ЛЗН) для общественного здравоохранения, что связано с расширением ее нозоареала, постепенным ухудшением эпидемической обстановки, возникновением вспышек с тяжелым течением болезни, отсутствием средств специфического лечения и профилактики. При рассмотрении особенностей проявлений эпидемического процесса ЛЗН в Российской Федерации, особый интерес представляет Волгоградская область, территория которой характеризуется наибольшей напряженностью эпидемиологической ситуации: за период 1999–2020 гг. зарегистрировано 1311 случаев, что составляет 44% от всех выявленных случаев ЛЗН в России.

Целью данного исследования является выполнение комплексного анализа проявлений эпидемического процесса ЛЗН на территории Волгоградской области.

Материалы и методы. В работе использованы материалы Референс-центра по мониторингу за возбудителем ЛЗН на базе ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора». Основной метод исследования – комплексный эпидемиологический. Статистическая обработка данных осуществлена с использованием табличного процессора Microsoft Excel 2016. Пространственный анализ выполнялся с применением программного комплекса QGIS 3.16.

Результаты и обсуждение. Среднемноголетний уровень заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области составляет 2,3±0,97, среднеквадратическое отклонение 4,4 характеризует большой разброс данных. Заболеваемость выше среднемноголетних значений зарегистрирована в 1999, 2007 и 2010–2013 гг., наиболее крупными являются вспышки 1999, 2010 и 2012 гг. Низкий уровень заболеваемости в 2000–2009 гг. и 2014–2019 гг. указывает на цикличность эпидемического процесса ЛЗН, которая может быть обусловлена действием ряда абиотических, биотических и социальных факторов. Установлено наличие незначительной тенденции к снижению заболеваемости (величина стандартизованного регрессионного коэффициента составила 0,19). Внутригодовая динамика заболеваемости имеет выраженную сезонность. Случаи ЛЗН регистрируются, в основном, с июля по октябрь, а пик заболеваемости приходится на август и сентябрь (58,9% и 32,7%, соответственно). Летальность составляет в среднем 4,3%, наибольшие значения наблюдались в 1999 г. (10%), 2000 г. (15,6%) и 2009 г. (20%).

Нами был проведен анализ распределения случаев заболевания в различных группах населения на примере трех крупных вспышек ЛЗН в Волгоградской области: 1999, 2010 и 2012 гг. Заболеваемость ЛЗН наблюдается во всех возрастных группах, однако распределение больных отличается в разные годы. В 2010 и 2012 гг. установлено увеличение доли заболевших в возрасте 20–29 лет в 2,13 и 2,95 раза, к таковому в 1999 г. Частота регистрации больных в возрасте 30–39 лет увеличилась в 2010 г. в 1,65 раза, а в 2012 г. – в 2,18. При этом доля больных до 14 лет в данный период снизилась в 2,68 раза. Наибольший вклад в заболеваемость вносит группа 60 лет и старше, несмотря на снижение ее удельного веса в 2012 г. на 32,83% по сравнению с 1999 г. Таким образом, установлено преимущественное вовлечение в эпидемический процесс активного, трудоспособного населения и тенденция снижения доли больных старшего возраста.

Изучение данных о заболеваемости в различных половозрастных группах показало, что доля мужчин в структуре заболеваемости составляет 54,17% (95% ДИ: 51,46–56,88), женщин – 45,83% (95% ДИ: 43,12–48,54). При этом достоверных различий в распределении заболеваемости по полу и возрасту не выявлено.

Анализ социальной структуры заболеваемости позволил выделить группы повышенного риска заражения ЛЗН. Так, наибольший удельный вес составляют пенсионеры (42%), служащие (14%) и рабочие (12%). В годы вспышек в социальной структуре наблюдался ряд изменений. Статистически достоверным (при уровне вероятности 95%) является снижение в 2012 г., по сравнению с 1999 г., доли пенсионеров и детей на 36% и 63% соответственно, а также увеличение числа заболевших среди служащих в 2,43 раза. Такое распределение соответствует возрастной структуре заболевших и подтверждает наличие тенденции к увеличению числа больных среди трудоспособного населения.

Среди клинических форм в настоящее время преобладает ЛЗН без поражения центральной нервной системы (94,66% за 2009–2019 гг., 50–97% в отдельные годы). При этом, в 1999 г. отмечалась высокая доля нейроинвазивных форм ЛЗН (87,4%), однако в 2010 и 2012 гг. этот показатель значительно снизился – 5,08% и 10,48%, соответственно. Изменение данного показателя можно объяснить формированием широкой иммунной прослойки среди населения и, как следствие, более легким течением инфекции.

Особенностями территориального распределения заболеваемости ЛЗН является преобладание городского населения (85,74%, 95% ДИ: 83,85–87,76) над сельским (14,26%,

95% ДИ: 12,37–16,15). Большинство случаев заболевания связано с посещением дачных участков (38,14%, 95% ДИ: 35,51–40,77), удельный вес инфицированных на природе и по месту жительства приблизительно равен, а различия не являются достоверными – 27,61% (95% ДИ: 25,19–30,03) и 27,15% (95% ДИ: 24,74–29,56). В целом, наблюдается преобладание заболеваемости на территории городов Волгоград и Волжский. Отмечены множественные случаи заболевания в Городищенском, Среднеахтубинском, Михайловском и Светлоярском районах. В ряде районов заболеваемость ЛЗН не регистрировалась в течение всего периода наблюдения, а Киквидзенский, Кумылженский, Новоаннинский районы являются местами инфицирования завозных случаев в других районах. В остальных районах случаи заболевания единичны.

Для исключения неоднородности районов области по эпидемиологическим показателям был применен метод пространственной кластеризации по алгоритму Moran's I. Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженной тенденции к возникновению новых случаев заболевания ($p \leq 0,05$) в г. Волгоград, г. Волжский, Светлоярском, Среднеахтубинском, Дубовском, Городищенском и Калачевском районах. Остальные районы области отнесены к территориям низкого риска, распределение случаев инфицирования с высокой вероятностью (50–100%) является случайным. При сопоставлении полученных данных с картами гидрографии и зеленых насаждений установлено, что места заражения приурочены к местоположению водоемов и пойменной растительности.

Заключение. Особенностями эпидемического процесса ЛЗН в Волгоградской области является цикличность в многолетней динамике (эпидемические подъемы каждые 7–11 лет), выраженная сезонность (пик заболеваемости приходится на август–сентябрь), преобладание больных старших возрастных групп в структуре заболеваемости. Следует отметить наличие тенденции к увеличению удельного веса заболевших среди лиц более молодого возраста и трудоспособного населения. Наибольшему риску заражения подвержены жители городов, ведущие активный образ жизни (выезжающие на природу, дачи). Изучение территориального распределения заболеваемости показало, что случаи заболевания сконцентрированы в пределах г. Волгоград и граничащих с ним административно-территориальных образований, а повышенный риск заражения связан с пребыванием вблизи водных объектов.

УДК 616.98:579.842.23

ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ШТАММОВ УЛЕГЕЙСКОГО ПОДВИДА *YERSINIA PESTIS*

Никифоров К.А., Куклева Л.М., Нарышкина Е.А., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт “Микроб”, Саратов, Россия

Аннотация. Изучена популяционная структура штаммов *Yersinia pestis* улегейского подвида (генетическая ветвь 0.PE5), эндемичного для природных очагов чумы Монголии. В соответствии с данными полногеномного SNP анализа 12 штаммов *Y. pestis* улегейского подвида, с учетом 1581 выявленных коровых SNPs отмечено существование двух основных генетических кластеров, коррелирующих с географическим распространением штаммов. Первый кластер, получивший название 0.PE5/1, образован штаммами из аймаков Умнеговь, Уверхангай и Говь-Алтай, находящихся на юге Монголии. Второй кластер 0.PE5/2 образован двумя субкластерами: 0.PE5/2-1, включающий штаммы из аймаков Баян-Улгий и Ховд, и 0.PE5/2-2, представленный только штаммами из аймака Баян-Улгий.

POPULATION STRUCTURE OF SUBSPECIES ULEGEICA STRAINS *YERSINIA PESTIS*

Nikiforov K.A., Kukleva L.M., Naryshkina E.A., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V.
Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russia

Abstract. We investigated the population structure of *Y. pestis* strains belonging to subspecies ulegeica (genetic branch 0.PE5), which is endemic for plague foci of Mongolia. According to whole-genome SNP-analysis of 12 *Y. pestis* strains (ssp. ulegica), isolated in the territory of Mongolia, taking into consideration 1581 identified core SNPs, two major genetic clusters have been established. They correlate with geographical distribution of the strains. The first cluster, designated as 0.PE5/1, comprises the strains from Umnegov, Uverkhangai, and Gov-Altai aimaks, situated in the south of Mongolia. The second one, 0.PE5/2, consists of two sub-clusters: 0.PE5/2-1, which includes the strains from Bayan-Ulgi and Khovd aimaks and 0.PE5/2-2 – represented by the strains from Bayan-Ulgi aimak only.

Введение. Чума – зооантропонозная особо опасная инфекция, природные очаги которой расположены в разных ландшафтно-географических зонах. На территории Российской Федерации (РФ), стран СНГ и ближнего зарубежья существуют 45 природных очагов чумы [1]. Нами предложена усовершенствованная внутривидовая классификация возбудителя чумы с выделением семи подвидов: основной, *ssp. pestis*; тибетский, *ssp. tibetica* (Китай); кавказский, *ssp. caucasica* (РФ, Кавказ); ангольский, *ssp. angolica* (Ангола); центральноазиатский, *ssp. central asiatica* (Россия, Китай, Кыргызстан, Таджикистан); цинхайский, *ssp. qinghaica* (Китай); улегейский, *ssp. ulegeica* (Монголия) [2, 3].

В некоторых граничащих с РФ странах регистрируют случаи заболевания чумой человека, что в условиях активных экономических, культурных и туристических связей может привести к завозу чумы в Россию. Энзоотичные по чуме территории в Монголии выявлены в 137 сомонах 17 аймаков (около 30% площади страны), что составляет 443 тыс. кв. км [4]. В мае 2019 г. в Монголии зарегистрированы два случая заражения чумой человека с летальным исходом, произошедшие в аймаке Баян-Улгий, находящимся на границе с РФ. На территории Монголии циркулируют штаммы *Y. pestis* основного подвида античного биовара линий 2.ANT3, 3.ANT2, 4.ANT, а также штаммов неосновных подвидов: улегейского (0.PE5) и центральноазиатского (0.PE4). Штаммы улегейского подвида эндемичны для Монголии. Улегейский подвид наиболее эволюционно молодой среди неосновных подвидов.

Согласно литературным данным подробный филогенетический анализ штаммов *Y. pestis* улегейского подвида не проводился.

Материалы и методы. Штаммы, использованные в этой работе, получены из государственной коллекции патогенных бактерий при РосНИПЧИ «Микроб». Культивирование штаммов осуществляли в соответствии с общепринятыми методами. Выделение ДНК выполняли с использованием наборов «PureLink Genomic DNA Mini Kit» (Invitrogen, США).

Полногеномное секвенирование штаммов *Y. pestis* проводили в системе Ion PGM (Life technologies, США). Обработку данных секвенирования и сборку генома de novo осуществляли с использованием программ Ion Torrent Suite software 4.2 и Newbler gsAssembler 2.6. Филогенетический анализ проводили на основании коровых SNPs в полногеномных последовательностях исследуемых штаммов. Поиск маркерных SNPs осуществляли с использованием программы Wombac 2.0 на базе операционной системы BioLinux 8.0.

Поиск ДНК мишеней – SNPs, маркерных для кластеров штаммов *Y. pestis* улегейского подвида, осуществляли с помощью анализа матрицы коровых SNPs с применением программы Mega 6.0 (http://www.megasoftware.net/). Оценку специфичности найденных SNPs проводили с использованием алгоритма BLAST и полногеномных последовательностей штаммов *Y. pestis* из базы данных NCBI GenBank. Расчет праймеров выполняли с помощью

программы Vector NTI 10 (http://www.thermofisher.com). ПЦР осуществляли в амплификаторе БИС (Кольцово, Россия). Ампликоны, полученные в ПЦР на матрице ДНК штаммов *Y. pestis*, секвенировали с помощью генетического анализатора Applied Biosystems 3500xL (Applied Biosystems, США). Анализ полученных последовательностей выполняли с помощью программы MEGA 6.0 и алгоритма BLAST на основе нуклеотидных последовательностей из базы данных NCBI GenBank.

Результаты и обсуждение. Штаммы улегейского подвида, выделенные в разные годы, образовали два кластера – 0.PE5/1 и 0.PE5/2. Кластер 0.PE5/1 образован штаммами, выделенными с территории аймаков Умнеговь, Уверхангай и Говь-Алтай юга Монголии в период 1973–1986 гг. Кластер 0.PE5/2 состоит из двух субкластеров 0.PE5/2-1 и 0.PE5/2-2.

Первый субкластер представлен штаммами, выделенными на территории аймаков Баян-Улгий и Ховд в период 1974–1986 гг. Второй субкластер образован штаммами из аймака Баян-Улгий, выделенными в период 1972–1990 гг. Таким образом, кластер 0.PE5/2 включает штаммы с территории западных аймаков Монголии, при этом в аймаке Баян-Улгий циркулируют штаммы двух подкластеров 0.PE5/2-1 и 0.PE5/2-2.

Затем был проведен поиск SNPs, специфичных для отдельных ветвей эволюции улегейского подвида. В результате проведенного анализа для штаммов кластера 0.PE5/1 были найдены три маркерных SNPs. Первая мутация (замена T→A), получившая название 0.PE5/11, находится в гене ligB в позиции 54674 по геному штамма CO92. Вторая маркерная замена нуклеотида (T→G), обозначенная 0.PE5/12, располагается в гене cysG в позиции 172494; третья специфическая мутация 0.PE5/13 (A→C) расположена в гене glgA в позиции 4425839. Для штаммов субкластера 0.PE5/2-1 выбраны следующие маркерные нуклеотидные замены: первая (C→A) 0.PE5/2-11 – в гене sixA (позиция 3081204), вторая (G→A) 0.PE5/2-12 – в гене argE (позиция 4413306). Для дифференциации штаммов субкластера 0.PE5/2-2 были использованы следующие специфические замены нуклеотидов: первая (T→G) 0.PE5/2-21 – в гене YPO0344 (позиция 353703), вторая (C→A) 0.PE5/2-22 – в гене YPO2295 (позиция 2580558).

На выбранные локусы были рассчитаны праймеры для определения принадлежности семи штаммов улегейского подвида, для которых не было проведено полногеномное секвенирование, к субкластерам 0.PE5/1, 0.PE5/2-1, 0.PE5/2-2. На матрице их ДНК были получены ампликоны, которые потом подвергли фрагментному секвенированию. В результате было обнаружено наличие трех маркерных для ветви 0.PE5/1 нуклеотидных замен у штаммов И-3069 (Уверхангай, 1982), И-3071 (Умнеговь, 1982), И-3130 (Умнеговь, 1984), И-3131 (Умнеговь, 1984), И-2972 (Умнеговь, 1981). Это означает, что они входят в состав ветви 0.PE5/1. На основании полногеномного и фрагментного секвенирования в этот кластер улегейского подвида вошли штаммы, выделенные на территории аймаков Умнеговь, Уверхангай и Говь-Алтай в период с 1973 по 1986 г. Два SNPs, маркерных для субкластера 0.PE5/2-1, обнаружены у штамма *Y. pestis* И-2962, выделенного в аймаке Баян-Улгий в 1977 г. Таким образом, субкластер 0.PE5/2-1 включает штаммы, выделенные на территории аймаков Баян-Улгий и Ховд в период с 1974 по 1986 г. Маркерные для подкластера 0.PE5/2-2 SNPs – 0.PE5/2-21 и 0.PE5/2-22 с координатами 353703 и 2580558, выявлены в геноме штамма И-3215, выделенного в аймаке Баян-Улгий в 1987 г. В результате подкластер 0.PE5/2-2 объединяет штаммы, выделенные на территории аймака Баян-Улгий в период с 1972 по 1987 гг.

Заключение. Основываясь на данных полногеномного секвенирования и фрагментного секвенирования штаммов улегейского подвида *Y. pestis* можно сделать вывод о циркуляции на территории Монголии двух основных генетических ветвей улегейского подвида: первая ветвь, 0.PE5/1, образована штаммами, выделенными в южных аймаках Монголии – Умнеговь, Уверхангай и Говь-Алтай в период 1973–1986 гг.; вторая ветвь, 0.PE5/2, делится на две подветви: 0.PE5/2-1 образована штаммами 1977–1990 гг. из двух расположенных рядом западных аймаков Баян-Улгий (юго-восточные сомоны аймака, граничащие с аймаком Ховд с востока и с территорией Китая с юга) и Ховд; 0.PE5/2-2 состоит только из штаммов из аймака Баян-Улгий (северные и западные сомоны аймака, расположенные вблизи границы с РФ), выделенных в 1972–1987 гг.

Таким образом, штаммы улегейского подвида делятся по географическому принципу на «южную» 0.PE5/1 и «западную» 0.PE5/2 ветви. На территории аймака Баян-Улгий циркулируют штаммы двух подкластеров ветви 0.PE5/2: штаммы подкластера 0.PE5/2-1 – в его юго-восточных сомонах, а штаммы подкластера 0.PE5/2-2 – в северных и западных сомонах.

Литература:

1.Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., Федоров Ю.М. и др. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири / Под ред. Онищенко Г.Г., Кутырева В.В. М.: Медицина, 2004. 192 с.

2.Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L. et al. Phylogeny and classification of *Yersinia pestis* through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of In dependent States // Front. Microbiol. 2018. V. 9. № 1106.

3.Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Носов Н.Ю. и др. Совершенствование подвидовой классификации *Yersinia pestis* на основе данных полногеномного секвенирования штаммов из России и сопредельных государств // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 4. С. 58–64.

4.Адъяасурэн З., Цэрэнноров Д., Отгонбаатар Д. и др. Клинико-эпидемиологические особенности чумы в Монголии // Проблемы особо опасных инфекций. 2010. № 1. С. 30–33.

УДК 616.98:579.842.23

ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ШТАММОВ КАВКАЗСКОГО ПОДВИДА *YERSINIA PESTIS*

Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Куклева Л.М., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В.

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия

Аннотация. Исследована популяционная структура штаммов *Y. pestis* кавказского подвида из природных очагов чумы, расположенных на Кавказе и в Закавказье. На основании полногеномного SNP выявлено наличие нескольких филогенетических линий и популяций *Y. pestis* ssp. *caucasica*, связанных с географическим распределением штаммов. Среди штаммов кавказского подвида возбудителя чумы выделяется три отдельных кластера. Первый представлен штаммами из Восточно-Кавказского высокогорного очага чумы. Второй включает штаммы из Присеванского горного, Зангезуро-Карабахского горного и Приараксинского низкогорного очагов с выделением трех отдельных субкластеров: присеванского (IIa), зангезуро-карабахского (IIb) и зангезуро-карабахско-приараксинского (IIc). Третий кластер кавказского подвида состоит из штаммов северо-западной части Кавказского нагорья (Гюмрийский и Джавахетско-Ахалкалакский очаги).

POPULATION STRUCTURE OF STRAINS OF THE SUBSPECIES CAUCASICA *YERSINIA PESTIS*

Nikiforov K.A., Oglodin E.G., Kukleva L.M., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V.

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russia

Abstract. We have studied the population structure of *Y. pestis* strains ssp. caucasica, from natural plague foci situated in Caucasus and Trans-Caucasus regions. According to the data obtained from whole-genome SNP-analysis existence of several genetic lines and populations of *Y. pestis* ssp. Caucasica has been established. These lines and populations coincide with geographical distribution of the strains. *Y. pestis* ssp. caucasica comprise three separate clusters, the first one of which is represented by strains from East-Caucasian high-mountain plague focus. The second one includes the strains from Prisevansky mountain, Zangezuro-Karabakhsky mountain, and Preraksinsky low-mountain foci with the allocation of three separate sub-clusters within the cluster: prisevansky (IIa), zangezuro-karabakhsky (IIb) and zangezuro-karabakhsko-preraksinsky (IIc). The third cluster of the caucasian subspecies comprises strains from north-western part of Caucasian Plateau (Gyumriisky and Dzhavakhetsko-Akhalkalaksky foci).

Введение. *Y. pestis* является возбудителем особо опасной природно-очаговой болезни. В странах СНГ находятся 45 природных очагов чумы. Недавно на основе данных полногеномного секвенирования штаммов *Y. pestis* нами было предложено усовершенствование внутривидовой классификации возбудителя чумы. В составе вида *Y. pestis* выделено семь подвидов: основной, кавказский, тибетский, ангольский, центральноазиатский, цинхайский, улегейский [1]. Кавказский подвид является одной из наиболее древних ветвей эволюции *Y. pestis*. Штаммы кавказского подвида выделяются только в очагах Кавказа и Закавказья, на территории РФ, Армении, Азербайджана и Грузии. Циркуляция штаммов кавказского подвида отмечена в Восточно-Кавказском высокогорном (39), Ленинаканском горном (04), Присеванском горном (05), Зангезуро-Карабахском горном (06), Приараксинском низкогорном (07) очагах чумы.

Материалы и методы. Штаммы, использованные в этой работе, получены из государственной коллекции патогенных бактерий при РосНИПЧИ «Микроб». Культивирование штаммов проводили в соответствии с общепринятыми методиками. Выделение ДНК проводили с помощью наборов “PureLink Genomic DNA Mini Kit” (Invitrogen, США). Полногеномные нуклеотидные последовательности штаммов *Y. pestis* получали с помощью системы Ion PGM (Life technologies, США). Обработку данных и сборку геномов de novo проводили программой Ion Torrent Suit software package 3.4.2 и Newbler gsAssembler 2.6. Полногеномный SNP-анализ и поиск специфических SNPs проводили с использованием программы Wombac 2.0.

Результаты и обсуждение. Штаммы *Y. pestis* кавказского подвида делятся с формированием трех кластеров. Первый (I) образован штаммами из Восточно-Кавказского высокогорного очага чумы. Кластер II делится на два субкластера. В первый субкластер (IIa) входят секвенированные нами штаммы из Зангезуро-Карабахского горного, Ленинаканского горного, Присеванского горного очагах. Принадлежность штаммов из субкластера к трем разным очагам не противоречит их принадлежности к одной линии эволюции, так как эти три очага являются мезоочагами Закавказского высокогорного очага, расположенного в центральной, северо-западной и юго-восточной частях Закавказского нагорья, на территории Армении, Грузии и Азербайджана [2]. Преобладание в этом субкластере штаммов из Присеванского очага и отсутствие присеванских штаммов в других кластерах говорит о преимущественном распространении этих штаммов на территории Присеванского горного очага и пограничных с ним районах Ленинаканского и Зангезуро-Карабахского очагов. Второй субкластер в кластере II образован двумя линиями эволюции кавказских штаммов. Первую линию (IIb) образуют штаммы из Зангезуро-Карабахского горного очага. Ко второй линии (IIc) относятся штаммы из Зангезуро-Карабахского и Приараксинского очагов, расположенных в Армении и Азербайджане.

Таким образом, в Закавказском высокогорном и Приараксинском низкогорном очагах циркулируют штаммы трех филогенетических линий, которые условно можно обозначить как присевансакая (субкластер IIa), зангезуро-карабахская (IIb) и зангезуро-карабахско-приараксинская (IIc).

В составе кавказского подвида отдельно расположен третий кластер штаммов (III). В основании кластера расположены штаммы, из Ленинаканского горного очага чумы. Поэтапное изменение генотипов штаммов из Ленинаканского очага послужило причиной формирования грузинской ветви кавказских штаммов. В настоящее время Ленинаканский очаг получил название Гюмрийский (Армения), составляющий единое целое с Джавахетско-Ахалкалакским очагом в Грузии [3]. В целом кластер III образован штаммами кавказского подвида северо-западной части Закавказского нагорья.

Заключение. Популяционная структура кавказского подвида представлена несколькими группами штаммов. Отдельной популяцией и независимой ветвью эволюции являются штаммы Восточно-Кавказского высокогорного очага. Следующая крупная ветвь эволюции кавказских штаммов (кластер II) объединяет три линии эволюции *Y. pestis*. Линия IIa сформирована в основном штаммами Присеванского горного очага, линия IIb –

преимущественно штаммами из Зангезуро-Карабахского очага. Третья линия IIc включает штаммы из двух юго-восточных очагов – Зангезуро-Карабахского горного и Прираксинского низкогорного. Кластер III образуют штаммы из северо-западной части Кавказского нагорья (современные Гюмрийский и Джавахетско-Ахалкалакский очаги). В целом выявлено значительное генетическое разнообразие штаммов *Y. pestis* ssp. caucasica, обусловленное относительной древностью этого подвида и разнообразием ландшафтно-географических условий, в которых шла эволюция штаммов.

Литература:

1.Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L. et al. Phylogeny and classification of Yersinia pestis through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States // Front. Microbiol. 2018. V. 9. P. 1106.

2.Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., Федоров Ю.М. и др. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири / Под ред. Онищенко Г.Г., Кутырева В.В. М.: Медицина, 2004. 192 с.

3.Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 г.) / Под ред. Кутырева В.В. и Поповой А.Ю. Саратов: ООО «Амирит», 2016. 248 с.

УДК 616.36 – 002

ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Новак[1] К.Е., Басина[1] В.В., Дземова[1,2] А.А., Ганченко[1] Р.А.

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

[2]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Распространённость коморбидности и её вклад в течение инфекционного процесса при хроническом гепатите С (ХГС) требует изучения особенно в свете появления возможностей полной эрадикации вируса у «трудных пациентов». В статье проанализирована распространённость различных коморбидных состояний у 700 пациентов с ХГС, наблюдавшихся в дневном стационаре Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница им. Боткина», дана оценка взаимовлияния коморбидного фона и прогрессирования фиброза печени при HCV-инфекции.

FREQUENCY OF COMORBID CONDITIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION

Novak[1] K.E, Basina[1] V.V., Dzemova[1,2] A.A., Ganchenko[1] R.A.

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

[2]Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The prevalence of comorbidity and its contribution to the course of the infectious process in chronic HCV infection requires study, especially in view of the emergence of the possibility of complete eradication of the virus in “hard-to-treat patients". The article analyzes the prevalence of various comorbid conditions in 700 patients with chronic HCV infection, who were observed in the hospital of the Botkin in St. Petersburg, an assessment of the mutual influence of the comorbid background and the progression of liver fibrosis in HCV infection was given.

Введение. В Российской Федерации (РФ) хронический гепатит С (ХГС) относится к социально-значимым заболеваниям [1]. Ежегодно регистрируется более 40 тыс. случаев впервые выявленного ХГС [2].

Круг противопоказаний к этиотропной терапии с появлением препаратов прямого противовирусного действия (ППРД) значительно сузился. Сейчас стало возможным достичь эрадикации вируса, но после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) коморбидная патология является риском дальнейшего прогрессирования фиброза и формирования цирроза [3, 4, 5, 6]. Распространённость коморбидности и её вклад в течение инфекционного процесса при ХГС требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: проанализировать распространённость коморбидности у пациентов с ХГС и оценить её влияние на течение и исходы заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 700 пациентов с ХГС, наблюдаемых с 2013 по 2019 годы в дневном стационаре Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница им. Боткина». Диагноз ХГС и цирроза печени (ЦП) вирусной этиологии установлен на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Фактический материал обработан при помощи статистического пакета SPSS. Для определения вклада выявленных фактов рассчитаны параметры отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение. Под наблюдением находились 700 пациентов с диагнозом ХГС в возрасте от 19 до 96 лет (средний возраст 46,3±12,8лет), 279 (40%) мужчин и 420 (60%) женщин. Наиболее часто выявляемыми генотипами были 1b и 3a, что соответствует распределению генотипов ВГС в целом на территории РФ [7].

Коморбидное течение ХГС на всех его стадиях, включая стадию ЦП имело место у подавляющего большинства (63%) больных. Отмечено, что у пациентов с тяжелым фиброзом или ЦП наличие фактора коморбидности увеличивалось до 85%**.** Степень выраженности фибротических изменения в печени коррелировала с возрастом пациентов (r=0,351, p=0,01). Наличие двух и более коморбидных факторов присутствовало у 350 (50%) пациентов.

Среди выявленной сопутствующей патологии в обследуемой группе больных преобладали болезни желчевыводящих путей (ЖВП) и поджелудочной железы (ПЖ) (30%). У 19% больных при углублённом обследовании был выявлен скрытый гепатит В (выявлены HBcorAb суммарные при отсутствии HBsAg и HBsAb). Болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.) регистрировались у 12% больных, заболевания щитовидной железы – у 9,2%, болезни верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастрит, язвенная болезнь) – у 8,7%, болезни почек – у 3%, причём 5 пациентов находились на гемодиализе. Сахарный диабет (СД) 2 типа встречался у 2,7% пациентов, а ожирение – у 2%. Остальные сопутствующие заболевания (онкологические, системные заболевания соединительной ткани, болезни органов кроветворения, ВИЧ инфекция) встречались менее чем у 2% наблюдаемых пациентов.

Особое значение имеет сочетание ХГС с болезнями желчного пузыря (ЖП), ЖВП и ПЖ в виду анатомической и функциональной близости. Многими исследователями подтверждено, что наличие HCV-инфекции является фактором риска желчнокаменной болезни (ЖКБ) и панкреатита [8,9,10]. С другой стороны, обратное влияние на прогрессирование фиброза изучалось в основном только среди пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) [11,12]. В ранее проведенных исследованиях [3, 13] и в данной выборке у пациентов с сопутствующими болезнями ЖВП и ПЖ достоверно чаще был диагностирован тяжелый фиброз или цирроз (F3-4) (OR 2,186 ± 0,116; 95% ДИ 1,740-2,745).

Доказано, что ВГС является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Патогенез такой синтропии обусловлен запуском системного воспаления и оксидативного стресса HCV-инфекцией, что способствует развитию атеросклеротических изменений [4]. В свою очередь, в нашей выборке при течении ХГС на фоне патологии сердечно сосудистой системы достоверно чаще регистрировался тяжелый фиброз или цирроз (OR 1,997 ± 0,104; 95% ДИ 1,629-2,449).

Ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия характеризуют метаболический синдром, влияние которого на патологию печени неоспоримо. Следствием множественных метаболических нарушений является развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в частности стеатоза. В России в результате проведения скрининговой программы НАЖБП была выявлена у 27% обследованных [14]. В связи с высокой распространенностью НАЖБП и ХГС можно ожидать, что эти две нозологические формы будут протекать совместно у значительной части пациентов. В свою очередь многочисленные исследования показывают участие хронической HCV-инфекции в развитие стеатоза [6,8]. В нашем исследовании выявлена прямая зависимость между наличием ожирения, сахарного диабета и степенью фиброза. Фиброз был достоверно выше у пациентов с СД и/или ожирением (OR 2,431 ± 0,124; 95% ДИ 1,907-3,098). У 21 пациента (3%) выявлено сочетание СД и ожирения. У пациентов без установленного СД и ожирения концентрация глюкозы венозной крови натощак была определена только у 42% и у 36% из них показатель был выше, чем 6,1 ммоль/л, что может свидетельствовать о большей распространённости СД и инсулинорезистентности и о недообследованности пациентов. Уровень сахара коррелировал со стадией фиброза (r=0,355, p=0,01) и возрастом пациентов (r=0,395, p=0,01).

Поражение почек одно из самых распространенных тяжелых внепечёночных проявлений HCV-инфекции. Исследования показали, что при ХГС риск развития конечной стадии хронической болезни почек (ХБП) на 40% выше, чем в общей популяции [15]. У наблюдаемых нами пациентов ХБП в конечной стадии заболевании на фоне необходимости гемодиализа явилось причиной артифициального механизма передачи ХГС. Все 5 пациентов с терминальной стадией ХБП пролечены и достигли УВО. У остальных пациентов патология почек представлена хроническими пиелонефритами с редкими обострениями. Наша выборка недостаточна для оценки влияния заболевания почек на прогрессирование фиброза при ХГС.

Патогенез системных осложнений ХГС многогранен. И длительная стимуляция В-лимфоцитов, и криоглобулинемия могут приводить к развитию системных заболеваний [16]. Среди наблюдаемых нами пациентов у 9 диагностирован ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Ко-инфекция ВИЧ и ХГС также является сложной и нерешённой проблемой. По некоторым данным около 25% пациентов с ВИЧ коинфицированы ВГС [6, 17]. К нам поступали пациенты отрицательные по ВИЧ статусу, но у 4-х – была впервые диагностирована ВИЧ инфекция.

Вопрос о влиянии латентного гепатита В на течение ХГС остаётся открытым [18]. В нашем наблюдении наличие латентного гепатита В (ГВ) не влияло на вероятность развития фиброза (OR 1,001 ± 0,139; 95% ДИ 0,771–1,327). Нужно отметить, что у одного пациента с латентным ГВ после этиотропной терапии ППД на фоне УВО отмечалась кратковременная репликативная активность вируса ГВ.

Заключение. Пациенты с ХГС имеют высокую распространённость коморбидности и мультиморбидности. У пациентов с выраженном фиброзом и ЦП этот показатель выше. Заболевания ЖВП, ПЖ, СД, ожирение, ССЗ являются факторами риска развития фиброза печени при хронической HCV-инфекции, что требует создания интегрированных, комплексных моделей оказания медицинской помощи больным ХГС.

Литература:

1. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Ганченко Р.А. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном федеральном округе // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9. № 2. С.74-81. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-74-81
2. Дземова А.А., Ганченко Р.А., Трифонова Г.Ф., Эсауленко Е.В. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV-инфекции // Гепатология и Гастроэнтерология. 2020. Т. 4. № 2. С.165–170. https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-165-170

3. Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии // Педиатр. 2011. Т. 2. № 2. С. 47–52.
4. Negro. F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases // Journal of Hepatology. 2014. V.61. №1. P. 69–78
DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.003
5. Басина В.В., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Клинико-иммунологическая характеристика «трудных» пациентов с хроническим гепатитом С во время проведения противовирусной терапии // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2020. № 3 (119). С. 25–31.
6. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М., Карякин С.С., Саулевич А.В., Лобзин Д.Ю., Яременко М.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Карев В.Е., Захаркив Ю.Ф., Буланьков Ю.И..Элиминация HCV- инфекции: история с продолжением // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10. № 4. С. 6–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13
7. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. В. 11 / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ. имени Пастера, 2018. 112 с.
8. Fu Ming Yan, An Shen Chen, Fei Hao, Xi Ping Zhao, Chang Hai Gu, Li Bin Zhao, Dong Liang Yang, Lian Jie Hao. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C // World J Gastroenterol 2000, V.6, No 6. P.805–811.doi:10.3748/wjg.v6.i6.805
9. Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis // Wiad Lek. 2019. V. 72. No 4. P. 595–599.
10. Karn Wijarnpreecha, Charat Thongprayoon, Panadeekarn Panjawatanan, Natasorn Lekuthai, Patompong Ungprasert. Hepatitis C virus infection and risk of gallstones: A meta-analysis // J. Evid Based Med. 2017. V. 10. No 4. P. 263–270. doi: 10.1111/jebm.12277.
11. Christian Labenz, Yvonne Huber, Eva Kalliga, Michael Nagel, Christian Ruckes, Beate K Straub, Peter R Galle, Marcus-Alexander Wörns, Quentin M Anstee, Detlef Schuppan, Jörn M Schattenberg. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany // Aliment Pharmacol Ther. 2018. V. 48. No 10. P. 1109–116. doi: 10.1111/apt.14976.
12. Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease // Ter Arkh. 2020. V.92. No 8. P. 29–36. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000764.
13. Новак К.Е., Карев В.Е., Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза // Российский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 8–11.
14. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российиский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 4. С. 32–38.
15. Fabrizi F., Donato F.M., Messa P. Association between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Annals of Hepatology.2018. V. 7. № 3. P. 364–391. https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7382
16. Дунаева Н.В., Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Сысоев К.А., Алексеева Н.П., Лапин С.В., Эсауленко Е.В., Добронравов В.А., Чухловин А.Б., Тотолян Арег А. Распространенность и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9. № 6. С. 575–580.
17. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Семенов А.В., Коновалова Н.В., Огурцова С.В., Светличная Ю.С., Боева Е.В., Бобрешова А.С., Бобрешова А.С., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2016 году. Аналитический обзор / СПб, 2017.
18. Habibollahi P., Safari S., Daryani N.E., Alavian S.M. Occult Hepatitis B Infection and its Possible Impact on Chronic Hepatitis C Virus Infection // Saudi J Gastroenterol. 2009. V. 15. № 4. P. 220–224. doi: 10.4103/1319-3767.56089

УДК 616.98

АНАЛИЗ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЛИЦАМИ, ИМЕЮЩИМИ «НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ» РЕЗУЛЬТАТ ИММУННОГО БЛОТА НА ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ В ПЕРИОД 2018–2020 гг. В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Носова Н.В.[1], Минаева С.В.[1,2], Чуркина Н.Н.[1,2], Петрова О.В.[1], Шохова О.В.[1], Александрова Е.В.[1], Севрюгина А.Д.[1], Темнова Ю.Н.[1], Касьянова И.А.[1,2], Кузнецова Н.А.[1]

[1]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Нижний Новгород, Россия

[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции, стала возможной после введения в практику лабораторного тестирования населения тест-системами, выявляющими, не только антитела к ВИЧ, но и антиген р24. Проанализированы данные повторных исследований в ИБ на ВИЧ у лиц, имеющих в анамнезе «неопределенные» / «отрицательные» результаты ИБ при наличии антигена р24 в период в 2018–2020 гг. Наблюдение за лицами, у которых при первичном тестировании был получен «неопределенный» результат иммунного блота, позволяет получить подтверждение или исключение диагноза ВИЧ-инфекции в ранние сроки или выявить неспецифические реакции. Выявление раннего маркера р24 антигена на этапе референс-диагностики среди лиц с «неопределенными» / «отрицательными» результатами ИБ позволяет своевременно диагностировать ВИЧ-инфекцию и начать лечение.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ранняя диагностика, антиген р24.

ANALYSIS OF DISPENSARY FOLLOW-UP OF INDIVIDUALS WITH AN "UNDETERMINED" IMMUNE HIV-BLOT RESULT IN THE PERIOD 2018–2020 IN THE NIZHNY NOVGOROD REGION

Nosova N.V.[1], Minayeva S.V.[1,2], Churkina N.N.[1,2], Petrova O.V.[1], Shokhova O.V.[1], Alexandrova E.V.[1], Sevryugina A.D.[1], Temnova Y.N.[1], Kas`yanova I.A.[1,2], Kuznetsova N.A.[1]

[1]The State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region" Nizhny Novgorod Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases", Nizhny Novgorod, Russia

[2]FGBOU VO "Volga Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Early diagnosis of HIV infection became possible after the introduction of laboratory testing of the population with test systems that detect not only HIV antibodies, but also the p24 antigen. The data of repeated studies in the IB for HIV in individuals with a history of "uncertain"/"negative" IB results in the presence of the p24 antigen in the period in 2018–2020 are analyzed. Monitoring of individuals who received an "undetermined" immune blot result during initial testing allows us to confirm or exclude the diagnosis of HIV infection at an early stage or to identify non-specific reactions. Identification of an early marker of p24 antigen at the stage of reference diagnosis among people with "uncertain" / "negative" results of IB allows you to diagnose HIV infection and start treatment in a timely manner.

Key words: HIV infection, early diagnosis, p24 antigen.

Введение. В настоящее время приоритетной задачей является выявление ВИЧ-инфекции на ранней стадии, что позволяет обеспечить профилактику перинатального заражения и своевременно проводить противоэпидемические мероприятия на территории Нижегородской области. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции, стала возможной после введения в практику лабораторного тестирования населения тест-системами, выявляющими,

не только антитела к ВИЧ, но и антиген р24. Особый интерес представляет изменение ВИЧ-статуса у лиц, имеющих «положительный» результат антигена р24 при «неопределенном» или «отрицательном» результатах иммуноблота (далее ИБ). Наблюдение за лицами, у которых при первичном тестировании был получен «неопределенный» результат иммунного блота, позволяет получить подтверждение или исключение диагноза ВИЧ-инфекции в ранние сроки или выявить неспецифические реакции.

Цель. Провести анализ повторных исследований на ВИЧ-инфекцию у лиц с «неопределенными» результатами ИБ и **в**ыявить частоту «положительного» результата антигена р24 ВИЧ у лиц с «неопределенным» /«отрицательными» результатами ИБ в алгоритме референс-диагностики ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Исследования проводились в референсной лаборатории областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД. Использованы коммерческие тест-системы для проведения ИБ: «ИФА Лайн-Блот ВИЧ-1,2» (тест-система иммуноферментная для выявления антител к антигенам вируса иммунодефицита человека типов 1 и 2 методом иммунного блоттинга с использованием рекомбинантных антигенов). «МилаБлот-ВИЧ» (тест-система иммуноферментная для выявления антител к индивидуальным белкам вируса иммунодефицита человека 1 и 2 типов методом линейного иммуноблота, набор диагностический). ДС-ИФА-ВИЧ-АГ-СКРИН (тест система иммуноферментная для выявления (подтверждения) антигена ВИЧ-1 (р24) в сыворотке и плазме крови человека). Проанализированы данные повторных исследований в ИБ на ВИЧ у лиц, имеющих в анамнезе «неопределенные» / «отрицательные» результаты ИБ при наличии антигена р24 в период в 2018–2020гг. Обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2010.

Результаты и обсуждение. За 2018–2020 гг. было протестировано 944 человека (мужчин – 57,2%). Возрастные категории представлены следующим образом: 0–17 лет – 1,2% (n=11): 18–20 лет – 2,2% (n=21), от 21–30 лет – 22,03% (n=208); от 31–40 лет – 36,8% (n=347); от 41–50 лет –16,2% (n=153), 51–60лет – 8,8% (n=83), 61–70 лет – 9,0% (n=85), 71 и старше – 3,8% (n=36). Мужчины из общего количества лиц с «неопределенным» результатом ИБ составили 57,2% (n=540), из которых 77,2% лица в возрасте 21-50лет (n=417). Женщины возрастной категории 21–50 лет составили – 72% (n=294). При анализе результатов повторных исследований установлено, что «неопределенный» результат ИБ стал «положительным» у 41% (n=387) пациентов, «отрицательным» у 7,3% (n=69), и оставался «неопределенным» – у 51,7% (n=488): причем у женщин «неопределенный» результат ИБ становился «положительным» за время наблюдения в 36,2% случаев, у мужчин – в 51,4%. Изменение результата ИБ из «неопределенного» в «положительный» среди пациентов до 20лет, было отмечено у 34,4% (11 из 32 чел.); в возрастных категориях: 21–30 лет – в 43,3% (90 из 208 чел.), 31–40 лет – в 52,4% (182 из 347 чел.), 41–50 лет – в 47,7% (73 из 153 чел.), 51–60 лет – в 32,5% (27 из 83) , 61–70 лет – 10,6% (9 из 85), у лиц, старше 71 года – в 13,9% (5 из 36). Среди мужчин изменение результата ИБ из «неопределенного» в «положительный» было зарегистрировано более всего в возрастной категории 31–40 лет – в 55,7% (118 из 182 чел.), у женщин – в возрасте 41–50 лет – в 47,8% (33 из 69 чел.). Контингент протестированных пациентов за анализируемый период был следующим: лица, употребляющие психоактивные вещества (далее код 102) – 5,5% (n=52); мужчины имеющие секс с мужчинами (далее код 103) – 0,1% (n=1); лица с подозрением или подтвержденным диагнозом инфекций, передаваемых половым путем (далее код 104) – 2,9% (n=27); доноры (крови, биологических жидкостей, органов и тканей) код 108 – 0,4% (n=4); беременные (далее код 109) – 4,8% (n=45); мужья, половые партнеры женщин, поставленных на учет по беременности (далее код 110) – 1,1% (n=10); лица, находящиеся в местах лишения свободы (далее код 112) – 4,2% (n=40); лица, обследованные по клиническим показаниям (далее коды 113, 114, 116, 117) – 47,6% (n=449), медицинский персонал, работающий с больными ВИЧ-инфекцией или инфицированным материалом (далее код 115) – 0,1%; прочие (далее код 118) – 27,5% (n=260), обследованные при проведении эпидемиологического расследования

(далее код 120, 121) – 4,2% (n=40); иностранные граждане (далее код 200) – 1,6% (n=15). Было выявлено, что при повторных обследованиях пациентов «переход» из «неопределенного» ИБ в «положительный» произошел в 63,5% по 102 коду (33 из 52 чел.), по 112 коду – 60% (24 из 40 чел.), по 104 коду – 55,6% (15 из 27 чел.), по 109 коду – 46,7% (21 из 45 чел.); по 113 коду – 43,4% (195 из 449 чел.); по 120 коду – 42,5% (17 из 40 чел.); по110 коду – 40,0% (4 из 10 чел.); по 118 коду – 29,6% (77 из 260 чел.); по 200 коду – 6,7% (1 из 15 чел). При получении ИФА-«положительного» результата пробы (n=944) исследовали на наличие p24 антигена ВИЧ. Выявлено наличие этого маркера у 462 лиц (40,5%). Во время наблюдения, в зависимости от спектра выявленных антител при первичном тестировании, были получены следующие данные: у пациентов, с определяемыми антителами к одному из гликопротеинов и белкам ВИЧ, кодируемыми генами gag и pol изменение «неопределенного» результата на «положительный» составило 75,5% (n=348), при наличии антител к гликопротеинам gp160 и p24 (n=415), при повторном исследовании в 89,9% случаев был выявлен «положительный» результат ИБ, а если были выявлены антитела только к белкам gag и pol (n=158) «положительный» результат ИБ при повторном тестировании был установлен лишь в 34,3% случаев. При наличии только p31 (n=56), были получены «положительные» результаты ИБ всего у 9% пациентов при повторных исследованиях.

Заключение.

1. Среди всех пациентов, которые проходили наблюдение в 2018–2020 гг., удельный вес лабораторных подтверждений из числа обследованных составил 41,0%, при этом среди женщин «неопределенный» результат ИБ был зарегистрирован в 1,4 раза реже, чем у мужчин.

2. Изменение результата ИБ из «неопределенного» в «положительный» регистрировался чаще среди лиц возрастной категории 31–40 лет (52,4%): у мужчин в этой же возрастной категории (55,7%), у женщин – 41–50 лет – 47,8%.

3. Изменение «неопределенного» результата ИБ на «положительный» отмечался чаще среди пациентов, которым проводилось тестирование по кодам 102 и 112 – 63,5% и 60% соответственно.

4. При наличии антител к гликопротеинам gp160 и p24 в 89,9% случаев результат ИБ становился «положительным».

УДК 616–036.22

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В ЗА ПЕРИОД С 2016 ПО 2020 ГОДЫ

Панасюк Я.В., Чурилова Н.С., Власенко Н.В., Дубоделов Д.В., Корабельникова М.И., Клушкина В.В., Кудрявцева Е.Н., Кузин С.Н.

ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Цель работы – характеристика заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) на территории Российской Федерации. Материалы и методы: данные формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период с 2016 по 2020 годы, данные Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Результаты: на территории Российской Федерации наблюдается тенденция к выраженному снижению выявления впервые диагностированных случаев хронического вирусного гепатита В. При этом смертность от причин, связанных с заболеванием ХГВ остается стабильной в течение 5 лет. Определены субъекты РФ, где показатель заболеваемости ХГВ остается на стабильно высоком уровне в течение 5 лет.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, заболеваемость, Российская Федерация.

ANALYSIS OF MORBIDITY DYNAMICS OF CHRONIC HEPATITIS B FOR THE PERIOD FROM 2016 TO 2020

Panasiuk YaV., Churilova N. S., Vlasenko N.V., Dubodelov D.V., Korabelnikova M.I., Klushkina V.V., Kudriavtseva E.N., Kuzin S.N.

FBIS "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance Moscow, Russia

Abstract. Purpose: characterization of Chronic hepatitis B (CHB) morbidity in the Russian Federation. Materials and methods: data of infectious morbidity – form №2 "Information on infectious and parasitic diseases" over the period of 2016 to 2020, data from the Reference Center for Viral Hepatitis Central Scientific Research Institute of Epidemiology. Results: on the territory of the Russian Federation, there is a pronounced tendency to drop in detection of newly diagnosed cases of chronic viral hepatitis B. At the same time, mortality from causes associated with CHB disease remains stable for 5 years. The subjects of the Russian Federation were identified, where the incidence rate of CHB remains at a consistently high level for 5 years.

Key words: chronic hepatitis B, morbidity, Russian Federation.

Введение. Гепатит В в настоящее время остается глобальной проблемой мирового здравоохранения, что обусловлено ущербом здоровью населения многих стран мира и большим количеством летальных исходов непосредственно от гепатита В (ГВ), а также связанных с ним циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению регистрации впервые диагностированных случаев ХГВ, заболеваемость ХГВ на определенных территориях остается на стабильно высоком уровне в течение 5 лет.

Материалы и методы. Для изучения динамики заболеваемости ХГВ проведен анализ данных отчетных форм № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период с 2016 по 2020 годы, данных Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Обработка материала была проведена с использованием программы Microsoft Exel.

Результаты. По данным Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора по состоянию на конец 2019 года на диспансерном учете во всех субъектах РФ по поводу ХГВ состояло 1126498 человек, в том числе с прохождением клинико-лабораторного обследования 787535 человек. Уровень заболеваемости ХГВ в РФ за анализируемый период составлял: 2016 год – 10,14; 2017 – 9,57; 2018 – 9,27; 2019 – 8,70; 2020 год – 4,34 на 100 тысяч населения. Динамика заболеваемости ХГВ в Российской Федерации за последние 5 лет характеризуется тенденцией к выраженному снижению с темпом -15,1% в год. Столь высокое значение тенденции к снижению за пятилетний период, очевидно обусловлено влиянием пандемии COVID-19, когда вся медицинская инфраструктура страны была вынужденно переформатирована для борьбы с новым заболеванием.

Следует отметить, что в 2019 году зарегистрирован рост числа летальных исходов, связанных с заболеванием хроническим вирусным гепатитом В, на 7,2% (N=2326), по сравнению с 2018 годом (N=2160). Количество летальных исходов от гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с ХГВ, составило 79 человек, что на 25,4% выше по сравнению с 2018 годом, при этом количество умерших от цирроза печени в 2019 сократилось на 2,8% составив 526 случаев.

Наиболее высокие показатели заболеваемости ХГВ за анализируемый период зарегистрированы в следующих субъектах РФ: г. Санкт-Петербург, Республики Тыва и Саха (Якутия). За последние два года максимум заболеваемости ХГВ зарегистрирован в Санкт-Петербурге – 43,48 (2019 год) и 26,25 (2020 год) на 100 тысяч населения. В отдельные годы периода наблюдения высокие показатели заболеваемости ХГВ зарегистрированы в

следующих субъектах РФ: Костромская область, Республика Алтай, г. Москва, Сахалинская область, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Камчатский край.

Стабильно превышающие среднероссийский показатели заболеваемости на протяжении 5 лет были фиксированы в следующих субъектах РФ: Новосибирская область, Ярославская область, Ивановская область, Челябинская область, Забайкальский край. При этом превышение среднероссийского показателя не было критичным и оставалось в интервале от +1б до +2б.

Периодически превышающие среднероссийский показатель, но не достигающие высокого уровня показатели заболеваемости (от +1б до +2б) отмечены в следующих субъектах РФ: Ивановская область, Республика Бурятия, Республика Калмыкия, Республика Коми, Саратовская область, Республика Хакасия, Чувашская Республика-Чувашия, Нижегородская область, Хабаровский край, Пермский край, Республика Дагестан, Липецкая область, Кировская область, Кемеровская область, Самарская область, Республика Татарстан (Татарстан), Пензенская область, Калининградская область, Омская область, Оренбургская область, Удмуртская Республика, Чукотский АО, Республика Мордовия, Курская область, Республика Дагестан, Кемеровская область, Пензенская область, Мурманская область, Ленинградская область, Еврейская автономная область, Удмуртская Республика, Чукотский автономный округ, Новгородская область, Амурская область, Ямало-Ненецкий АО.

Заключение. На территории Российской Федерации с 2016 по 2020 годы наблюдается тенденция к выраженному снижению выявления впервые диагностированных случаев ХГВ. Однако наблюдается стабильное превышение среднероссийского показателя заболеваемости на территориях: г. Санкт-Петербург, Республика Тыва, Республика Саха (Якутия), Костромская область, Республика Алтай, Сахалинская область, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Новосибирская область, Ярославская область, Ивановская область, Челябинская область, Забайкальский край.

УДК 613.62:618.4

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБОСНОВАННОСТИ ДИАГНОЗА ПРОФЗАБОЛЕВАНИЯ – ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ HBV И HCV У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Петрухин Н.Н., Никанов А.Н.
ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В статье рассмотрена проблема обоснования постановки диагноза профессионального заболевания при инфицировании медицинских работников вирусами гепатитов HBV и HCV. Проанализирован уровень заболеваемости медицинских работников (МР) в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) гепатита HBV и HCV.

CURRENT ISSUES OF THE JUSTIFICATION OF THE DIAGNOSIS OF PROFESSIONAL DISEASES – PARENTERAL VIRAL HEPATITIS HBV and HCV IN MEDICAL WORKERS

Petrukhin N.N., Nikanov A.N.
FBUN "North-West Scientific Center of Hygiene and Public Health", Rospotrebnadzor, St. Petersburg, Russia

Abstract. The article deals with the problem of justifying the diagnosis of an occupational disease when medical workers are infected with hepatitis viruses HBV and HCV. The level of morbidity of medical workers (MR) in the Northwestern Federal District (NWFD) of hepatitis HBV and HCV was analyzed.

Введение. В настоящее время проблема инфицирования вирусами гепатитов HBV и HCV приобрела очевидную актуальность из-за роста заболеваемости, увеличения количества больных хроническими формами инфекции, высоких показателей летальности от осложнений этих заболеваний [1, 2, 4]. Медицинские работники (МР) находятся в группе повышенного риска заражения вирусами гепатитов HBV и HCV. По состоянию пациента МР не всегда может определить является ли данный пациент вирусоносителем. При выполнении медицинских манипуляций и оказании неотложной помощи не исключена вероятность передачи вируса HBV и HCV медперсоналу. По литературным данным на территории РФ за период 1996–2011 гг., из 1000 медработников, вирусным гепатитом HBV и HCV заболели 230 человек [2, 3, 5]. В этой группе 52% составляли врачи, 48% – средний медперсонал [3]. В структуре ПЗ ведущее место занимают болезни органов дыхания, костно-мышечной системы, кожи, а также инфекционные болезни [1, 4]. Пути заражения различны: инфицированными иглами при выполнении манипуляций, осколками медицинской посуды, попаданием биологического материала на повреждённую кожу и слизистые оболочки. По данным ВОЗ в мире ежедневно один медработник гибнет по причине профессионального заражения вирусным гепатитом [2, 4, 5]. Однако квалификация вирусных гепатитов HBV и HCV в качестве профессионального заболевания остается на довольно низком уровне. Отмечается устойчивая тенденция к снижению профессиональной заболеваемости, которая в последние 4 года составляет 0–4,6 случая на 10 000 работников [6].

Материалы и методы. По материалам ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» и Центров профпатологии субъектов СЗФО был выполнен ретроспективный анализ выборки из 227 историй болезни пациентов с установленным диагнозом профессионального заболевания (ПЗ) от воздействия инфекционных агентов. Проанализированы отчетные формы ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Ленинградской области» по частоте выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусному гепатиту С (анти-ВГС) среди различных контингентов населения за 2009–2017 гг. Выполнен анализ данных (форма №60/у) ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург» о регистрации первичных случаев гепатитов среди населения Санкт-Петербурга за 2007–2017 гг.

Результаты и обсуждение. В СЗФО из 227 МР с официально установленными ПЗ, вирусные гепатиты В, С было всего лишь у 4 человек (1,7% от всех диагнозов ПЗ). Зарегистрированы данные случаи только в Республике Коми и Архангельской области. При формальной оценке полученных данных напрашивается вывод о том, что риск заражения МР в процессе трудовой деятельности незначителен. Анализируя данные по заболеваемости вирусами гепатита HBV, HCV среди МР и населения в целом, было выявлено, что указанные показатели заболеваемости в анализируемый период в РФ были значительными, что создавало риск профессионального заражения МР, оказывающих помощь населению. По Ленинградской области за период с 2009 по 2015 год, уровень заболеваемости медицинского персонала вирусом гепатита HBV варьировал в пределах 0,1–0,3 на 10 000 человек. Дополнительно была оценена динамика заболевания пациентов поступающих в хирургические отделения стационаров, беременных женщин и МР, которая показывает значительные положительные изменения в частоте заболевания гепатитами. Уровень, заболеваемости пациентов стационаров был ощутимо выше, что создавало явно не нулевой риск заражения МР в процессе трудовой деятельности. При этом за 6 лет частота заболеваемости медицинского персонала вирусом гепатита HCV уменьшилась вдвое с (0,2 в 2009 году до 0,1 в 2015 году). Полученные результаты приводят к выводу, что у МР СЗФО риск заболевания гепатитами HBV и HCV существенно ниже, чем у населения, не занятого в системе здравоохранения. Хотя был ожидаем обратный результат, так как значительное количество медсестер и врачей по роду своей деятельности имеют контакт с кровью больных, в том числе инфицированной возбудителями данных форм гепатита. Становится очевидным, что в медицинских учреждениях врачи и медсестры, имеют меньший риск инфицирования рассматриваемыми заболеваниями, чем персонал немедицинских специальностей (буфетчицы, лифтеры и др.),

которые с кровью пациентов не контактируют. Такое различие рисков может быть объяснено тем, что осуществлявшиеся среди МР программы профилактики инфицирования гемоконтактными инфекциями дают ощутимый практический результат, но при этом программ профилактики со 100% эффективностью нет. Стоит принять во внимание и данные официальной статистики, согласно которым в большинстве субъектов РФ вирусные гепатиты среди МР регистрировались как одно из самых распространенных ПЗ, частота регистрации которых среди всей профессиональной патологии МР достигала 20–40%. Исходя из этого представляется обоснованным предположение, что в Санкт-Петербурге и Ленинградской области имели место быть неучтенные официальной регистрацией случаи профессионального заражения МР гепатитами HBV и HCV. Данное обстоятельство может быть связано с особенностями системы учёта заболеваемости гепатитами в СЗФО, которая не содержат достаточной информации для адресного выявления неучтенных случаев. В регистрационных системах содержится информация о профессии и месте работы заболевшего МР, но отсутствуют сведения имел ли место профессиональный контакт с источниками потенциального заражения. Например, известно сколько МР заболели гепатитами HBV и HCV, но нет сведений о числе, заболевших выполнявших хирургические операции, работавших в условиях высокого риска инфицирования (процедурные кабинеты, отделения переливания крови и гемодиализа).

В связи с чем представляется обоснованным продолжение исследований с целью оценки обоснованности выводов эпидемиологов о непрофессиональном пути заражения МР парентеральными гепатитами. На основе такого анализа могут быть усовершенствованы системы учета по заболеваемости гепатитами, путем дополнительного учета признаков, которые могли бы указывать на высокий риск инфицирования, заболевшего в процессе работы.

Заключение. Заболеваемость МР в СЗФО вирусными гепатитами HBV и HCV не является высокой на уровне всего населения в целом и ряда отдельных групп населения (беременные женщины и пациенты, поступающие в стационар для плановых хирургических вмешательств), но и при существующем уровне заболеваемости регистрация всего 4 больных с официально установленным диагнозом профессионального гепатита за 17 лет позволяет предполагать наличие существенных изъянов в системе расследования причин заражения МР вирусами гепатита HBV и HCV. В связи с указанными обстоятельствами необходимо совершенствование системы учета и расследования случаев парентеральных вирусных гепатитов для объективной оценки возможной связи этих заболеваний с профессией. В частности, представляется целесообразным при регистрации случая гемоконтактного гепатита у МР, фиксировать в отчетных документах не только его профессию и место работы, но и специальность с указанием на существовавший в процессе работы риск инфицирования при контакте с кровью пациентов.

Литература:

1. Барамзина С.В. Хронические гепатиты В и С как стигма: актуальна ли проблема для российского общества? // Терапевтический архив. 2019. № 11. С. 4–15.
2. Бацких С.Н. Использование методов диагностики хронического гепатита С в эпоху терапии препаратами прямого противовирусного действия / С.Н. Бацких, В.П. Чуланов, В.И. Покровский // Инфекционные болезни. 2019. № 4. С. 62–68.
3. Гарипова Р.В. Профессиональные заболевания медицинских работников от воздействия инфекционных агентов: современное состояние проблемы. / Р.В. Гарипова, Л.А. Стрижаков, К.Т. Умбетова К.Р. Сафина // Медицина труда и промышленная экология. 2021. № 61 (1). С. 13–17.
4. Карягина М.С. Вирусные гепатиты В и С: сходство и различие // Лечащий врач. 2019. № 9. С. 74–79.
5. Сандлер Ю.Г. Клинико-иммунологические и морфологические особенности различных вариантов аутоиммунного гепатита / Ю.Г. Сандлер, К.Г. Салиев, С.Н. Бацких // Терапевтический архив. 2020. № 2. С. 43–47.
6. Сюрин С.А. Условия труда и профессиональная заболеваемость медицинских работников Мурманской области // Санитарный врач. 2019. № 1. С. 28–31.

УДК 615.03

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ

Позднякова[1] М.Г., Лялина[2,3] Л.В.
[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Острые респираторные вирусные инфекции составляют ведущую группу заболеваний в структуре инфекционных инфекций. Полиэтиологичночть возбудителей, схожесть клинических проявлений и возникновение вторичных осложнений усложняют дифференциальную диагностику и этиотропную терапию. Провели исследования профилактической эффективности противовирусного препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты и индуктора интерферона (оксодигидроакридинилацетата натрия для внуриочаговой профилактики ОРВИ и гриппа среди контактных лиц в эпидемиологическом очаге. Подтвержденная эффективность этих препаратов позволяет использовать их в период сезонного подъема ОРВИ.

PREPARATIONS FOR NON-SPECIFIC PREVENTION OF ARVI

Pozdnyakova[1] M.G., Lyalina[2,3] L.V.
[1]Federal State Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia
[2]Federal Budgetary Institution of Science "Saint-Petersburg Pasteur Institute" of Rospotrebnadzor, Saint-Petersburg, Russia
[3]Federal State Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Acute respiratory viral infections constitute the leading group of diseases in the structure of infections. The polyetiological nature of pathogens, the similarity of clinical manifestations and the occurrence of secondary complications complicate differential diagnosis and etiotropic therapy. Studies of the prophylactic efficacy of the antiviral drug imidazolylethanamide of pentanedioic acid and the inducer of interferon (sodium oxodihydroacridinyl acetate) for intrafocal prevention of acute respiratory viral infections and influenza among contact persons in the epidemiological focus have been carried out. The confirmed effectiveness of these drugs allows them to be used during the seasonal rise of ARVI.

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции ведущая группа заболеваний в структуре инфекционных болезней. Респираторные вирусы, достаточно быстро распространяются в популяции человека, в короткие сроки преодолевая значительные расстояния и при этом инфицируют одновременно большие группы людей. Полиэтиологичность возбудителей, схожесть клинических проявлений и возникновение вторичных осложнений создают сложности в проведении дифференциальной диагностики и этиотропной терапии.

В последние годы накоплен большой опыт применения отечественных препаратов из различных фармакологических групп (противовирусные, индукторы интерферона), которые показали эффективность в профилактике ОРВИ. Их своевременное применение позволяет проводить неспецифическую профилактику ОРВИ как в предэпидемический период – сезонная профилактика, так и в эпидемических очагах, как экстренная профилактика.

Материалы и методы. В исследовании оценена профилактическая эффективность противовирусного препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты для внутриочаговой профилактики ОРВИ и гриппа среди контактных лиц в эпидемиологическом

очаге. Препарат применяли в течение 7 дней в стандартной дозе 90 мг однократно в сравнении с плацебо у лиц, имеющих контакт с больными гриппом и ОРВИ в очагах инфекции. Общее число наблюдаемых составило 400 человек, которые были рандомизированы в основную и контрольную группу. В исследование было изучено 43 эпидемиологических очага. Число эпидемиологических очагов соответствовало числу источников инфекции. Самым распространенным очагом инфекции была студенческая группа в высшем учебном заведении (65,1%), на втором месте общежитие (30,2%), 2 эпидочага находились в семье (4,7%). Число лиц у эпидемиологических очагов составляли от 2 до 19 человек. Диагноз ОРВИ, гриппа у источников инфекции и у контактных лиц диагностирован при помощи специфических методов – ПЦР и ИФ. Результат применения препарата: наиболее статистически значимое снижение риска развития ОРВИ, гриппа в основной группе отмечено в период приема препарата – с 1 по 7 день исследования. В данный период заболеваемость ОРВИ, в 2,7 раза ниже, чем в контрольной группе (ИЭ=2,7). Коэффициент эффективности (КЭ) с 1 по 7 день составил 63%.

Во втором исследовании был применен индуктор ИФН – оксодигидроакридинилацетат натрия среди сотрудников крупного промышленного предприятия в мегаполисе. Препарат назначали в дозе 250 мг однократно. На момент начала исследования общее число наблюдаемых лиц составляло 2150 человек, из которых 184 человека получили препарат в качестве профилактического средства.

В ходе исследования были сформированы две группы – основная и контрольная. Основная группа – 156 человек, вошли все сотрудники предприятия, которые заболели ОРВИ, или гриппом в период с 1-го по 28-й день после применения препарата или для лиц, его не получавших. В контрольную группу – 300 человек, вошли, не заболевшие ОРВИ, или гриппом вне зависимости от того, получали они препарат или не получали.

В результате исследования показана высокая профилактической эффективности препарата. Было показано, что риск возникновения ОРВИ, в течение 28 дней после однократного профилактического применения оксодигидроакридинилацетат натрия в 2,78 раза меньше, чем в случае, если данный препарат не применяли.

Заключение. Проведенные исследования по изучению эффективности препаратов (противовирусного – имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты и индуктора интерферона – оксодигидроакридинилацетат натрия) при неспецифической профилактике показали хорошую эффективность и возможность использования в период сезонного подъема ОРВИ.

УДК 616.36–002–022.6(075,07)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ А И Е СРЕДИ КОНТИНГЕНТОВ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗНЫМИ КЛИМАТИЧЕСКИМИ УСЛОВИЯМИ

Полянина А.В., Быстрова Т.Н.

ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Проведенные комплексные исследования на территориях с различными климатическими условиями (на примере Нижегородской области и Республики Таджикистан) позволили определить долю гепатита А и гепатита Е в структуре острых вирусных гепатитов, показать вариабельность частоты обнаружения антител к вирусам гепатитов А и Е среди разных контингентов населения, выявить группы повышенного риска инфицирования вирусом гепатита Е, что, в свою очередь, позволило охарактеризовать эпидемиологические особенности вышеуказанных инфекций. Выявленные особенности послужили теоретической основой для организации дифференцированного эпидемиологического надзора и контроля данных нозологических форм среди определенных коллективов.

Ключевые слова: гепатит А, гепатит Е, манифестный и латентный компоненты эпидемического процесса, превалентность, инцидентность, эпидемиологический надзор.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ENTERAL HEPATITIS A AND E AMONG THE CONTINGENTS OF INCREASED RISK OF INFECTION IN AREAS WITH DIFFERENT CLIMATIC CONDITIONS

Polyanina A.V., Bystrova T.N.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Comprehensive studies in areas with different climatic conditions (on the example of the Nizhny Novgorod Region and the Republic of Tajikistan) were performed to evaluate the relative frequencies and molecular epidemiological features of hepatitis types A and E in various population groups and to search for evidence of risk factors for hepatitis A and E virus infections. Results obtained in these studies can be used as theoretical basis for organization of differentiated epidemiological surveillance and control of these nosological forms in certain population groups.

Key words: hepatitis A, hepatitis E, manifest and latent components of the epidemic process, prevalence, incidence, epidemiological surveillance.

Введение Вирусные гепатиты (ВГ) до настоящего времени представляют собой важную и актуальную проблему инфекционной патологии, нанося огромный ущерб здоровью населения и экономике всех стран мира. Среди ВГ особое место занимают гепатиты А и Е (ГА, ГЕ). В России в последнее десятилетие ГА стойко занимает второе место после хронического гепатита С по величине экономического ущерба среди вирусных гепатитов. В 2019 г. он составил больше 576 млн. рублей [1, 2, 4]. Одним из менее изученных является гепатит Е. Вместе с тем ежегодно в мире вирусом гепатита Е (ВГЕ) инфицируются до 20 млн. человек, приводя в 30% случаев к смертности беременных [3, 5, 8]. Современная эпидемиологическая характеристика ГЕ определяется климатогеографическим типом территории (эндемичные – тропический, субтропический климат и неэндемичные – умеренный климат).

Цель исследования. Изучить эпидемиологические особенности ГА и ГЕ на территории крупного города европейской части России (умеренный климат) и в воинских коллективах, дислоцированных на территории Республики Таджикистан (РТ) (субтропический климат).

Материалы и методы. С целью сравнительного изучения распространенности ГЕ и ГА на территориях с различными климатическими условиями, включая скрыто протекающий компонент эпидемического процесса (ЭП), изучена этиологическая и иммунологическая структура в отношении ВГЕ и ВГА населения Нижегородской области (НО) и военнослужащих, проходящих службу по призыву и контракту в РТ. С целью изучения распространенности ГЕ среди отдельных контингентов населения и выявления групп повышенного риска инфицирования ВГЕ на территории умеренного климата под наблюдением находились работники животноводческих комплексов и предприятий мясоперерабатывающей промышленности (МПП).

Комплекс лабораторных тестов включал определение маркёров вирусных гепатитов: анти-ВГЕ IgM, анти-ВГЕ IgG с использованием тест-систем НПО «Диагностические системы» (Н. Новгород); РНК ВГЕ с использованием экспериментального набора реагентов для ПЦР ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва); анти-ВГА IgM, анти-ВГА IgG, HBsAg, анти-HBcore IgM, анти-ВГС с определением спектра (core, NS3, NS4, NS5), анти-ВГС IgM с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); РНК ВГА, ДНК ВГВ, РНК ВГС с применением тест-систем ООО «ИнтерЛабСервис». Обследовано 6143 человека, проведено 27432 исследования.

Результаты и обсуждение. При изучении этиологической структуры острых ВГ в РТ установлено, что ведущей нозологической формой среди военнослужащих является ГА, доля которого составляет 51,2±4,5% в микст-вариантах и 48,7±4,6% как моноинфекция. Наиболее

часто ГА регистрировался среди военнослужащих в возрасте 21–30 лет (36,8%), призванных из РФ и проходивших службу по контракту (82,5%).

Суммарная инфицированность ВГЕ с учетом гепатитов смешанной этиологии (в сочетании с ГА и ГВ) составила 18,8±3,6%. Заболеваемость ГЕ регистрировалась у военнослужащих, прибывших из разных регионов России и призванных из РТ, с одинаковой частотой (p>0,05).

Этиологическая структура ОВГ в НО сопоставима с таковой в РТ, где также установлено преобладание гепатитов с фекально-оральным механизмом передачи, на долю которых пришлось 57,3±4,3%. Показатель превалентности ГА составил 44,3±3,7%. При этом неожиданно высокой оказалась доля ГЕ, которая в условиях спорадической заболеваемости составила 13,0±2,9%, лишь в 1,4 раза уступая аналогичному показателю среди военнослужащих на территории с высокой активностью ЭП ГЕ. Манифестные формы ГЕ на исследуемых территориях возникали преимущественно у лиц в возрасте 18–49 лет, что соответствует данным литературы [6, 7].

На территории умеренного климата установлена прямая корреляция интенсивности манифестного компонента ЭП ГЕ и ГА (r=+0,6). В фазе периодического подъема заболеваемости ГА (40,0±4,2$^0/_{0000}$) возрастает доля ГЕ в структуре ОВГ до 13,0±2,9%, показатель инцидентности до 6,9±1,7$^0/_{0000}$; в межэпидемический период (4,4±0,6$^0/_{0000}$) эти показатели снижаются до 8,3±2,3% и 0,9±0,2$^0/_{0000}$ соответственно.

С целью выявления скрытопротекающего компонента ЭП ГА и ГЕ изучена распространенность антител к ВГА и ВГЕ классов IgM и IgG среди различных контингентов населения на исследуемых территориях. Следует отметить, что анти-ВГА IgG на 11,8% чаще обнаруживались у военнослужащих по призыву, чем у лиц, проходивших военную службу по контракту, причем наиболее высокая доля серопозитивных выявлена среди военнослужащих в возрасте 18–25 и 31–35 лет (78,7±2,5%), имеющих высокий (более 500 мМЕ/мл) защитный титр антител.

Изучение иммуноструктуры к ВГЕ показало иную картину. Высокие показатели обнаружения анти-ВГЕ IgG выявлены у военнослужащих по призыву, призванных из РТ, каждый второй военнослужащий этой категории имел антитела к ВГЕ (55,9±5,1%). У военнослужащих по контракту этот показатель составил 36,2±3,2%. Показатель превалентности анти-ВГЕ у военнослужащих, призванных из РФ, был в 2,5 раза ниже, чем у призванных из РТ. По мере увеличения срока пребывания в РТ (с 3 месяцев до 2 лет) частота обнаружения анти-ВГЕ, в отличие от анти-ВГА, возросла в 2 раза.

В РТ выявлена прямая корреляционная связь между заболеваемостью гепатитами с фекально-оральным механизмом передачи и характером водоснабжения и качеством питьевой воды. Так, латентный и манифестный компоненты ЭП энтеральных гепатитов в частях Душанбинского гарнизона оказались в 4–5 раз ниже, чем в частях, дислоцированных на границе с Афганистаном. Аналогичные результаты получены по количеству нестандартных проб воды по бактериологическим показателям, которые в 1,7 раза были выше в высокогорных районах.

В условиях умеренного климата распространенность латентного компонента ЭП ГА, в целом, соответствовала уровню заболеваемости ГА. Показатель серопревалентности анти-ВГА среди «условно здорового» населения НО в период проведения обследования составил 45,0±1,5%, причем наиболее высокая иммунная прослойка выявлена в старших возрастных группах 30–49 и старше 50 лет (45,2±1,5% и 87,3±2,3% соответственно).

Серологический мониторинг ВГЕ среди взрослого «условно здорового» населения НО продемонстрировал увеличение количества серопозитивных лиц от 1,03±1,0% в 2003 году до 9,3±2,2% в 2019 году, что свидетельствует о росте интенсивности латентного компонента ЭП ГЕ. Важно отметить, что антитела выявлялись только у лиц старше 15 лет с колебаниями в разных возрастных группах от 2,7±1,2% до 5,2±1,4%, что соответствует данным литературы о преимущественном поражении ГЕ взрослого населения [5, 7, 8].

Одним из возможных объяснений высокой для не эндемичной территории распространенности ГЕ является инфицирование населения от животных и птиц с бессимптомным течением инфекции [7].

Частота выявления маркеров ГЕ среди работников животноводческих хозяйств варьировала в зависимости от вида хозяйства и территории, на которой оно располагалось. Наибольшее количество серопозитивных выявлено среди работников свиноводческих хозяйств (31,0±4,1%), наименьшее – среди сотрудников птицефабрик области (6,4±1,3%). Встречаемость анти-ВГЕ IgG возрастала с увеличением стажа работы как в свиноводческих хозяйствах, так и на предприятиях МПП. При стаже работы до 5 лет инфицированными становятся 17,5±4,3%, при стаже более 25 лет – 50±2,3% сотрудников. На предприятиях МПП количество серопозитивных варьировало от 9,1±3,8% до 19,1±2,9%.

Заключение. Проведенные комплексные исследования позволили определить долю ГА и ГЕ в структуре ОВГ, показать вариабельность частоты обнаружения антител к ВГА и ВГЕ среди разных контингентов населения, выявить группы повышенного риска инфицирования ВГЕ, что, в свою очередь, позволило охарактеризовать эпидемиологические особенности вышеуказанных инфекций на территориях с различными климатическими условиями. Выявленные особенности послужили теоретической основой для организации дифференцированного эпидемиологического надзора и контроля данных нозологических форм.

Литература:

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор. 11 выпуск. / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб: ФБУН «НИИЭМ им. Пастера», 2018. 112 с.
2. ВОЗ. Гепатит А. Информационный бюллетень. Июль 2020. Доступно на: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru. (дата обращения 20.02.2021 г.).
3. ВОЗ. Гепатит Е. Информационный бюллетень. Июнь 2020. Доступно на: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru. (дата обращения 20.02.2021 г.).
4. Мукомолов С.Л., Михайлов М.И., Семененко Т.А. Бремя гепатита А в Российской Федерации: научный обзор // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 6. С. 24–34.
5. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатит А- и гепатит Е-инфекции на территории умеренного климата // Медицинский альманах. 2011. № 5. С. 29.
6. Семененко Т.А., Борисова В.Н., Зубкин М.Л. и др. Оценка интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 1. С. 15–22.
7. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Останкова Ю.В. и др. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе // Альманах клинической медицины. 2018. 46 (1). С. 50–58. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-50-58.
8. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus infection and susceptibility. A systematic Review. WHO/IVB/10.14. Доступно на: http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru. (дата обращения 20.02.2021 г.).

УДК 578.7

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ЭТИОЛОГИИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ОТДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ

Романенкова[1] Н.И., Розаева[1] Н.Р., Бичурина[1] М.А., Канаева[1] О.И., Галимов[2] Р.Р., Черкасская[3] И.В., Шишко[4] Л.А.

[1]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия
[2]Управление Роспотребнадзора по Республике Коми, Сыктывкар, Россия
[3]Управление Роспотребнадзора по Саратовской области, Саратов, Россия
[4]Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области, Архангельск, Россия

Аннотация. В последние годы течение эпидемического процесса и клинические проявления энтеровирусной инфекции на разных территориях России имели существенные отличия. На одних территориях преобладали заболевания с клиникой энтеровирусного менингита, на других территориях превалировали экзантемные формы заболевания. Была установлена этиология спорадических и групповых заболеваний ЭВИ с разными клиническими формами. На некоторых территориях были выявлены очаги групповых заболеваний среди детей. Ведущие клинические формы энтеровирусной инфекции на отдельных территориях были обусловлены энтеровирусами, которые доминировали в циркуляции на той или иной территории. Этиологическими агентами энтеровирусного менингита были энтеровирусы вида В, чаще всего вирусы ЕСНО30, ЕСНО 6, 9 и 18, а также вирусы Коксаки В4 и В5. Этиологическим фактором экзантемных форм ЭВИ являлись энтеровирусы вида А, в основном вирусы Коксаки А16, А10 и А6, а также энтеровирус 71.

PECULIARITIES OF EPIDEMIC PROCESS AND ETIOLOGY OF ENTEROVIRUS INFECTION ON SOME TERRITORIES OF RUSSIA

Romanenkova[1] N.I., Rozaeva[1] N.R., Bichurina[1] M.A., Kanaeva[1] O.I., Galimov[2] R.R., Cherkasskaya[3] I.V., Shishko[4] L.A.

[1]Saint-Petersburg Pasteur Institute of epidemiology and microbiology, Saint-Petersburg, Russia
[2]Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Republic Komi, Syktyvkar, Russia
[3]Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Saratov Region, Saratov, Russia
[4]Centre of Hygiene and Epidemiology in Arkhangelsk Region, Arkhangelsk, Russia

Abstract. During the last years the epidemic process and the clinical picture of enterovirus infection on different territories of Russia had some peculiarities. On some territories enterovirus meningitis was the predominant form of infection, on other territories enterovirus infection with exanthema prevailed. We determined the etiology of sporadic and epidemic cases of enterovirus infection represented by different clinical forms. On some territories the epidemic foci of enterovirus infection among children were revealed. The clinical forms of enterovirus infection on some territories were provoked by enteroviruses which dominated in the circulation on one or other territory. Enteroviruses of species B, mainly Echovirus 30, Echoviruses 6, 9 and 18 as well as Coxsackieviruses B4 and B5 were the etiological agents of enterovirus meningitis. The etiological factors of enterovirus infection with exanthema were Enteroviruses of species A, mainly Coxsackieviruses A16, A10 and A6 as well as Enterovirus 71.

Введение. Неполиомиелитные энтеровирусы вызывают широкий спектр заболеваний, в том числе энтеровирусный менингит, менингоэнцефалит и параличи различной степени тяжести, а также экзантемные заболевания, такие как герпетическая ангина и экзантема полости рта и конечностей [1–7]. Эпидемические подъемы энтеровирусного менингита неоднократно регистрировались в России [2, 4–7, 10]. В последние годы в мире и в России

увеличилась доля экзантемных форм энтеровирусной инфекции [1, 3, 8–13]. Энтеровирусы разных серотипов могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя [2–4, 6, 10, 14]. Неполиомиелитные энтеровирусы обусловливают как спорадическую, так и вспышечную заболеваемость, что подчеркивает важность эпидемиологического и вирусологического надзора за энтеровирусной инфекцией [15].

Материалы и методы. Субнациональная полиомиелитная лаборатория ВОЗ на базе Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера сотрудничает с 14 административными территориями Российской Федерации, осуществляя диагностику острых вялых параличей, а также энтеровирусной инфекции. Для анализа заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) использовали сведения из формы № 2 государственной статистической отчетности. Выделение и идентификацию неполиомиелитных энтеровирусов проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [16] на культурах клеток RD и Hep-2. Для идентификации вирусов также применяли методы молекулярной диагностики – ОТ-ПЦР и секвенирование области генома VP1 [17].

Результаты и обсуждение. Проведенными исследованиями показано, что течение эпидемического процесса и клинические проявления заболеваний энтеровирусной инфекцией на отдельных территориях в разные годы имели существенные отличия. На некоторых территориях значительная часть ЭВИ характеризовалась клиникой энтеровирусного менингита (ЭВМ) и имела тяжелое или среднетяжелое течение, на других территориях большинство заболеваний ЭВИ сопровождалось экзантемными проявлениями и протекало довольно легко (таблица 1).

Таблица 1. Доля случаев энтеровирусной инфекции с разной клинической картиной на отдельных территориях России в 2016–2019 годах

Территории	2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	% ЭВМ	% экзантем	% ЭВМ	% экзантем	% ЭВМ	% экзантем	% ЭВМ	% экзантем
Санкт-Петербург	89,6	2,6	35,6	21,5	48,5	19,6	41,0	29,4
Архангельская область	43,6	12,8	50,7	49,3	65,4	30,8	46,6	21,6
Саратовская область	77,7	16,5	65,2	28,8	64,7	27,9	55,0	42,5
Новгородская область	56,7	36,6	55,6	33.3	47,8	30,4	4,3	95,7
Республика Коми	26,7	26,7	5,4	59,5	7,8	61,3	3,2	86,2
Ленинградская область	11,3	50,4	4,3	62,2	1,9	79,0	5,2	77,6
Мурманская область	7,0	53,2	0,5	78,1	0,9	86,0	0,6	88,4
Вологодская область	17,2	82,8	9,9	46,1	17,0	58,2	24,6	50,8

Были выявлены очаги групповых заболеваний среди детей, в основном в детских коллективах. В Санкт-Петербурге на протяжении ряда лет фиксировались групповые заболевания с клиникой энтеровирусного менингита. Этиологическим фактором заболеваний были энтеровирусы ECHO30, ECHO6, 9 и 18, а также вирусы Коксаки B5. В Саратовской области в 2016 и 2018 годах этиологическим фактором групповых случаев энтеровирусного менингита был энтеровирус ECHO30. В 2017 году в Саратовской области энтеровирусные

менингиты были вызваны энтеровирусом ЕСНО18, а в 2019 году – вирусом Коксаки В5. В Архангельской области энтеровирусы ЕСНО6, ЕСНО30 и Коксаки В5 обусловили групповые и спорадические заболевания энтеровирусным менингитом в 2016–2019 годах.

На территории Ленинградской области в 2016–2019 годах была отмечена циркуляция энтеровирусов Коксаки А6, А16 и ЭВ 71, которые вызывали случаи групповых заболеваний ЭВИ с клиникой вирусной экзантемы. В Республике Коми этиологическим фактором случаев ЭВИ с проявлениями вирусной экзантемы в 2017–2019 годах оказались энтеровирусы Коксаки А6, А10 и А16. В Мурманской области в 2016–2019 годах при групповых и спорадических случаях ЭВИ с клиникой вирусной экзантемы были идентифицированы энтеровирусы Коксаки А6, А10, А16 и ЭВ 71.

В настоящее время наблюдается тенденция смещения клинической картины в сторону более легкого течения инфекции и вовлечения в инфекционный процесс детей младших возрастов. Энтеровирусной инфекцией с клиникой вирусной экзантемы чаще болеют неорганизованные дети в возрасте 1–2 года, а также организованные дети 3–6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения. Очевидно, что среди детей младших возрастов быстро осуществляется передача инфекции контактно-бытовым путем, что приводит к возникновению групповых заболеваний. Напротив, ЭВИ с клиникой энтеровирусного менингита чаще всего наблюдаются у детей в возрасте 7–14 лет, а также нередко у детей 3–6 лет. Групповые заболевания ЭВМ обычно регистрируются в школах или в детских дошкольных учреждениях. При этом доля тяжелых и среднетяжелых случаев энтеровирусного менингита в структуре клинических форм ЭВИ постепенно снижается на все большем числе территорий.

Необходимо отметить, что наблюдаемые изменения в структуре клинических форм ЭВИ согласуются с процессом смены видов и типов энтеровирусов, превалирующих в циркуляции среди населения. До 2016 года на большинстве территорий эпидемические подъемы заболеваемости ЭВИ были связаны с активной циркуляцией энтеровирусов вида В, которые вызывали заболевания энтеровирусным менингитом. Этиологическим фактором ЭВМ были вирусы ЕСНО30, а также вирусы ЕСНО6, ЕСНО9 и Коксаки В1-6 [2, 5, 6, 7]. В 2017 году в Саратовской области эпидемический подъем ЭВИ был связан с массовыми случаями энтеровирусного менингита, этиологическим фактором которых был энтеровирус ЕСНО18 [10]. В то же время, начиная с 2017 года, на многих территориях России наблюдается более активная циркуляция энтеровирусов вида А. В 2017–2019 годах к этому виду относилось около 50% энтеровирусов, детектированных у больных ЭВИ. Энтеровирусы вида А, являются ведущим этиологическим фактором экзантемных форм заболеваний ЭВИ. При этом в отдельные годы на большинстве из 14 сотрудничающих территорий в циркуляции энтеровирусов доминировали вирусы Коксаки А разных типов. В 2017 году лидером был ЭВ Коксаки А6, который составил две трети от всех выделенных вирусов Коксаки А. В 2018 году треть идентифицированных вирусов была представлена ЭВ Коксаки А4. В 2019 году лидирующие позиции среди вирусов Коксаки А занял ЭВ Коксаки А16, а доли ЭВ Коксаки А4, А10 и А6 уменьшились.

Широкая циркуляция вируса Коксаки А6 в мире началась в двухтысячных годах в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, в частности во Вьетнаме и Китае [8, 11, 12]. Крупные вспышки экзантемных заболеваний, вызванные этим вирусом, были зафиксированы во Франции, Испании и Финляндии [9, 13, 18]. Активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа Коксаки А6 [8]. Вирус Коксаки А6 постепенно занимал лидирующую позицию среди энтеровирусов вида А, которые вызывали экзантемные формы ЭВИ и герпетическую ангину в России. В 2017 году его циркуляция была отмечена на 64 территориях Российской Федерации, в том числе на нескольких территориях Северо-запада России, где он обусловил эпидемические подъемы энтеровирусной инфекции [10]. На трех территориях СЗФО были зафиксированы групповые заболевания энтеровирусной экзантемой полости рта и конечностей среди детей дошкольного возраста, этиологическим фактором инфекции был энтеровирус Коксаки А16 [1, 10].

Заключение. Результаты исследования доказали важность проведения эпидемиологического расследования спорадических и групповых случаев заболевания энтеровирусной инфекцией и необходимость вирусологического и молекулярно-генетического исследования материала от больных с целью установления этиологического фактора заболевания. После сертификации Российской Федерации в составе Европейского региона как территории, свободной от полиомиелита, возрастает значение эпидемиологического и вирусологического надзора за энтеровирусной инфекцией [15]. Полученные данные способствуют накоплению новой информации о циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов среди населения. Эти данные также позволяют проследить смену доминирующих в циркуляции типов энтеровирусов и помогают понять закономерности развития эпидемического процесса при энтеровирусной инфекции.

Литература:

1.Бичурина, М.А. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией, обусловленные вирусами Коксаки А16, на Северо-западе России / М.А. Бичурина, Н.И. Романенкова, Н.А. Новикова [и др.] // Журн. Микробиол. – 2014. – № 2. – С. 51–58.

2.Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-Западе России в 2013 году / М.А. Бичурина, Н.И. Романенкова, Л.Н. Голицына [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 84–91.

3.Голицына, Л.Н. Вирус Коксаки А6 в Российской Федерации в 2014 году / Л.Н. Голицына, В.В. Зверев, Н.В. Парфенова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – № 28. – С. 12–20.

4.Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 – возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006г. / А.Н. Лукашев, В.И. Резник, О.Е. Иванова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 16–21.

5.Романенкова Н.И. Вирусы Коксаки В1-6 как этиологический фактор энтеровирусной инфекции / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 65–71.

6.Романенкова, Н.И. Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 году / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Л.Н. Голицына [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 98–108.

7.Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко, Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина [и др.] // Журнал Инфекция и Иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 65–72.

8.Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.

9.Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. Emerg. Infect Dis. 2009. Sep; 15(9):1485-88.

10.Романенкова Н.И. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году / Н.И. Романенкова, Л.Н. Голицына, М.А. Бичурина [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2018. – Т. 10. № 4. – С. 124–133.

11.Donato C., Le T.H., Nguen T.H., Tran M.H., Le V.D., Ta T.D.N., Nguen V.K., Nguen V.T., Vijaykrishna D. Genetic characterization of Enterovirus 71 strains circulating in Vietnam in 2012. Virology. 2016 Aug;495:1-9.

12.Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. J. Clin. Microbiol. 2010 Feb; 48 (2): 619–622.

13.Mirand A., Henqell C., Archimbaud C. et. al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with Coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. Clin. Microbiol. Infect. 2012, 18: 110–118.

14.Новикова, Н.А. Молекулярный мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов на территории России в 2008–2011 г. / Н.А. Новикова, Л.Н. Голицына, С.Г. Фомина, Е.И. Ефимов // Журн. Микробиол. 2013. № 1. С. 75–78.
15.Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Худякова Л.В. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и её роль в структуре инфекционной патологии в мире. Журн. микробиол. 2010, 2: 113-120.
16.Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva: World Health Organization. 2004. 157 p.
17.Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. Clin. Microbiol. 2006 Aug; 44 (8): 2698–704.
18.Bracho MA, Gonza´lez-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. Emerg. Infect. Dis. 2011 Dec; 17 (12): 2223–3.

УДК 616.9-002.952:595.421Ixodidae -036.22(571.620)"2015/2019"

КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Романова[1] А.П., Драгомерецкая[1] А.Г., Троценко[1] О.Е., Белкина[1] Н.В., Каравянская[2] Т.Н.
[1]ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия
[2]Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Хабаровск, Россия

Аннотация. Проведен ретроспективный анализ эпидемической ситуации по клещевым трансмиссивным инфекциям в Хабаровском крае за 2015–2019 гг. Проанализированы данные об обращаемости по поводу присасывания клещей, инфицированности иксодовых клещей, удаленных после присасывания к человеку, заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями населения края. На территории края существуют условия для контакта населения с иксодовыми клещами при посещении природных территорий. Переносчиками вируса клещевого энцефалита и других клещевых трансмиссивных инфекций являются все 4 вида клещей, имеющих эпидемиологическое значение. При этом число заболевших клещевым риккетсиозом в крае ежегодно превышает количество зарегистрированных случаев заболеваний другими клещевыми трансмиссивными инфекциями.

Ключевые слова: заболеваемость, клещевой энцефалит, клещевые трансмиссивные инфекции, иксодовые клещи.

TICK-BORNE INFECTIONS IN THE KHABAROVSK REGION

Romanova[1] A.P., Dragomeretskaya[1] A.G., Trosenko[1] O.E., Belkina[1] N.V., Karavyanskaya[2] T.N.
[1]FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal Service on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russia
[2]Rospotrebnadzor regional office of the Khabarovsk krai, Khabarovsk, Russia

Abstract. A retrospective analysis of epidemical situation on tick-borne infections in Khabarovsk region during 2015–2019 years was conducted. Data including elevation of people noticing attached ticks appealability, removed ixodic ticks infectious rate, incidence of tick-borne infections among population of the region was analyzed. The Khabarovsk krai territory has a setting for high risk of human contact with ixodic ticks in natural surroundings. Four species of ixodic ticks are relevant carriers of tick-borne encephalitis and other tick-borne infections. However, number of tick typhus cases annually exceeds the number of registered cases of other tick-borne infections.

Key words: incidence, tick-borne encephalitis, tick-borne infecitons, ixodic ticks.

Введение. На территории Хабаровского края существуют природные очаги – естественные экосистемы, которые включают в себя популяции возбудителей [1, 2]. Помимо клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) большую проблему для здравоохранения представляют КТИ бактериальной природы, в первую очередь – возбудители иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) и клещевого риккетсиоза (КР).

Материалы и методы. В период с 2015 по 2019 годы проведен ретроспективный анализ эпидемической ситуации по клещевым трансмиссивным инфекциям на территории Хабаровского края.

Выявление антигена вируса клещевого энцефалита и нуклеиновых кислот (НК) возбудителей КТИ в клещах, удалённых после присасывания, осуществляли с помощью наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Амплификацию НК проводили на термоциклере с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX 96» («Bio-Rad», США).

Для обработки полученных данных применяли метод расчета стандартной ошибки выборки *SE* для оценки доли качественного признака в генеральной совокупности и метод доверительных интервалов. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента.

Количественные изменения уровня инцидентности КТИ в десятилетней динамике выявляли при помощи показателя среднего темпа прироста/снижения ($Т_{ср.пр./сниж.}$). Для выявления связи между показателями заболеваемости КТИ и инфицированности иксодовых клещей, вычисляли линейный коэффициент корреляции, используя формулу Пирсона.

Результаты и обсуждение. За период с 2015 по 2019 гг. показатель обращаемости населения по поводу присасывания клещей в Хабаровском крае снизился с 8044 до 6546 обращений. Среднемноголетний показатель (СМП) обращаемости на территории края составил 6 707 случаев. Учитывая возможность самостоятельного удаления присосавшихся клещей населением, фактическое число лиц, пострадавших от их нападений, может быть несколько больше регистрируемого.

В результате исследования напитавшихся клещей на наличие антигена вируса клещевого энцефалита (КЭ) в 2017–2019 гг., положительный результат был получен в 1,2% (95% ДИ: 0,99–1,46%) (103 из 8406 проб) случаев. В разные периоды эпидемического сезона статистически значимых различий в выявляемости антигена вируса КЭ не обнаружено ($p>0,05$). Среднемноголетний показатель выявляемости антигена вируса КЭ в клещах, удаленных после присасывания к человеку в Хабаровском крае за пятилетний период, составил 3,3% (95% ДИ: 2,96–3,56%). При этом, в разные годы наблюдались значительные колебания показателей инфицированности клещей вирусом КЭ (от 7,1% в 2015 году до 0,9% в 2019 году).

Генетический материал возбудителей Лайм-боррелиоза *Borrelia b.s.l.* в эпидемический сезон 2017–2019 гг. был выявлен в 38% (95% ДИ: 35,96–40,06%) (821 из 2160) проб. С апреля по июль–август был выявлен статистически значимый рост показателей выявляемости ДНК *Borrelia b.s.l.*, затем следовало снижение этих значений к концу эпидемического сезона ($p<0,05$).

В 2017–2019 гг. ДНК *B. miyamotoi* была обнаружена в 6,7% (95% ДИ: 5,08–8,30%) (62 из 927 проб). Более высокие показатели выявляемости генетического материала возбудителя были зафиксированы с апреля по июнь и с августа по сентябрь. Зафиксировано статистически значимое снижение этих показателей до 2,4% (95% ДИ: 0,00–5,00%) в июле и до 0 в октябре, по сравнению с началом эпидемического сезона ($p<0,05$).

Важно отметить, что ежегодно выявляется сочетанное инфицирование клещей *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi s.l.* При этом значения Ct (порогового цикла реакции) ДНК *B. burgdorferi s.l.* в большинстве случаев значительно превышают Ct ДНК *B. miyamotoi,* что свидетельствует о более высоких концентрациях ДНК *B. burgdorferi s.l.* в исследуемом материале, и, следовательно, о более высоком, по сравнению с *B. miyamotoi,* уровне инфицирования клеща этим возбудителем [3].

В 2017–2019 гг. ДНК *A. phagocytophilum* за изучаемый период была обнаружена в 5,9% (95% ДИ: 3,78–8,03%) (28 из 474 проб). Показатели выявляемости генетического материала в

клещах, удаленных после присасывания к человеку, достигли своих пиковых значений в июне, составив 8,5% (95% ДИ: 4,50–12,43%) (t=0,28; p<0,05). В остальные периоды эпидемического сезона статистически значимых различий выявляемости ДНК возбудителя гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) не обнаружено (p>0,05).

Генетический материал возбудителей моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) в 2017–2019 гг. в течение эпидемического сезона был обнаружен в 5,5% (95% ДИ: 3,44–7,54%) (26 проб из 474). Статистически значимых различий выявляемости ДНК *E. muris/ E. chaffeensis* в течение эпидемического сезона не обнаружено (p>0,05). При сравнении показателей инфицированности переносчиков возбудителями ГАЧ и МЭЧ статистически значимых различий не выявлено – 5,9% (95% ДИ: 3,78–8,03%) и 5,5% (95% ДИ: 3,44–7,54%), соответственно (p>0,05).

На наличие генетического материала возбудителей клещевого риккетсиоза (КР) (*R. sibirica* и *R. heilongjiangensis*) было исследовано 658 экз. иксодовых клещей, удаленных после присасывания к человеку. ДНК *R.sibirica* была выявлена в 0,5% (95% ДИ: 0,00–0,97%) (3 из 658 проб), ДНК *R. heilongjiangensis* была обнаружена в 22,0% (95% ДИ: 18,87–25,20%) (145 из 658 проб).

Максимальные показатели зараженности клещей *R. heilongjangensis* были зафиксированы в июле и составили 48,0% (95% ДИ: 38,07–57,85%). К концу эпидемического сезона (октябрь) инфицированность клещей снизилась до 25,0% (95% ДИ: 0,50–49,50%).

Динамика показателей заболеваемости населения КВЭ в 2010–2019 гг. характеризовалась колебаниями показателей от 1 до 9 случаев заболевания в разные годы. Всего за исследуемый период в Хабаровском крае было зарегистрировано 58 случаев заболевания. При этом за десятилетний период была отмечена умеренная тенденция к снижению показателей заболеваемости ($T_{ср.сниж.}$=3,15%).

Результаты изучения патоморфоза заболевания свидетельствуют об уменьшении числа тяжелых очаговых форм КВЭ и преобладании менингеальных и лихорадочных форм. Анализ зависимости показателей заболеваемости КЭ от выявляемости антигена вируса КЭ в иксодовых клещах, удаленных после присасывания к человеку в Хабаровском крае, показал умеренную связь (r=0,58).

Уровень заболеваемости ИКБ в крае остается достаточно высоким (таблица 1). При этом отмечена выраженная тенденция роста показателей заболеваемости ($T_{ср.пр.}$=7,3%). Анализ зависимости показателей заболеваемости Лайм-боррелиозом от выявляемости ДНК *Borrelia b.s.l.* в иксодовых клещах, удаленных после присасывания к человеку в крае, показал умеренную связь (r=0,55).

За десятилетний период была отмечена выраженная тенденция роста показателей заболеваемости клещевым риккетсиозом ($T_{ср.пр.}$=16,4%).

В Хабаровском крае за период с 2013 по 2019 гг. был зарегистрирован 1 случай ГАЧ в 2013 году у жителя г. Хабаровска и 1 случай МЭЧ в 2014 году у жителя Верхнебуреинского района края. В 2015–2019 гг. случаи заболеваний ГАЧ и МЭЧ в Хабаровском крае не были зарегистрированы.

Заключение. При прогнозировании заболеваемости КТИ в регионе следует учитывать результаты эпидемиологических, эпизоотологических и энтомологических наблюдений в природных очагах, а также конкретные метеорологические условия в текущем и предшествующем прогнозируемому сезону годах. Нередки случаи одновременного инфицирования клещей несколькими патогенами, что может быть причиной возникновения микст-инфекций у пострадавших от присасывания клеща людей.

Литература:

1.Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука, 2015. 244 с.

2.Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б. Природно-очаговые инфекции в XX веке в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 30–35.

3.Мжельская, Т.В., Романова А.П., Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е. Инфицированность переносчиков разных видов как признак поливекторности природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций на территории Хабаровского края // Библиотека инфекционной патологии. В. 67. Хабаровск, 2018. 22 с.

УДК 616.36-002.2(075.9)

ВЛИЯНИЕ РЕМАКСОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ HCV-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Романова[1] Е.Б., Грушко[2] И.П., Твердохлебова[2] Т.И., Гапон[2] М.Н., Агафонова[2] В.В.
[1]МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия
[2]ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить влияние ремаксола на показатели функционального состояния эндотелия у больных HCV-ассоциированным циррозом печени (ЦП). Материалы и методы: в исследование включено 95 пациентов с ЦП в исходе гепатита С (ХГС). Методом рандомизации все пациенты были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали инфузионный препарат ремаксол. Больным второй группы вводили плацебо (изотонический раствор натрия хлорида). По своим исходным характеристикам сравниваемые группы обследованных нами пациентов были полностью сопоставимы. Функциональное состояние эндотелия оценивали по динамике концентрации в сыворотке крови эндотелина-1 (Эт-1) и активности фактора Виллебранда (ФВ). Результаты: исходные показатели уровня Эт-1 были повышены у 86,9% больных первой группы и у 83,7% пациентов группы сравнения. Одновременно с этим, повышенная активность ФВ регистрировалась соответственно у 65,2% и 67,3% пациентов. После завершения 10-дневного курса инфузионной терапии ремаксолом средний уровень ЭТ-1 снизился с 0,64±0,2 до 0,31±0,1 фмоль/л ($p<0,05$). Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении активности ФВ, средний показатель которой после лечения оказался достоверно ниже исходного (113,4±3,9% против 237,2±5,6%, $p<0,05$). В группе пациентов, получавших плацебо, уровень Эт-1 и активность ФВ существенно не менялись. Заключение: включение препарата ремаксол в терапию больных HCV-ассоциированным ЦП оказывает положительное влияние на функциональное состояние эндотелия.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, эндотелиальная дисфункция, ремаксол.

EFFECT OF REMAXOL ON INDICATORS OF FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH HCV-ASSOCIATED LIVER CIRROSIS

Romanova[1] E.B, Grushko[2] I.P., Tverdokhlebova[2] T.I., Hapon[2] M.N. Agafonova[2] V.V.
[1]City Hospital № 1 named after N.A. Semashko city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Objective: to evaluate the effect of remaxol on indicators of the functional state of the endothelium in patients with HCV-associated liver cirrhosis. Materials and methods: in a study of 95 patients with liver cirrhosis as a result of hepatitis C. All patients were randomized into two groups. Patients of the first group receive an infusion drug remaxol. Patients of the second group were injected with placebo (isotonic sodium chloride solution). According to their initial characteristics, the compared groups of the examined patients were completely comparable. The functional state of the endothelium was assessed by the dynamics of endothelin-1 activity in blood serum and von Willebrand factor activity. Results: baseline endothelin-1 levels were increased in 86,9% of patients in the first group and in 83,7% of patients in the first comparison group. At the same time, increased von Willebrand factor activity was recorded in 65,2% and 67,3% of patients, respectively. After completion of the 10-day course of infusion therapy with remaxol, the average endothelin-1 level decreased from 0,64±0,2 to 0,31±0,1 fmol/l ($p<0,05$). A similar pattern was observed in relation to the von Willebrand factor activity, the average efficacy rate after treatment was significantly lower than the initial one (113,4±3,9% versus 237,2±5,6%, $p<0,05$). In the placebo group, the endothelin-1 level and von Willebrand factor activity did not change. Conclusion: the inclusion of Remaxol in the treatment of patients with HCV-associated liver cirrhosis has a positive effect on the functional state of the endothelium.

Key words: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, endothelial dysfunction, remaxol.

Введение. ХГС является актуальной проблемой здравоохранения в связи с повсеместно широким распространением и возможностью неблагоприятных исходов [1–4]. В России эта проблема признана социально значимой на законодательном уровне. При этом, суммарный показатель экономических потерь в Российской Федерации, связанный с лечением больных ХГС, ежегодно достигает 700млн. руб. в год [4].

Научные достижения последних лет в изучении проблемы ХГС способствовали более глубокому пониманию механизмов прогрессирования заболевания, а также позволили определить новые терапевтические стратегии и существенно улучшить результаты лечения [5, 6].

В настоящее время является доказанным факт важной роли нарушений микроциркуляции и ЭД в патогенезе ХГС [7, 8]. Продолжаются поиски взаимосвязи маркеров ЭД с прогнозом неблагоприятных исходов ЦП у больных с HCV-инфекцией [9–15].

Как известно, в развитии хронических поражений печени является закономерным прогрессирование тканевой гипоксии с последующей деградацией мембран гепатоцитов, активацией свободно радикальных процессов, эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикацией [8, 16]. При поражениях печени гипоксия может быть как тканевой вследствие нарушения утилизации кислорода в гепатоцитах, так и циркуляторной при локальных и центральных нарушениях гемодинамики (шок любого происхождения, цирроз печени). Исходя из этого, совершенно обоснованным является утверждение, что любое несоответствие энергетической потребности гепатоцитов и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, составляет основу гипоксических нарушений при патологии печени [7, 17]. В условиях тканевой гипоксии печени, патофизиологическим субстратом которой является митохондриальная и эндотелиальная дисфункция, потенциально эффективны препараты – активаторы сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи [18–20]. К их числу относятся эссенциальные фосфолипиды и, как показывает реальная клиническая практика, они не всегда достаточно эффективны, а в ряде случаев могут индуцировать внутрипеченочный холестаз.

Альтернативным патогенетическим подходом является применение антиоксидантов-антигипоксантов, в состав которых входят естественные метаболиты, субстраты и кофакторы, участвующие в энергетическом обмене [18, 20, 21]. К их числу относится отечественный многокомпонентный инфузионный препарат «Ремаксол» (ООО «НТФФ. ПОЛИСАН», Россия). В его состав входят янтарная кислота, метионин, инозин, никотинамид, N-метилглюкамин, натрия хлорид, гидроокись натрия и магния хлорид.

Материалы и методы. Исследования проведены у 95 больных ЦП в исходе гепатита С в возрасте от 30 до 45 лет. Средний возраст обследованных составил 39±6,3 лет. Среди них мужчин 47 (49,5%) и женщин 48 (50,5%). Из исследования исключались лица с тяжелой сопутствующей патологией, а также с заболеваниями, при которых ЭД является одним из ведущих факторов патогенеза.

Верификация диагноза осуществлялась на основании общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных методов в соответствии со стандартом обследования больных ХГС (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 685н).

Исследование проводилось в ФБУН «РостовНИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора. Клинической базой явился Ростовский городской гепатологический центр МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону». Исследование было одобрено этическим комитетом МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону». Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы на 2 группы. По своим исходным характеристикам группы обследованных нами больных были полностью сопоставимы. Пациенты первой группы (46 чел.) получали препарат ремаксол 400 мл

внутривенно капельно ежедневно на протяжении 10 дней. Больным второй группы (49 чел.) вводилось плацебо (физиологический раствор в том же объеме).

В соответствии с задачами исследования нами была изучена динамика маркеров ЭД – уровень Эт-1, активность ФВ и концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови. Определение содержания Эт-1 в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием диагностических наборов фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH Co KG (Австрия). Активность ФВ исследовали агглютационным методом с помощью набора реагентов по ТУ 9398-031-05595541-2010 на оптическом агрегометре. Для определения уровня ИЛ-8 применен метод твердофазного ИФА с набором реактивов «ИФА-IL-8» фирмы ВЕКТОР-БЕСТ.

Результаты и обсуждение. При анализе клинических данных установлено, что во всех 100% случаев имел место компенсированный ЦП, кл. А по Child-Pugh.

Как показали проведенные исследования, концентрация Эт-1 превышала норму у абсолютного большинства обследованных нами пациентов. Также было установлено, что у больных ЦП закономерно повышается активность ФВ. При этом, исходный уровень Эт-1 у пациентов, получавших ремаксол, составил 0,64±0,2 фмоль/л, а в группе сравнения – 0,52±0,2 фмоль/л ($p>0,05$). В обеих группах обследованных нами больных была почти в 3 раза повышена по сравнению с нормой активность ФВ и составила соответственно – 237,2±5,6% и 224,1±6,3% ($p>0,05$). Кроме того, обнаружена прямая корреляционная связь между активностью этого фактора и уровнем АлАТ ($r=0,49$; $p<0,05$).

При оценке динамики показателей ЭД у больных ЦП, которым проводилась комплексная патогенетическая терапия с включением ремаксола, установлено, что уровень Эт-1 снизился на 48,4%, а активность ФВ уменьшилась на 47,8% (таблица 1). При этом, как уровень Эт-1, так и активность ФВ практически достигли нормы.

Таблица 1. Динамика показателей функционального состояния эндотелия у пациентов ЦП, получавших и не получавших ремаксол (X±m)

Показатель	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=49)		p1	p2	p3
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
Эт-1, фмоль/л	0,64±0,2	0,31± 0,1	0,52±0,2	0,43±0,2	<0,05	>0,05	<0,05
ФВ, %	237,2±5,6	113,4±3,9	224,1± 6,3	200,5±7,3	<0,05	>0,05	<0,05

Примечание. Достоверность различий между показателями: p1 – до и после лечения в основной группе; p2 – до и после лечения в группе сравнения; p3 – основной группы и группы сравнения после лечения.

Отметим, что в процессе лечения уровень Эт-1 в группе сравнения существенно не менялся по отношению к исходным показателям. Так, среднее значение его концентрации до лечения составило 0,52±0,2фмоль/л, а спустя 10 дней – 0,43±0,2 ($p>0,05$). Кроме того, в этой группе пациентов не отмечено статистически значимых изменений и в отношении активности ФВ. Его исходный средний показатель в этой группе больных был равным 224,1±6,3%, в аналогичный срок он составил 200,5±7,3% ($p>0,05$).

Что касается, уровня ИЛ-8, то он оказался повышенным у 46(48,4%) пациентов. Его средний уровень достоверно превысил норму и составил 11,7±7,1пг/мл ($p<0,05$). В то же время статистически значимой связи уровня ИЛ-8 ни с Эт-1, ни с ФВ, а также с выраженностью воспалительного процесса в печени не выявлено. По-видимому, повышенная концентрация ИЛ-8 не имеет непосредственного отношения к ЭД, а также нарушению морфологической структуры эндотелия. Не исключено, что ИЛ-8 реализует свои эффекты на эндотелиальную ткань опосредованно через другие, возможно, иммунные механизмы. Поэтому мы сочли необоснованным использовать ИЛ-8 в качестве критерия

оценки эффективности фармакологической коррекции ЭД у больных ЦП. И наоборот, наиболее информативными показателями ЭД у данного контингента больных оказались Эт-1 и ФВ.

Заключение. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что комплексная патогенетическая терапия больных HCV-ассоциированным ЦП с включением в нее ремаксола сопровождается значительным улучшением параметров функционального состояния эндотелия. С нашей точки зрения, наиболее перспективными препаратами, значительно улучшающими функцию эндотелия, по-прежнему остаются антиоксиданты-антигипоксанты. Они обладают способностью нивелировать последствия оксидативного стресса с восстановлением адекватного энергообеспечения тканей, что, в значительной мере, положительно влияет на функциональное состояние эндотелия.

Литература:

1. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С., Клушкина В.В., Исаева О.В., Игнатьева М.Е., Романенко В.В., Ооржак Н.Д., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2017; 9 (2): 56–64. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64
2. Lanini S., Easterbrook P.J., Zumla A., Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. Clin Microbiol Infect. 2016; 22 (10): 833–838. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.035.
3. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 304 с. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
4. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Дудина К.Р., Шутько С.А., Козина А.Н., Сафиуллина Н.Х., Федосеева Н.В., Белый П.А., Луговских Е.А., Рахманова А.Г., Хубутия М.Ш., Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Чесноков Е.В., Огарев В.В. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 2 (69): 18–33.
5. Шилов А.В., Мнихович М.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Кактурский Л. В., Рудницкий С. В., Нечаев Л. В. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017; 6 (2): 115–121.
6. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. World J Hepatol. 2015; Mar 27;7(3): 443–459. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.443.
7. Sherif H., Sherif H., Momtaz M., Hesham D. Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic HCV Infection. Medical journal of cairo university. 2014; 82 (1): 279–283.
8. Щёкотова А.П., Котельникова Л.П., Мугатаров И.Н., Федачук Н.Н. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. Фундаментальные исследования. 2013; 5-2: 451–455.
9. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16 (1): 4–15. https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
10. Сирчак Е.С. Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции при циррозе печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 7 (131): 43-47. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornye-markery-endotelialnoy-disfunktsii-pri-tsirroze-pecheni (дата обращения: 12.02.2021).
11. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (6): 733–742. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-otsenki-endotelialnoy-disfunktsii-i-vozmozhnosti-ih-primeneniya-v-prakticheskoy-meditsine (дата обращения: 12.02.2021).

12. Морозова Т.С. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии хронических диффузных заболеваний печени (обзор литературы). Уральский медицинский журнал 2016; 8 (141): 145–152.
13. Морозова Т., Гришина И., Гурикова И. Изменения сосудистого русла при хроническом гепатите и циррозе печени вирусной этиологии. Врач. 2016; 6: 74.
14. Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions. J Hepatol. 2014; Oct; 61 (4): 912–924. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.047.
15. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. Трансляционная медицина. 2014; 3: 5–15.
16. Ермолова Т.В., Карев В.Е., Ермолов С.Ю., Загудаева Н.С. Некоторые механизмы прогрессирования хронических заболеваний печени у пациентов с начальной стадией фиброза. Архивариус. 2017; 3 (18): 27–30.
17. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2016; 2 (28): 16–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
18. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. Терапевтический архив. 2013; 85 (1): 56–61.
19. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012; 4: 151–157.
20. Суханов Д.С., Петров А.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н., Саватеев А.В., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными инициирующими агентами. Фундаментальные исследования. 2011; 5: 159–168. URL: http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=21278 (дата обращения: 12.02.2021).
21. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И., Романцов М.Г., Никольская М.В., Афтаева Л.Н. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (11): 44–46. DOI: https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-11-44-46.

УДК 616-98

ОККУЛЬТНАЯ ФОРМА ВГВ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

Серикова Е.Н., Останкова Ю.В.
ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Вирус гепатита В (ВГВ) – высококонтагиозный ДНК-содержащий гепатотропный вирус сем. *Hepadnaviridae*. Детекцию проводят с использованием иммунологических, а также молекулярно-биологических методов (выявление ДНК ВГВ, в основном, с использованием технологии ПЦР). Пациенты, проходящие заместительную терапию с использованием программного гемодиализа, подвержены риску инфицирования ВГВ и могут представлять угрозу распространения ВГВ. Целью настоящего исследования является анализ распространенности серологических и молекулярно-биологических маркеров ВГВ среди пациентов, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа. Диагностика скрытой формы течения ХВГВ требует разработки и внедрения в рутинную лабораторную практику высокочувствительных молекулярных методов, которые позволяют выявлять ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке.

HBSAG-NEGATIVE HBV AMONG PATIENTS RECEIVING REPLACEMENT THERAPY BY HEMODIALYSIS

Serikova E.N., Ostankova Yu.V.
St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Abstract. Hepatitis B virus (HBV) is a highly contagious DNA-containing hepatotropic virus. Detection is carried out using immunological methods, as well as molecular biological methods (detection of HBV DNA, mainly using PCR technology). Patients undergoing substitution therapy using programmed hemodialysis are at risk of HBV infection and may pose a threat of HBV spread. The aim of this study is to analyze the prevalence of serological and molecular biological markers of HBV among patients receiving replacement therapy by programmed hemodialysis. Diagnostics of the HBsAg-negative CVHB requires the development and implementation of highly sensitive molecular methods, which allow detecting HBV DNA at a low viral load, into routine laboratory practice.

Введение. Гемоконтактные вирусные гепатиты, в частности гепатит В (ГВ), исторически представляли существенную проблему здравоохранения в отделениях гемодиализа. Несмотря на распространенность вакцинации, пациенты, находящиеся на гемодиализе, подвергаются повышенному риску инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ), ввиду высокой инвазивности и регулярности процедуры гемодиализа. Согласно данным зарубежных исследований, в развитых странах средняя распространенность ВГВ в таких учреждениях составляет 3,0%, медиана – 1,9% [1].

Инфицированные пациенты являются источником передачи инфекции между пациентами, а также представляют угрозу для медицинского персонала. После инфицирования ВГВ пациенты, находящиеся на гемодиализе, подвергаются большему риску стать хроническими носителями [2]. Помимо повышенного риска гепатоцеллюлярной карциномы, связанного с ВГВ, среди пациентов с почечной недостаточностью и хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) отмечается более высокий риск осложнений и смертность после трансплантации почки [3].

В настоящее время HBsAg является наиболее распространенным диагностическим маркером ВГВ-инфекции, однако HBsAg-негативная (скрытая, оккультная) форма ХВГВ (окГВ), по определению, не может быть выявлена без применения молекулярно-биологических подходов [4]. Обсуждая клиническую значимость окГВ, следует отметить, что при сохранении инфекционности, а значит и всех угроз, связанных с HBsAg-позитивной формой заболевания, окГВ, однако, не поддается учету и эпидемиологическому контролю. Кроме того, в настоящее время ведется обсуждение оценки минимальной инфицирующей дозы – ее снижения от 100 до 16 копий (или 3 МЕ) ДНК ВГВ [5]. Таким образом, настоящее исследование посвящено оценке распространенности скрытой формы ХВГВ среди пациентов гемодиализного центра в СЗФО.

Материалы и методы. Образцы плазмы крови без идентификационных данных пациентов предоставлены в рамках договора о научном сотрудничестве, получены информированные добровольные согласия от всех обследуемых. Включенные в анализ образцы (n=173) исследованы на присутствие серологических (HBsAg, анти-HBcore IgG, анти-HBs) и молекулярно-биологических (ДНК ВГВ) маркеров ВГВ. Для выявления ВГВ в плазме крови при низкой вирусной нагрузке использовался ранее предложенный способ обнаружения ДНК ВГВ на основе «гнездовой» ПЦР с электрофоретической детекцией [6]. Кроме того, было проведено тестирование на присутствие маркеров инфицирования вирусом гепатита С, ВИЧ и *Treponema pallidum*.

Результаты и обсуждение. Соотношение женщин и мужчин составило 54,9:45,1%, возрастной диапазон – 20–83 года. По результатам ИФА выявлено 7,5% ВГС(+) образцов. Достаточно высокий показатель связан с высоким риском заражения гемоконтактными

инфекциями в ходе процедуры гемодиализа. 1,1% – имели положительную РПГА, маркеры ВИЧ не обнаружены. Выявлено 1,1% HBsAg(+) образцов, анти-HBsAg Ig G (+) – 67%, анти-HBcore Ig G(+) – 24%, что свидетельствует о низком охвате вакцинацией группы пациентов.

Методом ПЦР с использованием коммерческой тест-системы АмплиСенс HBV-FRT (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) выявлены два ДНК ВГВ(+) случая с присутствием HBsAg. С использованием метода выявления ДНК ВГВ в плазме крови при низкой вирусной нагрузке на основе «гнездовой» ПЦР с электрофоретической детекцией [6] выявлены 2,8% ВГВ(+) образцов. За вычетом HBsAg(+) случаев, выявлены 1,7% ДНК ВГВ (+) случаев. Таким образом, распространенность HBsAg-негативной формы инфекции составила 1,7%. Полученные с использованием молекулярно-биологических подходов данные согласуются с данными западных коллег [1].

Заключение. Поверхностный антиген ВГВ не позволяет выявлять HBsAg-негативную форму ХВГВ. Диагностика оккультной формы течения ХВГВ требует разработки и внедрения в рутинный лабораторный скрининг высокочувствительных молекулярных методов выявления ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке. Пациенты, проходящие заместительную терапию с использованием программного гемодиализа, находятся в группе риска инфицирования ВГВ и могут представлять угрозу распространения ВГВ в связи с сохранением инфекционности при HBsAg-негативной форме течения заболевания.

Литература:

1.Burdick R.A., Bragg-Gresham J.L., Woods J.D., Hedderwick S.A., Kurokawa K., Combe C., Young E.W. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS // Kidney international. – 2003. – V. 63. – No 6. – P. 2222–2229.

2.London W.T., Drew J.S., Lustbader E.D., Werner B.G., Blumberg B.S. Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit // Kidney international. 1977. V. 12. No 1. P. 51–58.

3.Pol S., Samuel D., Cadranel J.F., Legendre C., Bismuth H. Hepatitis and solid organ transplantation // Transplantation proceedings. – 2000. – V. 32. – No 2. – P. 454–457.

4.Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection // World journal of gastroenterology. – 2016. V. 22. No 39. P. 8720.

5.Candotti D., Assennato S.M., Laperche S., Allain J.P., Levicnik-Stezinar S. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose // Gut. 2019. V. 68. No 2. P. 313–321.

6.Останкова Ю.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Выявление вируса гепатита В в плазме крови при низкой вирусной нагрузке // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. №. 10. С. 635–640.

УДК 614.4:616.98:579.834.115(470.63)

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ТЕРРИТОРИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ НА ЛЕПТОСПИРОЗ (2019–2020 гг.)

Сирица Ю.В., Зайцева О.А., Газиева А.Ю., Гнусарева О.А., Васильева О.В., Алехина Ю.А., Шапошникова Л.И., Дегтярев Д.Ю., Тищенко И.В.

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Грызуны и другие мелкие млекопитающие являются природными резервуарами лептоспир в Ставропольском крае, в эпизоотии также вовлечены сельскохозяйственные животные. Результаты эпизоотологического мониторинга в 2019–2020 годах свидетельствуют об активности природных очагов лептоспироза, что требует проведения профилактических мероприятий и регулярного эпизоотологического обследования территории края.

EPISOOTOLOGICAL MONITORING RESULTS FOR LEPTOSPIROSIS IN THE TERRITORY OF STAVROPOL REGION (2019–2020)

Siritsa Yu.V., Zaitseva O.A., Gazieva A.Yu., Gnusareva O.A., Vasilieva O.V., Alekhina Yu.A., Shaposhnikova L.I., Degtyarev D.Yu., Tishchenko I.V.
FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. Rodents and other small mammals are considered the natural reservoir for Leptospira in the Stavropol Territory, farm animals are also involved in epizootics. Epizootological monitoring results in 2019–2020 years indicate leptospirosis natural foci activity which requires preventive measures and regular epizootological survey of the territory.

Введение. Лептоспироз – зооантропонозная природно-очаговая инфекция. Резервуаром являются мелкие млекопитающие: грызуны и насекомоядные, у которых инфекция протекает бессимптомно [1].

Ставропольский край является эндемичной территорией по лептоспирозу. Ежегодно в крае регистрируется от пяти до девяти случаев заболевания людей [2].

В связи с этим, актуально проведение эпизоотологического обследования территорий с целью принятия решений по профилактике заболеваемости среди людей.

Цель работы – обобщить и проанализировать результаты эпизоотологического мониторинга на лепоспироз в Ставропольском крае (2019–2020 гг.).

Материалы и методы. Материалом исследования послужили пробы сухой крови мелких млекопитающих, птиц, пробы крови мелкого и крупного рогатого скота (МРС, КРС) и эпизоотологические данные за 2019–2020 гг., предоставленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» по Ставропольскому краю. Исследование полевого материала проводилось методом РМА. Систематизация и анализ данных выполнены с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. В Ставропольском крае в 2019 г. на лептоспироз обследовано 20 административных территорий. Методом РМА исследованы 930 проб, в том числе: от мелких млекопитающих – 921, МРС – 4 пробы, птиц – 2, хищные млекопитающие – 2, пресмыкающихся – 1. В результате обследования получено 18 положительных проб (1,9% исследованных). Антитела к возбудителю лептоспироза выявлены в пробах мышевидных грызунов и насекомоядных: мышь малая лесная – 8, мышь полевая – 2, мышь домовая – 2, белозубка малая – 2, белозубка обыкновенная – 2, полевка общественная – 1, а так же одной пробе от МРС. Положительные пробы выявлены при обследовании Георгиевского (3), Благодарненского (2), Новоалександровского (2), Предгорного (2), Советского (2), Шпаковского (2), Апанасенковского (1), Изобильненского (1), Ипатовского (1),Кочубеевского (1), Левокумского (1) районов.

Эпизоотологическое обследование на лептоспироз в 2020 г. проведено в 26 административных территориях края. В ходе обследования собраны 815 проб, в том числе: от мелких млекопитающих – 785, крупных млекопитающих (КРС, лошадь, осел) – 29, хищных млекопитающих – 2, птиц – 1. Методом РМА выявлены антитела к возбудителю лептоспироза в пробах мелких млекопитающих: мышь малая лесная – 4, полевка общественная – 4, мышь домовая – 3, мышь степная – 2, хомячок серый – 2, бурозубка обыкновенная – 1, заяц-русак – 1; пробах КРС – 7, лошади – 4, осла – 2. Положительные пробы выявлены в Красногвардейском (15), Советском (4), Петровском (3), Георгиевском (2), Ипатовском (2), Кировском (2), Благодарненском (1), Предгорном (1) районах. Положительные пробы составили 3,7% (30 проб) от общего числа исследованных.

Выводы. Проведенный анализ показал, что на территории края имеются активные природные очаги лептоспироза. Ежегодно в течение анализируемого периода антитела к возбудителю лептоспироза выявлялись в Благодарненском, Георгиевском, Ипатовском, Советском, Предгорном районах.

В течение двух лет подряд маркеры возбудителя лептоспироза отмечались у мыши малой лесной, мыши домовой, полевки общественной.

Рекомендуется проведение регулярного эпизоотологического мониторинга природных очагов, определение основных видов животных – резервуаров инфекции в многолетнем аспекте и мероприятий, направленных на профилактику лептоспироза у людей.

Литература:

1.Каршин С.П., Веревкина М.Н. Ландшафтно-эпизоотологическое районирование Ставропольского края по лептоспирозу // Ветеринарная патология. 2013. № 2. С. 92–96.

2.Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Семенко О.В. и др. Циркуляция возбудителей природно-очаговых инфекций в Ставропольском крае // Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней: сборник статей научно-практической конференции «Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней». Новосибирск: ООО «Типография Продвижение», 2019. С. 80–85.

УДК 571.27

ИНДИКАТОРЫ ОЦЕНКИ РИСКОВ И РЕСУРСОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Соколова Е.В.[1], Беляева В.В.[1], Козырина Н.В.[1], Семикова С.Ю.[2], Галиуллин Н.И.[3], Лебедева Е.П.[2], Гаврилова О.В.[2], Бешимов А.Т.[3], Хораськина А.А.[3], Суворова З.К.[1], Хохлова О.Н.[1]

[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

[2]ГКУЗ ЛО Центр СПИД, Санкт-Петербург, Россия

[3]ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ», Казань, Россия

Аннотация. Проведены исследования приверженности пациентов диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции в двух регионах Российской Федерации (Республика Татарстан и Ленинградская область) с применением анкетирования методом прямого опроса в письменной форме. На основе анализа полученных результатов сформулированы показатели, которые можно рассматривать в качестве факторов, способствующих формированию желательного поведения (ресурсы) и факторов, препятствующих этому процессу (риски). Эти индикаторы позволяют уточнить структуру дефицитов и возможностей формирования приверженности, что позволяет повысить качество оказания помощи при ВИЧ-инфекции.

INDICATORS FOR ASSESSING RISKS AND RESOURCES FOR BUILDING ADHERENCE IN HIV INFECTION: A PATIENT-CENTERED APPROACH

Sokolova E.V.[1], Belyaeva V.V.[1], Kozyrina N.V.[1], Semikova S.Yu.[2], Galiullin N.I.[3], Lebedeva E.P.[2], Gavrilova O.V.[2], Beshimov A.T.[3], Khoraskina A.A.[3], Suvorova Z.K.[1], Khokhlova O.N.[1]

[1]Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

[2]State Treasury Healthcare Institution "AIDS Center for the Leningrad Region", St. Petersburg, Russia

[3]State Autonomous Healthcare Institution "Republican Center for Combating AIDS and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Tatarstan", Kazan, Russia

Abstract. The study of patient adherence to dispensary observation and treatment of HIV infection in two regions of the Russian Federation (the Republic of Tatarstan and the Leningrad region) was carried out using a questionnaire by the direct survey method in writing. Based on the analysis of the results obtained, indicators have been formulated that can be considered as factors contributing to the formation of desirable behavior (resources) and factors that impede this process (risks). These indicators make it possible to clarify the structure of deficits and opportunities for the formation of adherence, which allows improving the quality of care for HIV infection.

Введение. С момента внедрения в практику лечения ВИЧ-инфекции высокоактивной антиретровирусной терапии увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-позитивных пациентов, следовательно требуется всё большее количество пациентов постоянно мотивировать на сохранение приверженности диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции**.** Формирование приверженности пациентов диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции на современном уровне осуществляется в рамках мультипрофессионального пациент-ориентированного подхода с использованием технологии консультирования. Приверженность в контексте ВИЧ-инфекции должна рассматриваться на уровне:

- поддержания своего здоровья,
- соблюдения режима диспансерного наблюдения,
- лечения заболевания.

Материалы и методы. Для изучения приверженности пациентов диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции в двух регионах Российской Федерации (Республике Татарстан и Ленинградской области) было проведено исследование, одним из этапов которого было анкетирование пациентов. Анкетирование проводилось методом прямого опроса в письменной форме с помощью заранее подготовленных бланков анкет, которые самостоятельно заполнялись респондентами.

Результаты и обсуждение. Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют оценить особенности приверженности пациентов, инфицированных ВИЧ, диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции с позиций современных технологий формирования приверженности. Так, значение изучаемых показателей может рассматриваться в качестве факторов, благоприятствующих формированию желательного поведения (ресурсы), и факторов, препятствующих этому процессу (риски).

Анализируя полученные результаты, нами были сформулированы показатели, которые можно отнести к ресурсам:

- доля лиц, указавших на наиболее благоприятную для формирования желательного поведения стратегию обращения к врачу – незамедлительное обращение при наличии симптомов. Значение показателя в анализируемом материале составило для Республики Татарстан 28,6%, для Ленинградской области 35,4%.
- доля респондентов, указавших на высокую возможность самостоятельно позаботиться о своем здоровье. Значение показателя составило для Республики Татарстан 78,3%, а для Ленинградской области 34,1%.
- Удовлетворенность получаемой помощью в связи с ВИЧ-инфекцией (доля лиц, указавших в ответах на вопрос о потребностях в получении помощи в связи с ВИЧ-инфекцией, что «все есть», «все устраивает»). Для Республики Татарстан это 1,3%, для Ленинградской области – 14,7%.
- доля лиц, выразивших положительное отношение к приему АРТ. Значение показателя составило 88,2% и 92,1% для Республики Татарстан и Ленинградской области соответственно.
- доля респондентов, оценивших состояние своего здоровья на 8 и более баллов по 10-ти балльной шкале составила 85,0% для Республики Татарстан и 42,4% для Ленинградской области.
- доля респондентов, оценивших готовность позаботиться о своем здоровье на 8 и более баллов (по 10-ти балльной шкале). Для Республики Татарстан это 88,1%, для Ленинградской области – 78,0%.
- доля респондентов, оценивших готовность посещать врача и принимать АРТ на 8 и более баллов по 10-ти балльной шкале, составила 91,9% для Республики Татарстан и 81,3% для Ленинградской области.
- доля стратегий приема АРТ и получения медицинской помощи в связи с заболеванием, как способа сохранения здоровья. Значение показателя составило 14,0% и 29,9% для Республики Татарстан и Ленинградской области соответственно.

• доля респондентов, отметивших факт проведения до-тестового консультирования перед обследованием на ВИЧ. Для Республики Татарстан значение показателя было 25,5%, для Ленинградской области – 64,0%.

• доля респондентов, получивших после-тестовое консультирование при положительном результате в полном объеме, составила 10,7% для Республики Татарстан и 20,9% для Ленинградской области.

• доля респондентов, подтвердивших проведение с ними бесед по поводу лечения ВИЧ-инфекции. Значение показателя составило 46,9% для Республики Татарстан и 91,5% для Ленинградской области.

• доля респондентов, отметивших, что получают консультирование по вопросам лечения в полном объеме. Для Республики Татарстан показатель составил 24,4%, для Ленинградской области – 34,4%.

Заключение: использование предложенных индикаторов позволяет уточнить структуру дефицитов и возможностей формирования приверженности, что способствует повышению качества оказания помощи при ВИЧ-инфекции.

УДК 616-08-022.7+614.4(477-21Макеевка)

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТОВ УСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КРУПНЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ГОРОДОВ

Толстюк[1] В.И., Андреев[2] Р.Н., Лыгина[3] Ю.А., Налетов[3] А.В., Ващенко[3] А.В.

[1]Макеевский городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Макеевка, Донецкая Народная Республика

[2]Донецкий городской центр Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, Донецкая Народная Республика

[3]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

Аннотация. Заболеваемость и развитие гастроэнтероколитов установленной и неустановленной этиологии является актуальной проблемой современного общества. Пагубному воздействию данного заболевания могут подвергаться все слои населения, но особенно тяжело гастроэнтероколиты протекают и чаще всего развиваются в детских дошкольных и школьных коллективах, в силу целого ряда причин – начиная от особенностей питания, заканчивая пренебрежением элементарных правил личной и общественной гигиены. Города Донецк и Макеевка являются крупнейшими промышленными густонаселенными центрами и несоблюдение санитарно-эпидемиологических норм и правил несомненно окажет пагубное воздействие на развитие гастроэнтероколитов у местного населения. На основании проведенного санитарно-эпидемиологического анализа были установлены основные тенденции эпидпроцесса на территории городов Донецка и Макеевки гастроэнтероколитов установленной этиологии за последние годы. Данное исследование позволит наметить целый ряд профилактических мероприятий по их предупреждению, которые, наряду с традиционными мерами, должны быть направлены на совершенствование национального календаря профилактических прививок с введением дополнительной вакцинации против ротавирусов. Обоснована необходимость качественного проведения текущего санитарно-эпидемиологического надзора за существующими предприятиями пищевой промышленности (производства детского питания, молочной кухни и так далее), а также предупредительного санитарного надзора на этапе ввода в эксплуатацию данных объектов.

MODERN FEATURES OF THE EPIDEMIC PROCESS OF GASTROENTEROCOLITES OF ESTABLISHED ETIOLOGY ON THE EXAMPLE OF TWO LARGE INDUSTRIAL CITIES

Tolstyuk[1] V.I., Andreev[2] R.N., Lygina[3] Yu.A., Naletov[3] A.V., Vaschenko[3] A.V.
[1]Makeevsky City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Makeevka, Donetsk People's Republic
[2]Donetsk City Center of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Donetsk People's Republic
[3]GOO VPO "Donetsk National Medical University named after M. Gorky", Donetsk, Donetsk People's Republic

Abstract. The incidence and development of gastroenterocolitis of established and unknown etiology is an urgent problem of modern society. All segments of the population can be exposed to the harmful effects of this disease, but gastroenterocolitis is especially difficult and most often develops in preschool and school groups, for a number of reasons – from dietary habits to neglect of basic rules of personal and public hygiene. The cities of Donetsk and Makeevka are the largest industrial densely populated centers and non-compliance with sanitary and epidemiological norms and rules will undoubtedly have a detrimental effect on the development of gastroenterocolitis in the local population. On the basis of the conducted sanitary-epidemiological analysis, the main trends of the epidemiological process on the territory cities – Donetsk and Makiivka – gastroenterocolitis of the established etiology in recent years were established. This study will allow to outline a number of preventive measures for their prevention, which, along with traditional measures, should be aimed at improving the national calendar of preventive vaccinations with the introduction of additional vaccination against rotaviruses. The necessity of high-quality conducting of current sanitary and epidemiological supervision of existing food industry enterprises (production of baby food, dairy cuisine, and so on), as well as preventive sanitary supervision at the stage of commissioning these facilities has been substantiated.

Введение. Гастроэнтероколит – это заболевание, развивающееся вследствие одновременного воспалительного процесса в желудке, толстом и тонком отделах кишечника желудочно-кишечного тракта. Острый гастроэнтероколит чаще всего развивается в результате воздействия на организм пищевых токсикоинфекций, гриппа, сопровождающегося кишечными кровотечениями, тифа, туберкулеза, сепсиса и других инфекционных заболеваний. Аллергические факторы также вносят весомый вклад в развитие этой патологии, как и отравления крепкими кислотами, щелочами, спиртами, тяжелыми металлами, различными лекарственными веществами и прочим. Инфекция в кишечник чаще всего заносится перорально с кровью, к примеру – после медицинского вмешательства [1, 2].

Предрасполагающими факторами к развитию у человека гастроэтероколитов различной этиологии выступают наличие ахилии, анемий и авитаминозов. Основными симптомами гастроэнтероколитов выступают проявления у пациента отрыжки, изжоги, болей и тяжести в подложечной области. Порой заболевание может начинаться внезапно с рвотой принимаемой пищей, последующим поносом, вздутием и болезненностью живота, урчанием и переливанием в кишечнике. Состояние больного зависит от характера инфекции, состояния иммунитета и сопротивляемости организма в момент развития заболевания. В тяжёлых случаях отмечается слабость, разбитость, спутанное сознание, повышение температуры до фебрильных цифр, различные варианты сердечно-сосудистых расстройств. При легком течении острый гастроэнтероколит проходит через 5–7 дней, а при тяжелом – заболевание может затягиваться, довольно часто приобретая хроническую форму. Хроническая форма данной патологии характеризуется многолетним постепенным

рецидивирующим течением. Обострения в таком случае, чаще всего провоцируются нарушениями режима труда и отдыха, качества питания и употребляемых продуктов, а также попаданием и развитием в организме различных инфекций [3, 4, 5].

Гастроэнтероколиты делят на 3 основные группы – инфекционные, неинфекционные и аллергические. Инфекционный гастроэнтероколит может быть бактериального, вирусного, протозойного, грибкового происхождения. Наиболее часто встречающейся является бактериальная этиология, в которой возбудителями выступают сальмонеллы, а также представители условно патогенной флоры – кишечная палочка, протей и так далее. Согласно литературным данным, установлена причинная связь инфекционного гастроэнтероколита с вирусами группы Коксаки и ЕСНО [1, 6]. Неинфекционный алиментарный гастроэнтероколит возникает главным образом в результате нарушения режима питания и сомнительного качества употребляемых в пищу продуктов. Довольно редко наблюдается развитие аллергического гастроэнтероколита, возникающего при употреблении некоторых пищевых продуктов, выступающих в качестве сильных аллергенов для каждого конкретного человека. Воздействие на человеческий организм химических ядов, лекарственных препаратов, таких как производные салициловой кислоты, диуретина, наряду с хроническим поражением желудка и кишечника способно спровоцировать развитие острого медикаментозного гастроэнтероколита [2, 5, 7].

Патогенетические особенности развития инфекционного гастроэнтероколита определяются видом возбудителя. Патогенный агент, в основном, попадает в организм через рот. Процесс размножения и гибели микробов с последующим образованием экзотоксинов и эндотоксинов происходят в кишечнике. Далее эти токсины продолжают оказывать воздействие на слизистую оболочку желудка и кишечника. Затем проникают в кровь, вызывая общую интоксикацию организма. Особо опасными выступают нейрогенные экзотоксины, которые в дальнейшем нарушают функцию кишечника, и в особенности – его эпителиальных клеток. Далее токсинами оказывается некротизирующее гистологическое действие в кишечнике. Некоторые возбудители проникают в слизистую оболочку кишечника и далее прямиком в кровь, как, к примеру, происходит при сальмонеллезе. В патогенезе алиментарного гастроэнтероколита первоочередным является острое расстройство деятельности пищеварительной системы, которое, чаще всего, может быть вызвано нерациональным питанием, как следствие нарушения его ритма, перееданием, употреблением чрезмерно холодной или горячей пищи, острых блюд, алкоголя, либо односторонним пищевым процессом, впоследствии избыточного употребления жировых продуктов, а также продуктов с большим содержанием углеводов и клетчатки [8, 9].

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ материалов официальной регистрации заболеваемости гастроэнтероколитами установленной этиологии за отчетный период 2019–2020 гг. согласно предоставленным данным Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Office 2016 и Statistica 12.0. Также были изучены актуальные литературные источники по данному вопросу.

Результаты и обсуждение. В настоящее время значительная роль среди инфекционных заболеваний принадлежит острым кишечным инфекциям (ОКИ), по данным официальной регистрации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ими ежегодно болеет до 20% населения планеты. Следует отметить, что по летальности, связанной с инфекционной патологией, ОКИ занимают третье место (до 2,5 млн случаев в год – по информации ВОЗ), уступая только инфекциям дыхательных путей (в том числе гриппу) и ВИЧ [4, 5]. Уровень заболеваемости гастроэнтероколитами установленной этиологии на территории городов Донецка и Макеевки в 2020 году снизился на 0,8% и 1,2% соответственно по сравнению с 2019 годом. Данный факт является безусловно положительным и может быть связан с различными фактами, например – повышением

санитарной культуры населения, качества медицинского обслуживания, работы госсанэпидслужбы. Но не следует забывать, что незначительный спад в развитии данной патологии может быть связан с банальным снижением обращаемости населения за медицинской помощью в связи с пандемией COVID-19. Все же проблема никуда не делась и вопрос заболеваемости населения гастроэнтероколитами остается актуальным на сегодняшний день. В структуре этиологии по заболеваемости вышеуказанной патологией в Донецке и Макеевке преобладают иерсиниоз и ротавирусная инфекция, уровень заболеваемости по данным патологиям в этих населенных пунктах снизился на 3% и 4% в сравнении с 2019 годом. Семейных очагов и случаев норовирусных инфекций не выявлено, что, безусловно, является положительным моментом. Основными категориями населения в обоих городах, пораженных гастроэнтероколитами, выступали лица детского возраста, в основном дошкольные и младшие школьные группы.

Заключение. Несмотря на спад заболеваемости гастроэнтероколитами, необходимо неуклонное соблюдение профилактических мероприятий, а именно – принципов рационального питания, технологии приготовлении и хранении пищи, соблюдение правил личной гигиены. В процессе текущего и предупредительного надзора органами госсанэпидслужбы необходимо уделять особое внимание предприятиям пищевой промышленности и заведениям общественного питания, детским дошкольным учреждениям и школам. Так же актуальным является проведение гигиенического обучения и санитарно-просветительская работа с населением.

Литература:

1. Барановский А.Ю. Реабилитация гастроэнтерологических больных в работе терапевта и семейного врача // М.: Фолиант. 2014. С. 410–416.
2. Блум С., Вебстер Дж. Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии: пер. с англ / под ред. В.Т. Ивашкина, И.В. Маева и А.С. Трухманова // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 592 с.: ил.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода, желудка и кишечника: моногр. М: МЕДпресс-информ, 2016. С. 153–170.
4. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. СПб: ИИЦ ВМА, 2016. С. 67–88.
5. Толипов М.У. Кучкарова М.Ф., Юлдашев Я., Мамаризаев Э.Х., Валиева Н.М. Лечение острых кишечных инфекций у детей // Новый день в медицине. 2019. № 4. С. 305–307.
6. Никонорова М.А., Прокопьев В.В., Якименко Е.А. Этиологическая расшифровка острых кишечных инфекций на амбулаторном и стационарном этапе // Scientist (Russia). 2019. № 3. С. 27.
7. Молочный В.П. Копачевская К.А., Заварцева Л.И., Щеголева И.Е., Короваева Н.В. О рациональности существующей практики эмпирической антибактериальной терапии детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. № 1. С. 47–51.
8. Зарубина В.А., Симонян Э.А., Сосновская Т.С. Тенденции фармакотерапии острых кишечных инфекций // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2018. № 1. С. 318–319.
9. Шип С.А., Михеева Т.В. Оценка клинико-лабораторных показателей при острых кишечных инфекциях в зависимости от бактериальной и вирусной этиологии // Материалы XVI итоговой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. 2018. С. 65–69.

УДК 616.2-022-02-036.2(571.6)"2017/2019"

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2017–2019 гг.

Троценко[1] О.Е., Корита[1] Т.В., Курганова[2] О.П. Зайцева[3] Т.А., Базыкина[1] Е.А., Сапега[1] Е.Ю., Бутакова[1] Л.В., Игнатьева[4] М.Е., Детковская[5] Т.Н., Фунтусова[6] О.А.

[1]ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия
[2]Управление Роспотребнадзора по Амурской области, Благовещенск-на-Амуре, Россия
[3]Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Хабаровск, Россия
[4]Управление Роспотребнадзора по республике Саха (Якутия), Якутск, Россия
[5]Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, Владивосток, Россия
[6]Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, Южно-Сахалинск, Россия

Аннотация. В Дальневосточном федеральном округе на протяжении двух эпидемических сезонов (2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.) проведен анализ недельной заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) и результатов этиологической расшифровки респираторных заболеваний. Для оценки связи между заболеваемостью ОРВИ и долями отдельных вирусов в этиологической структуре применен метод корреляционно-регрессионного анализа. В охваченных наблюдением субъектах Дальнего Востока выявлена тождественность направленности эпидемической тенденции по ОРВИ. Этиологии заболеваний на Дальнем Востоке присуща территориальная и временная неравномерность. Статистически значимый вклад в заболеваемость ОРВИ в сезон 2017–2018 гг. внесли вирусы гриппа В – в Приморском и Хабаровском краях, вирусы гриппа А(Н3N2) – в Сахалинской области, респираторно-синцитиальные вирусы в Республике Саха (Якутия) и риновирусы – в Амурской области. Сезон 2018–2019 гг. отличала преимущественная обусловленность заболеваний вирусами гриппа А(Н1N1)pdm09 в большинстве территорий Дальнего Востока. В отличие от других регионов, в Амурской области выявлено влияние вирусов негриппозной этиологии на эпидемический процесс на протяжении двух анализируемых сезонов.

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, острые респираторно-вирусные инфекции, эпидемические сезоны, этиологическая структура.

ETIOLOGY OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT DURING YEARS 2017–2019

Trotsenko O.E.[1], Korita T.V.[1], Kurganova O.P.[2], Zaitseva T.A.[3], Bazykina E.A.[1], SapegaE.Yu.[1], Butakova L.V.[1], Ignatyeva M.E.[4], Detkovskaya T.N.[5], Funtusova O.A.[6]

[1]Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Khabarovsk, Russia
[2]Amur Oblast Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Blagoveshchensk, Russia
[3]Khabarovsk Krai Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Khabarovsk, Russia
[4]Republic Sakha (Yakutia) Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yakutsk, Russia
[5]Primorsky Krai Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia
[6]Sakhalin Oblast Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

Abstract. Analysis of weekly acute respiratory viral infections (ARVI) incidence threshold as well as etiological analysis of respiratory infection pathogens was conducted in the Far Eastern Federal district during two epidemic seasons (2017–2018 and 2018–2019 years). Correlation-regression method of analysis was utilized in order to evaluate relationship between ARVI incidence and percentage of selected viruses in etiological structure of ARVI. Same ARVI epidemiological tendency was registered in the analyzed constituent entities of the Far Eastern

Federal district. Territorial as well as time-dependent inequality of disease etiology was detected in the Far Eastern Federal district. Statistically significant contribution in ARVI incidence during 2017–2018 epidemic season brought Influenza virus B – in the Primorsky and Khabarovsk regions, Influenza virus A (H3N2) – in the Sakhalin region, respiratory syncytial virus – in the Republic Sakha (Yakutia), rhinovirus – in the Amur region. Influenza virus A (H1N1)pdm09 was predominant during 2018 in most of the constituent entities of the Far Eastern Federal district. In comparison with other regions, in the Amur oblast mostly non-influenza respiratory viruses influenced epidemic process during observed seasons.

Введение. Присущая острым респираторно-вирусным инфекциям (ОРВИ) полиэтиологичность заболеваний обуславливает неоднородность структуры возбудителей и её изменчивость не только во времени, но и в пространстве [1]. Относительное значение в распределении заболеваний ОРВИ среди населения имеет территория его проживания. В настоящее время представление о региональном распределении отдельных нозологических форм болезней из группы ОРВИ можно получить на основе лабораторной диагностики, которая проводится вирусологическими лабораториями во всех субъектах Российской Федерации, включая субъекты Дальневосточного федерального округа (ДФО). Обширная территория ДФО и своеобразная инфраструктура каждого субъекта данного макрорегиона в совокупности определяют особенности заболеваний респираторного тракта у населения, при этом степень выраженности перечисленных заболеваний обусловлена природно-климатическими и социально демографическими особенностями среды обитания [2]. Целью исследования стало выявление особенностей заболеваемости ОРВИ в ДФО в зависимости от доминирования в этиологии заболеваний отдельных видов вирусов на протяжении двух эпидемических сезонов (2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.).

Материалы и методы. В настоящий анализ включены 5 субъектов ДФО – Амурская область, Хабаровский и Приморский края, Республика Саха (Якутия) и Сахалинская область. Мониторинг заболеваемости гриппом и ОРВИ негриппозной этиологии проведен путем сбора и автоматизированной обработки еженедельной информации о числе случаев заболеваний и о лабораторно подтвержденных ОРВИ. Всего в лабораторное исследование включено 8623 пациента с симптомами ОРВИ в сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. За основу анализа взят промежуток подъема заболеваемости суммой ОРВИ, совпадающий с эпидемическим сезоном по гриппу – с 51–52 по 17–18 календарные недели, приходящиеся на зимне-весенний период. Эпидемиологическим критерием распознавания начала эпидемического сезона ОРВИ считали устойчивое превышение недельных эпидемических порогов в сочетании с нарастанием темпов прироста (более, чем на 20,0%) заболеваемости в сравнении с предыдущими неделями [3, 4]. Снижение интенсивного показателя заболеваемости гриппом и ОРВИ до уровня эпидемического порога являлось признаком окончания эпидемии. Дополнительным фактором оценки эпидемиологической ситуации по ОРВИ служили результаты вирусологической диагностики. Диагностика возбудителей ОРВИ проводилась в лабораториях Центров гигиены и эпидемиологии с помощью метода RT-PCR. Статистическую обработку полученных результатов исследования и их калькуляцию осуществляли с помощью интернет-портала «Медицинская статистика» (Medstatistic) Казанского государственного медицинского университета. Для оценки связи между заболеваемостью ОРВИ и долями отдельных возбудителей в этиологической структуре лабораторно подтвержденных заболеваний применен метод корреляционно-регрессионного анализа [5].

Результаты и обсуждение. В результате исследования, проведенного на пяти анализируемых территориях ДФО, выявлен ряд как общих, так и отличительных эпидемиологических признаков заболеваемости ОРВИ на протяжении двух сезонов наблюдения. К общим проявлениям эпидемического процесса (ЭП) ОРВИ можно отнести идентичность динамики его развития во всех регионах в период с 51 по 17 календарную неделю на протяжении двух сезонов заболеваемости 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.: период

нарастания активности ЭП, характеризующийся постепенным увеличением количества больных, зарегистрирован с 3 по 5–7 календарные недели; период разгара ЭП с волнообразным выявлением максимального количества больных ОРВИ и дальнейшим постепенным снижением показателей заболеваемости – с 5–7 по 11 неделю; период угасания ЭП – с 12 по 14 недели. Выявленная тождественность направленности эпидемической тенденции во всех пяти субъектах ДФО отражает действие общеизвестных факторов: изменение климатических условий; ограничение контактов населения во время новогодних каникул и усиление активности контактов по возвращении в организованные коллективы; изменчивость популяции возбудителей ОРВИ с течением времени, достаточно высокий в последние годы уровень охвата вакцинацией населения России против гриппа [6, 7, 8].

Общей для охваченных наблюдением субъектов ДФО эпидемиологической характеристикой является корреляционная связь подъемов заболеваемости ОРВИ с определенными этиологическими агентами, подтвержденная статистическими методами. Более того, для всех изучаемых территорий ДФО в сезон 2018–2019 гг. выявлена статистически значимая корреляция заболеваемости ОРВИ с циркуляцией пандемического варианта гриппа A(H1N1)pdm09, что содействовало большей интенсивности ЭП ОРВИ в указанный период наблюдения. Характерным для всех пяти субъектов ДФО явлением стало резкое снижение активности циркуляции вирусов гриппа A(H3N2) и гриппа B в сезон 2018–2019 гг. по сравнению с 2017–2018 гг. (таблица 1). В то же время в западной части России и странах Северного полушария этиологию ОРВИ в сезон 2018–2019 гг. в большей степени определяли вирусы гриппа A(H3N2) и A(H1N1)pdm09, на их долю пришлось 53,0% и 46,0% соответственно [9]. Активность вируса гриппа B была низкой повсеместно, включая и территории российского Дальнего Востока.

В распределении вирусов в общей структуре лабораторно подтвержденных случаев ОРВИ отмечена выраженная территориальная и временная неравномерность. На протяжении сезона 2017–2018 гг. наиболее статистически значимый вклад в заболеваемость ОРВИ внесли вирусы гриппа B в Приморском и Хабаровском краях; вирусы гриппа A(H3N2) – в Сахалинской области; респираторно-синцитиальные вирусы – в Республике Саха (Якутия); риновирусы, а также прочие вирусы (бока-, корона-, метапневмовирусы) – в Амурской области. В сезон 2018–2019 гг. подъемы заболеваемости ОРВИ на всех изучаемых территориях ДФО были обусловлены в основном вирусами гриппа A(H1N1)pdm09, причем в Амурской области, наряду с пандемическим вариантом гриппа A, вклад в заболеваемость привнесли вирусы парагриппа. Следует отметить, что в ходе исследования в Амурской области выявлена уникальная своеобразность циркуляции возбудителей ОРВИ, проявившаяся преимущественным влиянием на ЭП ОРВИ вирусов негриппозной этиологии. Крайне редким выявлением наиболее агрессивных возбудителей ОРВИ – вирусов гриппа, особенно в сезон 2017–2018 гг., можно объяснить относительное благополучие по заболеваемости ОРВИ, наблюдаемое в данном регионе.

Заключение. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что на формирование региональных особенностей ЭП ОРВИ оказали влияние не только климатогеографические условия проживания населения, уровень санитарно-противоэпидемических мероприятий, степень восприимчивости к инфекциям, состояние санитарной культуры населения, особенно соблюдаемой в организованных коллективах, но и преимущественная этиологическая обусловленность заболеваний. Продемонстрированные результаты свидетельствуют о необходимости постоянного изучения эпидемического процесса острых респираторно-вирусных инфекций в каждом регионе РФ в условиях непрерывно изменяющегося пейзажа циркулирующих вирусов. Анализ связи динамики развития эпидемий ОРВИ и циркуляции данных возбудителей будет полезен для определения стратегии и тактики противоэпидемических мероприятий.

Таблица 1. Удельный вес вирусов гриппа и других вирусов негриппозной этиологии в эпидемические сезоны ОРВИ 2017–2018 и 2018–2019 гг. (в процентах от числа лабораторно обследованных лиц)

Территория Российской Федерации	Наименование вирусов	Удельный вес (%) вирусов		Уровень значимости (p) различий удельного веса
		В сезон 2017-2018 гг. (P±pm)	В сезон 2018-2019 гг. (P±pm)	
Сахалинская область	Гриппа, в т.ч.:	37,1±1,80	36,6±1,61	p=0,836004
	A/H1N1/2009	0,9±0,35	26,4±1,48	p=0,000000 зн
	A/H1N1 (сезонный)	0	3,0±0,57	p=0,000000 зн
	A/H3N2	16,3±1,38	7,0±0,85	p=0,000000 зн
	Грипп типа B	19,9±1,49	0,2±0,15	p=0,000000 зн
	Другие вирусы, в т.ч.:	62,9±1,80	63,4±1,61	p=0,836004
	Вирусы парагрипа	6,5±0,92	16,3±1,24	p=0,000000 зн
	Аденовирусы	9,3±1,08	4,9±0,72	p=0,000716 зн
	РС-вирусы	26,1±1,64	14,7±1,19	p=0,000000 зн
	Рино- и проч. вирусы*	21,0±1,52	27,5±1,50	p=0,002374 зн
Хабаровский край	Гриппа, в т.ч.:	45,6±2,17	61,4±1,67	p=0,000000 зн
	A/H1N1/2009	2,3±0,65	57,5±1,69	p=0,000000 зн
	A/H1N1 (сезонный)	0,2±0,19	0	p=0,292695
	A/H3N2	13,1±1,47	3,9±0,66	p=0,000000 зн
	Грипп типа B	30,0±2,00	0	p=0,000000 зн
	Другие вирусы, в т.ч.:	54,4±2,17	38,6±1,67	p=0,000000 зн
	Вирусы парагрипа	4,8±0,93	5,1±0,75	p=0,801773
	Аденовирусы	6,5±1,07	2,1±0,49	p=0,000193 зн
	РС-вирусы	11,4±1,97	8,9±0,98	p=0,256066
	Рино- и проч. вирусы*	31,7±2,03	22,5±1,43	p=0,000220 зн
Амурская область	Гриппа, в т.ч.:	2,3±0,64	16,6±1,22	p=0,000000 зн
	A/H1N1/2009	0	11,4±1,04	p=0,000000 зн
	A/H1N1 (сезонный)	0	4,7±0,69	p=0,000000 зн
	A/H3N2	0,3±0,23	0,5±0,23	p=0,538732
	Грипп типа B	2,0±0,59	0	p=0,000718 зн
	Другие вирусы, в т.ч.:	97,7±0,64	83,4±1,22	p=0,000000 зн
	Вирусы парагрипа	10,3±1,29	8,6±0,92	p=0,283480
	Аденовирусы	30,1±1,95	25,1±1,42	p=0,038367 зн
	РС-вирусы	24,3±1,82	28,4±1,48	p=0,080706
	Рино- и проч. вирусы*	33,0±2,00	21,3±1,34	p=0,000001 зн
Приморский край	Гриппа, в т.ч.:	72,7±1,50	73,6±1,51	p=0,672455
	A/H1N1/2009	23,6±1,43	60,7±1,67	p=0,000000 зн
	A/H1N1 (сезонный)	0	0,2±0,15	p=0,182597
	A/H3N2	27,2±1,49	12,1±1,11	p=0,000000 зн
	Грипп типа B	21,9±1,39	0,6±0,26	p=0,000000 зн
	Другие вирусы, в т.ч.:	27,3±1,50	26,4±1,51	p=0,672455
	Вирусы парагрипа	3,3±0,60	2,6±0,54	p=0,385965
	Аденовирусы	1,7±0,43	1,7±0,44	p=1,000000
	РС-вирусы	9,2±0,97	4,8±0,73	p=0,000298 зн
	Рино- и проч. вирусы*	13,1±1,13	17,3±1,29	p=0,014420 зн
Республика Саха (Якутия)	Гриппа, в т.ч.:	17,9±1,42	33,9±1,15	p=0,000000 зн
	A/H1N1/2009	1,0±0,37	20,4±0,98	p=0,000000 зн
	A/H1N1 (сезонный)	2,5±0,58	0,3±0,13	p=0,000219 зн
	A/H3N2	13,7±1,27	8,3±0,67	p=0,000173 зн
	Грипп типа B	0,7±0,31	4,9±0,53	p=0,000000 зн
	Другие вирусы, в т.ч.:	82,1±1,42	66,1±1,15	p=0,000000 зн
	Вирусы парагрипа	22,2±1,54	47,8±1,22	p=0,000000 зн
	Аденовирусы	15,7±1,35	13,0±0,82	p=0,087511
	РС-вирусы	23,6±1,57	3,4±0,44	p=0,000000 зн
	Рино- и проч. вирусы*	20,6±1,50	1,9±0,33	p=0,000000 зн

*Примечание: * - бока-, корона- и метапневмовирусы; «зн» - статистически значимые различия*

Литература:
1. Писарева М.М., Едер В.А., Бузицкая Ж.В., Мусаева Т.Д., Афанасьева В.С. и др. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. Вопросы вирусологии. 2018; 63 (5): 233-239. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239.
2. Манаков Л.Г., Колосов В.П. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018; 69: 8–18. DOI: 10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502.
3. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. и др. Особенности эпидемического процесса при гриппе A(H1N1)PDM09 и A(H3N2) в России с 2009 по 2017 г. // Вопросы вирусологии. 2018; 63 (4): 177–184. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-177-184.
4. Vega T., Lozano J.E., Meerhoff T., Snacken R., Beaute J. et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method // Influenza Other Respiratory Viruses. 2015; 9 (5): 234–246.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
6. Белов А.Б., Куликов П.В. Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки». Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 109–120. https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120.
7. Карпова Л.С., Волик К.М., Смородинцева Е.А., Столярова Т.П., Поповцева Н.М., Столяров К.А. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014–2016 годах. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 35–47. https://doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-6-35-47.
8. Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 14 (4): 68-83.
9. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Мукашева Е.А., Колобухина Л.В., Богданова В.С. и др. Особенности циркуляции и свойства вирусов гриппа в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. в России и странах Северного полушария // Проблемы особо опасных инфекций. 2019. № 3. С. 66–74.

УДК 616.44+616.99

САНИТАРНОЕ СОСТОЯНИЕ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ЮГА РОССИИ

Хуторянина И.В., Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л.
ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Ведущее место в комплексе мероприятий по профилактике паразитарных болезней среди населения занимает охрана и оздоровление окружающей среды от их возбудителей. Проведение санитарно-паразитологического мониторинга объектов окружающей среды, как фактора передачи паразитозов, предусматривает индикацию возбудителей и определение степени контаминации различных субстратов. Риски заражения и уровень заболеваемости паразитарными болезнями неразрывно связаны с экологической, в частности эколого-паразитологической, обстановкой на территориях, а также степенью контаминации возбудителями паразитарных болезней объектов среды обитания человека, являющихся факторами передачи паразитозов.

SANITARY CONDITION OF ENVIRONMENTAL OBJECTS IN THE SOUTH OF RUSSIA

Khutoryanina I.V., Tverdokhlebova T.I., Dimidova L.L.
Federal budgetary institution of science "Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology" of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The leading place in the complex of measures for the prevention of parasitic diseases among the population is the protection and improvement of the environment from their pathogens. Conducting sanitary and parasitological monitoring of environmental objects, as a factor in the transmission of parasitoses, provides for the indication of pathogens and the determination of the degree of contamination of various substrates. The risks of infection and the level of morbidity of parasitic diseases are inextricably linked with the environmental, in particular ecological and parasitological, situation in the territories, as well as the degree of contamination by pathogens of parasitic diseases of human habitat objects, which are factors of transmission of parasitoses.

Введение. В последнее время все больше внимание уделяется взаимосвязи деятельности, среды обитания и здоровья населения. Изменение социально-экономических отношений, антропогенное преобразование природы приводит к изменению условий жизни не только населения, но и условий обитания в окружающей среде возбудителей инфекционных и паразитарных болезней. Распространение паразитарных болезней среди населения во многом зависит от эколого-паразитарного состояния среды его обитания. В настоящее время значительно расширился круг актуальных проблем инфекционных и паразитарных болезней, передающихся человеку через объекты окружающей среды [1, 2].

Динамичным увеличением численности домашних животных, особенно безнадзорных, как распространителей гельминтозов, данный вид загрязнения приобретает все большую значимость. Мониторинг эпизоотической и эпидемиологической ситуации по санитарно-паразитологическому загрязнению объектов окружающей среды – важное звено в комплексе мер по охране здоровья животных и людей [3, 4].

Для изучения путей передачи инвазии, и оценки ее интенсивности в макро и микроочагах гельминтоза большое значение имеют санитарно-паразитологические исследования объектов внешней среды [2, 3].

Материалы и методы. При выполнении работы использовали эпидемиологические, санитарно-паразитологические и статистические методы исследования. Исследования 672 проб объектов окружающей среды выполнялись согласно МУК 4.2.1884–04 «Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов», «Исследование сточной воды на яйца гельминтов. Метод Романенко (1996)», «Исследование осадков сточных вод и донных отложений на яйца гельминтов. Метод Романенко (1996)» в соответствии с МУК 4.2.2661-10 «методы санитарно-паразитологических исследований». При отборе проб руководствовались ГОСТ 31942-2012 (ISO 19458:2006) «Вода. Отбор проб для микробиологического анализа» и «Методическими указаниями по отбору проб для анализа сточных вод». Пробы были отобраны на территориях юга России, а именно: Ростовской области, Республик Адыгея и Карачаево-Черкесия.

Результаты и обсуждения. Сточные воды, являясь продуктом хозяйственно-бытовой и производственной деятельности человека, содержат патогенные микроорганизмы. В соответствии с действующим СанПиН недопустимостимо присутствие в 25 л сточной воды, прошедшей очистку, жизнеспособных яиц гельминтов (аскарид, власоглав, токсокар, фасциол), онкосфер тениид и цист патогенных кишечных простейших.

Проведенные санитарно-паразитологические исследования сточных вод на очистных сооружениях канализации (ОСК) юга России показали присутствие паразитарного загрязнения. Так в пробах, взятых до очистки, наблюдались яйца гельминтов в 90% случаев. Преимущественно встречались яйца аскарид, токсокар, дифиллоботриид. Это

свидетельствует о пораженности населения и животных паразитозами на изучаемых территориях.

Сточные воды, прошедшие очистку на ОСК, также имели паразитарное загрязнение. Экстенсивность инвазии варьировала от 19,3% до 72,7%. Доля нестандартных проб, содержащих жизнеспособные паразитарные агенты (не соответствующих нормативным документам) составляла 14,3%. Интенсивность контаминации достигала 3 экз./25л. Наличие проб, не удовлетворяющих требованиям нормативных документов, свидетельствует о недостаточности применяемых на ОСК мероприятиях по их дезинвазии и дегельминтизации [5].

В условиях антропогенного прессинга и дефицита пресной воды все более значимой становится реализация мероприятий по охране водоемов от загрязнения. Результаты исследования загрязнения воды поверхностны водоемов паразитарными агентами показали присутствие заразного начала в них. Доля положительных проб варьировала от 11,1% в Республике Адыгея до 28,6% в Карачаево-Черкесской Республике. Преимущественно загрязнение отмечалось в точках приуроченных к выпуску сточных вод, а именно в месте сброса сточных вод с ОСК – 23,1% и ниже места сброса – 22,2%. Незначительное количество паразитарных агентов наблюдалось в точках выше места сброса сточных вод и в зонах рекреации. Интенсивность инвазии в среднем колебалась от 1,0 до 10,0 экз/25л. В воде поверхностных водоемов за анализируемый период выявлено шесть разновидностей паразитарных агентов: яйца аскарид, токсокар, дифиллоботриид, онкосфер тениид, дикроцелиума, остриц. Преимущественно обнаружены яйца *Toxocara spp.* (55,0%) и единичные яйца других гельминтов. Полученные данные свидетельствуют о низкой паразитарной нагрузке на водоемы Ростовской области, Республик Адыгея и Карачаево-Черкесия, даже в местах выпуска сточных вод.

Одним из основных компонентов окружающей среды, имеющим большое значение в распространении паразитарных заболеваний, является почва [4]. Она служит неотъемлемой средой развития выживания многих паразитарных агентов. Наиболее часто почвы города загрязняются возбудителями паразитарных болезней на территории дворов, детских дошкольных и школьных учреждений, зон отдыха, где патогенные микроорганизмы могут поступать в почву с физиологическими отправлениями животных. Заразное начало может передаваться при непосредственном контакте с почвой, особенно у детей во время игр.

Результаты проведенных санитарно-паразитологических исследований почвы показали, что доля положительных проб в различных районах юга России колебалась от 20,5% в Ростовской области до 83,3% на территории Карачаево-Черкесской Республики.

Высокие показатели обсемененности почв Республики Карачаево-Черкесия обусловлены выполнением специальных исследований почв пастбищ КРС и МРС, удельный вес данных проб составил 45,4%. Почва в различных зонах юга России контаминирована яйцами гельминтов разной степени выраженности, причем основную долю составили яйца *Toxocara spp.*

Выводы.

Наибольшее эпидемиологическое значение представляют сточные воды как в плане возможного обсеменения яйцами гельминтов объектов среды обитания человека, так и в их распространении.

Полученные данные подтверждают присутствие возбудителей паразитозов в почве и воде поверхностных водоем, что свидетельствует о возможном риске заражения населения паразитозами.

Спектр выявляемых возбудителей паразитозов соответствует структуре заболеваемости населения территорий кишечными гельминтозами и протозоозами, а также отражает состояние пораженности токсокарозом животных, рассеивающих фекалии на селитебных территориях, с которых осуществляется поверхностный сток.

Литература:

1.Хуторянина И.В., Думбадзе О.С., Шишканова Л.В., Твердохлебова Т.И. Районирование некоторых территорий юга России по токсокарозу // Здоровье населения и среда обитания.– 2019. № 5 (314). С. 41–44.

2.Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Ненадская С.А. Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области // Медицинский вестник Юга России. − 2020. − Т. 11. − № 3. − С. 79–83.
3.Упырев А.В., Хроменкова Е.П., Димидова Л.Л., Ермакова Л.А., Хуторянина И.В., Ковтунов А.И., Славина А.М., Шендо Г.Л., Кобзева Л.Л. Санитарно-паразитологический мониторинг в очагах энтеробиоза // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. − 2014. − № 15. − С. 329–331.
4.Хроменкова Е.П., Димидова Л.Л., Думбадзе О.С., Упырев А.В., Хуторянина и др. Особенности загрязнения воды водоемов паразитарными патогенами на юге России // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2014. № 15. С. 337–339.
5.Хуторянина И.В., Димидова Л.Л., Хроменкова Е.П., Твердохлебова Т.И. Методы и средства дезинвазии объектов окружающей среды // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 3 (300). С. 54–56.

УДК 616.995.1

СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ЮГА РОССИИ

Черникова[1] М.П., Думбадзе[1,2] О.С., Твердохлебова[1,2] Т.И.
[1]ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Представлены результаты сероэпидемиологического обследования населения некоторых территорий юга Российской Федерации на наличие антител к антигенам *Toxocara canis, Ascaris lumbricoides, Echinococcus granulosus* и *Trichinella spiralis*. Выявленные значения указывают на высокую частоту контактов населения с возбудителями токсокароза и аскаридоза. Полученные результаты исследования свидетельствуют о сохраняющемся потенциале риска заражения населения юга России гельминтозами.

SEROEPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF HELMINTHOSIS IN THE SOUTH OF RUSSIA

Chernikova[1] M.P., Dumbadze[1,2] O.S., Tverdokhlebova[1,2] T.I.
[1]Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The results of a seroepidemiological survey of the population of some territories of the south of the Russian Federation for the presence of antibodies to the antigens *Toxocara canis, Ascaris lumbricoides, Echinococcus granulosus* and *Trichinella spiralis* are presented. The revealed values indicate a high frequency of contacts of the population with pathogens of toxocarosis and ascariasis. The results of the study indicate a continuing potential risk of infection of the population of the south of Russia with helminthiasis.

Введение. Сероэпидемиологический мониторинг является одним из методов изучения эпидемического процесса гельминтозов. Выявление серопозитивных лиц среди условно здорового населения позволяет установить наличие контактов с возбудителем и способствует выявлению заболеваний на ранней стадии. Для проведения исследований широко используется метод иммуноферментного анализа (ИФА), основанный на обнаружении в сыворотке крови людей специфических иммуноглобулинов класса G, которые являются маркерами паразитарного заражения [1–3]. Однако при проведении серологических исследований нельзя исключить возможность регистрации

ложноположительных результатов ИФА, которые могут быть обусловлены присутствием в крови сходных по структуре антител при других паразитозах или же острой фазе соматических и инфекционных заболеваний.

Целью работы являлось исследование сывороток крови условно здоровых жителей некоторых территорий юга России на наличие антител класса G, к таким гельминтозам как токсокароз, аскаридоз, эхинококкоз и трихинеллез.

Материалы и методы. За последние 5 лет в период с 2016 по 2020 гг. были проведены серологические исследования более 8 тысяч образцов. Сыворотка крови отбиралась у условно здоровых жителей Ростовской области, Республик Адыгея и Карачаево-Черкесия. Выявление иммуноглобулинов класса G к антигенам *Toxocara canis, Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis* и *Ascaris lumbricoides* проводили с использованием диагностических тест-систем «Аскарида-IgG-ИФА-БЕСТ», «Токсокара-IgG-ИФА-БЕСТ», «Трихинелла-IgG-ИФА-БЕСТ», «Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест». Исследования проводили в соответствии с инструкциями производителя и МУ 3.2.1173-02 «Серологические методы лабораторной диагностики паразитарных заболеваний», МУК 4.2.3533-18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней» при соблюдении режимов работы с инвазионным материалом, регламентированных СП 1.2.731-99 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и гельминтами».

Результаты и обсуждение. Обследовав по 2056 человек условно здорового населения для каждой нозологии, за 5 лет были получены следующие данные. Количество серопозитивных лиц по токсокарозу составило: в Ростовской области – 32,6±1,6%, в Республике Адыгея – 38,9±1,6%, в Карачаево-Черкесской Республике – 31,6±2,6%. Для аскаридоза число лиц с положительным результатом составило: в Ростовской области – 24,2±1,4%, в Республике Адыгея – 25±1,5%, в Карачаево-Черкесской Республике – 13,5±1,7%. Результаты сероэпидемиологического обследования населения юга России по эхинококкозу: в Ростовской области – 4,1±0,2%, в Республике Адыгея – 3,3±0,2%, в Республике Карачаево-Черкесия – 1±0,2%. По трихинеллезу частота сероположительных результатов составила: в Ростовской области – 3,2±0,2%, в Республике Адыгея – 3,3±0,2%, в Республике Карачаево-Черкесия – 1±0,2%.

Результаты сероэпидемиологического обследования на токсокароз и аскаридоз условно здорового населения на ряде территорий юга России свидетельствуют о высоких значениях показателей серопозитивности и указывают на высокую частоту контактов населения с возбудителями этих инвазий. Это подтверждается в том числе и санитарно-паразитологическими исследованиями юга России [4, 5]. По данным официальной статистики заболеваемость токсокарозом в Российской Федерации в 2019 г. составила 1,33 на 100 тыс. населения, аскаридозом – 11,57 на 100 тыс. Несоответствие между высокой серопревалентностью и низким числом зарегистрированных случаев заболевания токсокарозом на юге России, предположительно, свидетельствует о большем истинном уровне заболеваемости на изучаемых территориях.

Единичные случаи обнаружения антител G к *Trichinella spiralis* свидетельствует о низкой эндемичности юга России по данному гельминтозу, в том числе благодаря проводимым профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям. Заболеваемость трихинеллезом в Российской Федерации в 2019 г. составила 0,03 на 100 тыс. населения. Согласно результатам сероэпидемиологического мониторинга, количество серопревалентного населения юга России невелико.

По данным официальной статистики заболеваемость эхинококкозом в целом по России в 2019 г. составила 0,31 на 100 тыс. населения. Частота обнаружения специфических антител класса G к *Echinococcus granulosus* в сыворотках крови условно здоровых жителей юга России в различные годы варьирует и демонстрирует довольно значительные показатели серопревалентности, что может свидетельствовать о высокой степени частоты контакта с возбудителем эхинококкоза.

Полученные результаты исследования в первую очередь свидетельствуют о сохраняющемся потенциале риска заражения некоторыми гельминтозами населения юга России.

Литература:
1.Твердохлебова Т.И., Думбадзе О.С., Ермакова Л.А. и др. Ситуация по ларвальным гельминтозам на юге России и оптимизация эпидемиологического надзора за ними // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 6. С. 72–80.
2.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.
3.Думбадзе О.С., Ермакова Л.А., Черникова М.П., Титирян К.Р. Токсокароз – актуальный гельминтоз для России // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2017. № 33 (33). С. 39–42.
4.Хуторянина И.В., Думбадзе О.С., Шишканова Л.В., Твердохлебова Т.И. Районирование некоторых территорий Юга России по токсокарозу // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 5 (314). С. 41–44.
5.Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Ненадская С.А. Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области // Медицинский вестник Юга России. 2020. Т. 11. № 3. С. 79–83.

УДК 615.036.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ

Шашина Н.И., Ахметшина М.Б.
ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. По материалам многолетних испытаний средств неспецифической профилактики инфекций, передаваемых таёжными клещами на территории Сибири, сделаны выводы о возможностях и недостатках современных средств и предложены пути их интегрированного применения в зависимости от задач, обусловленных защищаемыми контингентами людей на конкретных территориях.

Ключевые слова: иксодовые клещи, инфекции, передаваемые клещами, неспецифическая профилактика.

THE EFFECTIVENESS OF MODERN MEANS OF NON-SPECIFIC PROPHYLAX OF INFECTIONS TRANSMITTED BY IXODID TICKS

Shashina N.I., Akhmetshina M.B.
Scientific Research Disinfectology Institute of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Abstract. Based on the materials of long-term testing means of nonspecific prophylaxis of infections transmitted by taiga ticks in Siberia, conclusions are drawn about the possibilities and disadvantages of modern means and suggested ways of their integrated use are proposed, depending on the tasks caused by the specifics of the protected contingents of people in specific territories.

Key words: ixodid ticks, tick-borne infections, non-specific prophylaxis.

Введение. В мире продолжают быть актуальными природно-очаговые инфекции, возбудителей которых передают иксодовые клещи (*Ixodidae*). Неспецифическая профилактика этих инфекций (иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз и др.) направлена на снижение риска присасывания клещей-переносчиков возбудителей к человеку. Значение направленных на

это мероприятий существенно возрастает в связи с отсутствием средств специфической профилактики в отношении многих инфекций, передаваемых клещами, в том числе и наиболее распространенных в северном полушарии [1]. Средства профилактики постоянно совершенствуются, изменяя приоритеты в их использовании.

Материалы и методы. Дана оценка эффективности современных средств неспецифической профилактики инфекций, возбудителей которых передают в процессе кровососания на человеке таёжные клещи *Ixodes persulcatus*. Материалы получены группой сотрудников НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора за 21 год исследований (2000 по 2020 гг.) в природных очагах клещевого энцефалита и сопряженных инфекций в Сибири (Алтайский край, Тюменская и Иркутская области, Ханты-Мансийский автономный округ). За этот период были разработаны и стандартизованы методы оценки эффективности разных групп средств неспецифической профилактики, вошедшие в соответствующий нормативный документ Роспотребнадзора [2]. Методы оценки эффективности защитной одежды были разработаны позже и вошли в государственный стандарт РФ [3]. Всего изучено и оценено более 40 инсектоакарицидных средств для обработки природных биотопов, более 100 репеллентных, акарицидных и акарицидно-репеллентных средств для обработки одежды и около 60 моделей защитной одежды [4]. Включенные в данную работу результаты получены в естественных биотопах на природных популяциях таёжных клещей. Именно этот вид признан одним из основных переносчиков клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза и других эпидемиологически значимых инфекций [1]. Кроме того, по нашему мнению, этот вид является наиболее устойчивым к действию акарицидов видом рода *Ixodes*.

Результаты и обсуждение. Уничтожение клещей-переносчиков в природных или антропогенных биотопах успешно осуществлялось до периода, когда по экологическим причинам, в основном из-за кумулятивного действия, было запрещено применение хлорорганических соединений, в том числе ДДТ. В результате с последнего десятилетия XX века в России перешли на применение исключительно фосфорорганики (фентион). Несколько позже началось применение акарицидов на основе пиретроидов, которые в первое десятилетие XXI века стали лидерами по объемам применения в отношении природных популяций клещей. Нормативный показатель эффективности противоклещевых обработок в природных биотопах на новом этапе составляет 95 и более процентов снижения обилия самок и самцов. При этом время остаточного действия таких обработок сократилось с нескольких лет при использовании ДДТ до 1 месяца при использовании препаратов на основе других классов соединений. Причина такого снижения эффективности состоит в том, что остаточное действие хлорорганических соединений сохраняется в лесной подстилке в течение двух, а возможно и трех лет, т.е. до момента активизации последних нимф и имаго, перелинявших из доживших до этого времени сытых личинок и нимф [5]. Таким образом, возможности успешного применения этого метода значительно сократились. В настоящее время признается целесообразным проведение акарицидных обработок в местах, посещаемых большим количеством людей или наиболее охраняемым контингентом: детские учреждения, дома престарелых, санатории и приусадебные участки. В целом противоклещевые обработки территории признаются экологически вредными, но необходимыми для снижения количества людей, пострадавших от присасывания клещей. В силу этого проблему во всем мире отчасти продолжают решать химическими методами. Например, в России на 2020 год разрешено применение более 38 средств на основе пиретроидов и фосфорорганики для обработки территории от клещей [4]. Эти многочисленные современные средства всегда решают свою задачу не идеально, поскольку не обладают избирательной токсичностью к вредным видам членистоногих и имеют много ограничений, вызванных необходимостью охраны окружающей среды.

Определенные надежды в будущем возлагают на более безопасные для окружающей среды методы снижения численности клещей: применение биологических агентов (естественных паразитов клещей или энтомопатогенных грибов).

Наиболее предпочитаемым и частично возможным в реальности решением биологической проблемы вреда, наносимого людям иксодовыми клещами, было бы целенаправленное экологическое преобразование окружающей среды. Создание вокруг человека биотопов непригодных для прокармливания или развития иксодид вполне возможно, учитывая биологические особенности разных групп этих членистоногих [6]. Например, клещи рода *Ixodes*, являющиеся переносчиками наиболее массовых и широко распространенных болезней человека в северном полушарии, весьма ограничены высокими требованиями к условиям влажности в лесной подстилке. Препятствием для широкого внедрения этого способа профилактики в практику в данном случае являются социальные проблемы, в основном, недостаточность финансирования и некомпетентность.

Существенный успех в повышении эффективности средств для профилактики инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, достигнут в разработке и производстве средств индивидуальной защиты людей от клещей [7, 8]. К настоящему времени стало очевидно, что все известные в мире репелленты не обладают дистантным действием в отношении клещей, а их контактное действие не обеспечивает полной эффективности от эпидемиологически важных видов иксодид. Рекомендации по применению для защиты от иксодовых клещей репеллентов необходимо пересматривать. В отношении клещей рода *Ixodes* в мире получены многочисленные данные о высокой эффективности применения специальных аэрозолей для обработки одежды или использование специальной одежды, выполненной из специальной ткани, обработанной пиретроидами. В США в отношении клещей *Ixodes scapularis*, а в Европе в отношении *Ixodes ricinus*, получены сведения относительно высокой эффективности аэрозолей и тканей, содержащих перметрин [9]. В России в отношении клещей *Ixodes persulcatus* обоснована необходимость использовать циперметрин или альфациперметрин [7, 8, 10]. В целом оценка эффективности разнообразных вариантов защитной одежды высока. Нормативный показатель защитного действия одежды в России [3] равен 98 или более процентов. При испытаниях в реальных условиях биотопов с высоким обилием таёжных клещей в большинстве случаев эффективность правильного использования качественной защитной одежды составляет 100%. Такая специальная одежда с успехом используется профессиональными контингентами, но вряд ли будет широко применяться обычным населением на эндемичных территориях.

Заключение. В сложившейся мировой эпидемиологической ситуации стоит задача обеспечить высокую эффективность воздействия на клещей-переносчиков при максимальной безопасности для людей и окружающей среды. Для этого важно знать возможности и недостатки современного арсенала средств неспецифической профилактики инфекций, передаваемых иксодидами, и решать вопрос предотвращения случаев присасывания клещей к людям интегрированно [11], используя оптимальное сочетание способов, средств и технологий.

Литература:

1.Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М.: Наука. – 2013. – 463 с.

2.Руководство «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. Р 4.2.2643–10. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2011. 615 с.

3.ГОСТ Р 12.4.296–2013 «Одежда специальная для защиты от вредных биологических факторов (насекомых и паукообразных). Общие технические требования. Методы испытаний». – 2013. – 13 с.

4.Шестопалов Н.В., Шашина Н.И., Германт О.М., Ахметшина М.Б. и др. Информационное письмо «Природно-очаговые инфекции, возбудителей которых передают иксодовые клещи, и их неспецифическая профилактика в Российской Федерации (по состоянию на 01.01.2020 г.) // Дезинфекционное дело. 2020. № 1. С. 61–67.

5.Успенский И.В., Облесова Л.Н. Чем определяется необходимость продолжительного остаточного действия акарицидов при борьбе с *Ixodes persulcatus* // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1971. Т. 40. № 4. С. 465–470.
6.Коренберг Э.И. Борьба с иксодовыми клещами – переносчиками болезней человека путем изменения среды их обитания // Зоологический журнал. – 1969. – Т.48. № 3. С. 356–363.
7.Шашина Н.И., Германт О.М. Современные методы и средства индивидуальной защиты людей от нападения иксодовых клещей. В кн.: Современные вопросы дезинфектологии. М.: ФБУН «НИИДезинфектологии» Роспотребнадзора. 2018. С. 295–308.
8.Германт О.М., Шашина Н. И. Действие пиретроидных соединений на таежных клещей (*Ixodes persulcatus*, Ixodidae) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2016. – № 1. – С. 60–62.
9.Faulde MK. Long-lasting insecticide-treated textiles preventing from mosquito bite and mosquito-borne diseases. In Book: Benelli G., Mehlhorn H. Mosquito-borne Diseases // Implications for Public Health. 2018. V. 10. P. 281–303.
10.Alekseev A., Chankina O., Dobrotvorsky A., et al. Susceptibility of the taiga tick *Ixodes persulcatus* Schulze to pyrethroids // Exp. appl. acarol. 1994. V. 18. No 4. P. 233–240.
11.Černý J., Lynn G., Hrnková J. et al. Management options for Ixodes ricinus-associated pathogens: A review of prevention strategies // Int. J. Environ. Res. Public Health [Electronic resource]. 2020. V. 17. No 6. Article № 1830. Mode of access: https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1830/pdf (accessed on 01.03.2021).

УДК 616-03

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЦИТОХРОМА P450 CYP2C19 ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI*

Шмакова Т.В.[1], Перфилова К.М.[1], Неумоина М.В.[1], Шутова И.В.[1], Неумоина Н.В. [1], Денисенко Т.Л.[1], Трошина Т.А.[1], Семака М.А.[1,2]

[1]ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

[2]ФГБОУ «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Снижение эффективности эрадикации *H. pylori* в последние годы требует уточнения причин персистенции инфекции и поиска новых подходов к терапии хеликобактериоза.

В данной работе по литературным источникам в России и за рубежом проанализированы исследования полиморфизмов гена системы P450 CYP2C19 и также возможность использования этих сведений в клинической практике при составлении персональных программ эрадикации *H. pylori* в зависимости от генетических особенностей метаболизма лекарственных препаратов. Показано, что принадлежность пациента к определенному фенотипу быстрых, промежуточных или медленных метаболизаторов определяет выраженность антисекреторного действия ингибиторов протонной помпы и значительно влияет на уровень эрадикации патогена. Различия антисекреторного эффекта могут определять более низкий уровень эрадикации *H. pylori* у быстрых метаболизаторов и развитие нежелательных изменений у медленных, что требуется учитывать при назначении терапии.

Ключевые слова: хеликобактер пилорический, эрадикационная терапия, цитохром, генетический полиморфизм CYP2C19.

VALUE OF THE RESEARCH OF GENETIC POLYMORPHISM OF P450 CYP2C19 CYTOCHROME FOR EFFECTIVE ERADIKATION *H. PYLORI*

Shmakova T.V.[1], Perfilova K.M.[1], Neumoina M.V.[1], Shutova I.V.[1], Neumoina N.V.[1], Denisenko T.L.[1], Troshina T.A.[1], Semaka M.A.[1,2]

[1]*Academician I.N.Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia*

[2]*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia*

Abstract. The decrease in the effectiveness of *H. pylori* eradication in recent years requires clarification of the reasons for the persistence of the infection and the search for new approaches to the treatment of helicobacteriosis.

In this work, based on literature sources in Russia and abroad, are analyzed studies of polymorphisms of the P450 CYP2C19 system gene and the possibility of using this information in clinical practice when compiling personal programs for the eradication of *H. pylori*, depending on the genetic characteristics of drug metabolism. It has been shown that the patient's belonging to a certain phenotype of fast, intermediate or slow metabolizers determines the severity of the antisecretory action of proton pump inhibitors and significantly affects the level of pathogen eradication. Differences in the antisecretory effect can determine a lower level of *H. pylori* eradication in fast metabolizers and the development of undesirable changes in slow ones, which must be taken into account when prescribing therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, cytochrome, CYP2C19 genetic polymorphism.

Введение. *Helicobacter pylori* (HP) является ведущим этиологическим фактором развития язвенной болезни (ЯБ) желудка, атрофического гастрита (80–100%), аденокарциномы и мальтомы желудка (80%), функциональной диспепсии (50%) [1, 2]. Эрадикация HP является мерой предупреждения развития и прогрессирования этих заболеваний. В последние годы во всем мире отмечено снижение частоты эрадикации патогена, связанное с появлением устойчивых к антибиотикам штаммов HP [2, 3]. Одной из причин неэффективности антихеликобактерной терапии являются генетические особенности макроорганизма, в частности, полиморфизм генов цитохрома P450, от активности которого зависит метаболизм лекарственных препаратов. В этой связи актуально исследование данных о распространенности полиморфизма CYP2C19 и поиск возможных путей повышения эффективности терапии.

Цель работы. По литературным источникам проанализировать за рубежом и в России зависимость эффективности эрадикации HP от полиморфизма гена CYP2C19.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных источников в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (Medline, Google Scholar, PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей.

Результаты и обсуждение. Согласно международным и российским рекомендациям по диагностике и лечению инфекции HP ИПП являются обязательным компонентом большинства схем эрадикационной терапии (ЭТ) [4–9]. ИПП выполняют многообразные функции: повышение устойчивости антибактериальных препаратов в кислой среде желудка, активация транспорта антибиотиков из крови в желудочный секрет, некоторая собственная антимикробная активность против HP [4, 10]. Для реализации этих функций важно поддержание необходимой концентрации ИПП на всем протяжении лечения. Скорость метаболизма ИПП определяется активностью ферментных систем CYP3A4 и CYP2C19 цитохрома P450, кодируемых полиморфными генами [11].

Генетический полиморфизм - это нуклеотидные вариации в определенном участке геномной последовательности. 90% всех вариаций генома составляют однонуклеотидные

делеции. Известно 17 вариантов аллелей CYP2C19, которые связаны с изменением скорости метаболизма медикаментов [11, 12]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на следующие фенотипические группы метаболизаторов [13]:

- быстрые (гомозиготы, нет мутаций) – EM: CYP2C19*1/*1
- промежуточные (гетерозиготы, мутация в одном аллеле) - IM: CYP2C19*1/*2 и CYP2C19*1/*3
- медленные (мутация в обоих аллелях) – PM: CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3 и CYP2C19*3/*3.

В 2006 году Sim S.C. с соавт. идентифицировали генотип CYP2C19*17, соответствующий сверхбыстрому метаболизму препаратов – UMS [14].

Установлено, что частота быстрого метаболизма у жителей Европы и Северной Америки выше (56–81%), чем в азиатской популяции (27–38%). Большое количество пациентов из подгруппы быстрых метаболизаторов не реагируют или слабо реагируют на лечение стандартными дозами ИПП, с чем связаны частые неудачи ЭТ и торпидное течение болезни. У пациентов с промежуточным или медленным метаболизмом при длительном приеме ИПП чаще развивается гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток, дефицит витамина B12 и атрофический гастрит [15].

Имеются обобщенные данные по эффективности ЭТ у больных с различными вариантами CYP2C19, однако большинство исследований проводилось в азиатском регионе.

Furuta T. и соавт. показано, что эффективность эрадикации HP при использовании стандартной ЭТ для EM, IM и PM полиморфизмов составляет соответственно 72,7, 92,1 и 97,8%. 34 из 35 пациентов, у которых лечение было неэффективным, имели EM полиморфизм [16, 17].

В другом мета-анализе выявлено достоверное различие в частоте достижения эрадикации между PM и IM метаболизмом (OR=1,73, p=0,002), PM и EM (OR=2,79, p<0,0001), а также IM и EM метаболизмом (OR=2,0, p<0.0001) [18]. Частота эрадикации HP при тройной терапии с омепразолом и лансопразолом была почти в три раза выше у PM по сравнению с EM, и в два раза выше у IM по сравнению с EM [19]. Для рабепразола такой закономерности выявлено не было [20].

В метаанализе McNicholl A.G. и соавт. (данные 35 исследований и 5998 пациентов), показано, преимущество ИПП 2-го поколения (эзомепразола и рабепразола) по сравнению с препаратами 1-пококоления (частота эрадикации 82,3% и 80,5% против 76,2% соответственно). Не выявлено достоверных различий в эффективности ЭТ в зависимости от полиморфизма CYP2C19. Однако в группе EM выявлена большая вероятность эрадикации у препаратов 2 поколения [21].

Показано, что при неудаче ЭТ использование персонализированного подхода к назначению разных режимов дозирования препаратов ИПП на основе генетического полиморфизма CYP2C19 позволяет существенно повысить эффективность лечения [22].

В Японии проведено сравнение эффективности ЭТ без фармакогенетического тестирования и с учетом результатов генотипа: в первом случае применяли схемы тройной комбинации на основе лансопразола 30 мг 2 раза в сутки, во втором (для EM или при неуспехе эрадикации) применяли схему с рабепразолом 10 мг 2 раза в сутки. Эффективность эрадикации тройной комбинации на основе лансопразола без учета генотипирования составила 80%, а с учетом результатов генотипирования – 88,7% (p=0,078), причем у EM частота эрадикации достигла 100%, а после неуспеха – 96,3% [23].

Российские ученые также проводили исследования с целью оценки влияния полиморфизма CYP2C19 на эффективность использования ИПП в ЭТ.

В проспективном когортном исследовании в Москве (82 пациента с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с HP) показано, что наличие мутантной аллели повышает вероятность успешной ЭТ (83,3% против 65,2% при отсутствии мутации) [24].

Маев И.В. и соавт. выявили, что 87% пациентов с ЯБ, ассоциированной с HP, проживающих в Москве и Московской области, имели генотип EM, 13% – IM;

PM метаболизм не был выявлен. У лиц с EM применяли стандартные дозы рабепразола или удвоенные дозы других ИПП. При выявлении мутации гена CYP2C19 использовали половину стандартной дозы рабепразола или стандартные дозы других ИПП [25, 26].

Нижевичем А.А. и соавт. изучено влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность ЭТ у детей. Установлено, что в группе EM эрадикация достигнута у 65,6% пациентов, в группе IM – у 71,4%, а в группе PM – у 83,3% [27].

Степченко А.А. и соавт. (171 больной ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с HP) установлено, что при назначении ИПП в зависимости от фенотипа метаболизма у пациента (для EM – большие дозы) процент эрадикации составил более 80%. При применении стандартной терапии эрадикация достигнута в группе EM – 62%, у IM – 66%. Показано, что персонализация лечения больных ЯБ с применения дозозависимой от фенотипа метаболизма ЭТ, характеризуется большей результативностью и является более рентабельной [28].

Денисенко Н.П. и соавт. проанализировали 971 заключение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Впервые в России изучена распространенность сверхбыстрого варианта CYP2C19*17 больных ЯБ – 27,4%. Сделано заключение, что высокая распространённость сверхбыстрого метаболизма свидетельствует о возможном неудовлетворительном фармакологическом ответе на ИПП [29].

Заключение. Среди популяции российских граждан преобладают EM и IM метаболизаторы со значительными этнически обусловленными колебаниями. Фармакогенетическое тестирование может быть полезным для прогнозирования ответа на ИПП и персонализированного подхода к лечению пациентов с хеликобактерной инфекцией.

Литература:

1.Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика и лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 3–7.

2.Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis // Gastroenterology. 2017. V. 153. P. 420–429. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022

3.Неумоина Н.В, Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Трошина Т.А., Шмакова Т.В., Денисенко Т.Л. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С. 175–184. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.19

4.Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. V. 66 (1). P. 6–30.

5.AGA Clinical Practice Update on The Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review / Sh. C. Shah, P. G. Iyer, S. F. Moss // Gastroenterology. January 28, 2021. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059 (12.02.2021).

6.Шептулин А.А. Основные положения Киотского согласительного совещания по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 1. С. 53–64.

7.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70. doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

8.Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3–21.

9.Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.) // Архивъ внутренней медицины. 2017. № 2. С. 85–94. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94
10.Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю. Выбор ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Маастрихт V // РМЖ. 2017. № 10. С. 712–717.
11.Nakamoto K., Kidd J., Jenison D., et al. Genotyping and haplotyping of CYP2C19 functional alleles on thin-film biosensor chips // Pharmacogenet. Genom. 2007. Vol. 17 (2). P. 103–114. doi: 10.1097/FPC.0b013e32801152c2
12.Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 592 с. URL: http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970446287.html (дата обращения: 14.02.2021).
13.Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. № 6. С. 62–72.
14.Sim S., Risinger C., Dahl M-L., et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants // Clin.Parmacol.Ther. 2006. V. 79. P. 103–113.
15.Передерий В.Г., Ткач С.М., Клименко С.В. Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП. Health-ua.com. Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. 2015. № 4. С. 14–16. https://www.health-ua.com/article/11421-klinicheskoe-zn...
16.Furuta T. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001. V. 69 (3). P. 158–168. doi: 10.1067/mcp.2001.113959
17.Furuta T., Ohashi K., Kamata T., et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer // Ann. Intern. Med. 1998. V. 129. P. 1027–30. https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00006
18.Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors // Indian J. Med. Res. 2008. V. 127. P. 521–530.
19.Padol S., Yuan Y., Thabane M., et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2006. V. 101. P. 1467–75. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x
20.Zhao F., Wang J., Yang Y., et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis // Helicobacter. 2008. V. 13 (6). P. 532–41. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x
21.McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. V. 36. P. 414–25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x
22.Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype // World J. Gastroenterol. 2014. V. 20. P. 6400–11. doi:10.3748/wjg.v20.i21.6400
23.Tamura T., Kurata M., Inoue Sh., et al. Improvements in Helicobacter pylori eradication rates through clinical CYP2C19 genotyping // Nagoya J. Med. Sci. 2011. V. 73. P. 25–31.
24.Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 4. С. 128–132.
25.Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий Врач. 2011. № 7. С. 93–95.
26.Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А., Мурзина А.А., Андреев Д.Н. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от

генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β // Терапевтический архив. 2019. Т. 91 (8). С. 34–40. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000380
27.Нижевич А.А., Юнусбаев Б.Б., Туйгунов М.М., Циглинцева Н.П., Насретдинова Е.К. Изучение полиморфизма генов, ответственных за метаболизм ингибиторов протонной помпы у детей с H. pylori инфекцией: есть ли связь с эффективностью эрадикационной терапии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. № 3. С. 101–104.
28.Степченко А.А., Прибылова Н.Н., Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Григорьева Т.М. Эффективность персонализированной фармакотерапии больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 2. С. 131–137.
29.Денисенко Н. П., Сычев Д. А., Сизова Ж.М., Грачев А.В., Великолуг К.А. Высокая распространенность быстрых метаболизаторов по CYP2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. В. 118. № 6. С. 11–15. doi: 10.2147/pgpm.s78986

УДК 578.53

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Семенов А.В.
ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребназора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. На сегодняшний день, согласно данным ЮНЭЙДС 31,6–44,5 млн чел., при этом число новых случаев инфицирования составило 1,2–2,2 млн случаев за 2019 год. Несмотря на то, что заболеваемость в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за первое полугодие 2020 года не превысила средние значение по стране, данные регионы относятся к одним из самых пораженных ВИЧ-инфекцией.

В ходе работы в 2016–2018 гг. был исследован клинический материал от 138 пациентов из Ленинградской области с подтвержденной вирусологической неэффективностью. Генотипирование исследуемых изолятов проводилось параллельно в программе REGA HIV-1 Subtyping Tool 3.0 и на основании анализа их филогенетических отношений с референсными последовательностями из международной базы данных GenBank, что позволило более точно оценить распределение субтипов ВИЧ-1 в исследуемой популяции. Анализ генетических последовательностей ВИЧ на наличие мутаций лекарственной устойчивости проводили при помощи Стэнфордской базы данных (Stanford HIV DB).

Преобладающим геновариантом ВИЧ в Ленинградской области среди пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ остается ВИЧ А6 (IDUA). Среди образцов с мутациями лекарственной устойчивости во всех случаях обнаружены мутации фармакорезистентности к двум или трем группам препаратов. Учитывая высокую встречаемость мутаций лекарственной устойчивости у пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ, представляется необходимым надзор за лекарственной устойчивостью ВИЧ как у получающих АРВТ, так и у АРВТ-наивных лиц. Отсутствие контроля может привести к распространению первично резистентных к АРВТ ВИЧ.

PREVALENCE OF HIV DRUG RESISTANCE IN PATIENTS WITH VIROLOGICAL TREATMENT FAILURE IN THE LENINGAD REGION

Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V, Zueva E.B., Semenov A.V.
Federal Budget Institution of Science "Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, St. Petersburg, Russia

Abstract. Today, according to UNAIDS, the number of HIV-infected people is 31.6–44.5 million, while the number of new cases of infection reached 1.2–2.2 million in 2019. Despite the fact that the incidence in St. Petersburg and the Leningrad region for the first half of 2020 did not exceed the average values in the country, these regions are among the most affected by HIV infection.

In the course of the work in 2016–2018, clinical material from 138 patients from the Leningrad Region with confirmed virological treatment failure was studied. Genotyping of the studied isolates was carried out in parallel in the REGA HIV-1 Subtyping Tool 3.0 program and based on the analysis of their phylogenetic relationships with abstract sequences from the GenBank international database, which made it possible to more accurately assess the distribution of HIV-1 subtypes in the studied population. The analysis of HIV genetic sequences for the presence of drug resistance mutations was carried out using the Stanford HIV database (Stanford HIV DB).

HIV A6 (IDUA) remains the predominant HIV genotype in the Leningrad Region among patients with virologically ineffective ART. Among the samples with drug resistance mutations, mutations of drug resistance to two or three groups of drugs were found in all cases. Given the high incidence of drug resistance mutations in patients with virologically ineffective ART, it seems necessary to monitor the drug resistance of HIV in both ART-receiving and ART-naive individuals. Lack of control can lead to the spread of primarily ART-resistant HIV.

Введение. В России ВИЧ-инфекция относится к так называемым социально значимым заболеваниям, опасным для окружающих, а также признана как угроза национальной безопасности [1]. В первом полугодии 2020 года в Российской Федерации всего было выявлено 38 126 лиц, имеющих антитела к ВИЧ, а к концу I полугодия 2020 г. в стране проживало 1 094 050 россиян с лабораторно выявленным диагнозом ВИЧ-инфекция [2].

Санкт-Петербург – город федерального значения, являющийся также центром Ленинградской области. Эти регионы тесно связаны между собой, в связи с чем в данной работе они будут рассматриваться совместно. Несмотря на то, что заболеваемость в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за первое полугодие 2020 года не превысила средние значение по стране, данные регионы относятся к одним из самых пораженных ВИЧ-инфекцией [2].

Согласно литературным данным для исследуемого региона характерно распространение ВИЧ-1 субтипа А6, однако совместно с ним циркулируют и другие подтипы. Встречаемость первичной лекарственной устойчиовсти (ЛУ) ВИЧ на конец 2019 года составила 5% по Северо-Западному Федеральному округу, однако конкретные показатели для Санкт-Петербурга и Ленинградской области в литературе отсутствуют [3].

Материалы и методы. В ходе работы в 2016–2018 гг. был исследован клинический материал от 138 пациентов из Ленинградской области с подтвержденной вирусологической неэффективностью. Плазма крови от них была направлена в Северо-Западный окружной центр СПИД для исследования на наличие вариантов ВИЧ, обладающих лекарственной устойчивостью.

В полученной плазме крови была выявлена вирусная нагрузка (ВН) коммерческим набором «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT» (ЦНИИЭ, Россия) с порогом чувствительности 500 копий/мл, и образцы с определяемой вирусной нагрузкой (ВН) в дальнейшем подвергали ОТ-ПЦР и секвенированию по Сэнгеру.

Для обратной транскрипции и амплификации ВИЧ использовали коммерческие наборы «ОТ-ПЦР-комплект-Pro/Rev» и «ПЦР-комплект-Pro/Rev» (ЦНИИЭ, Россия), секвенирующую

реакцию проводили согласно инструкции к набору «АмплиСенс® HIVResist-Seq» (ЦНИИЭ, Россия).

Генотипирование исследуемых изолятов проводилось параллельно в программе REGA HIV-1 Subtyping Tool 3.0 и на основании анализа их филогенетических отношений с референсными последовательностями из международной базы данных GenBank, что позволило более точно оценить распределение субтипов ВИЧ-1 в исследуемой популяции. Анализ генетических последовательностей ВИЧ на наличие мутаций лекарственной устойчивости проводили при помощи Стэнфордской базы данных (Stanford HIV DB).

Результаты. Из 138 пациентов с вирусологической неэффективностью больше половины (58,5%) принадлежали к мужскому полу. В исследуемой группе преобладает возрастная категория 35–44 года (59,6%), медианный возраст составил 36 лет. У всех пациентов, чей материал поступил для обследования, была выявлена вирусная нагрузка, превышающая 1000 копий/мл, что позволило получить последовательности генома ВИЧ, кодирующие протеазу и участок обратной транскриптазы.

Генотипирование позволило выявить следующее соотношение субтипов ВИЧ-1. Преобладает в исследуемой группе характерный для России субтип A6 (97,4%), однако в единичных случаях были встречены субтип B и рекомбинант между циркулирующей рекомбинантной формой CRF_03AB и субтипом A1.

По результатам анализа у всех пациентов встречена хотя бы одна значимая мутация, приводящая непосредственно к лекарственной устойчивости ВИЧ для их субтипа вируса. Встреченные мутации вызывают резистентность к нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. В единичных случаях (6%) были встречены мутации, ассоциированные с устойчивостью к ингибиторам протеазы (ИП).

Самыми распространенными мутациями являются M184V (51,08%), K103N (18,71%), L74V (12,95%), K101E (11,51%), A62V и G190S (10,79%), остальные мутации встречаются менее, чем в 10% случаев, в том числе и наиболее распространенные мутации, ассоциированные с устойчивостью к ИП: M46IM и I50L.

Заключение. Преобладающим геновариантом ВИЧ в Ленинградской области среди пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ остается ВИЧ A6 (IDUA). Среди образцов с мутациями лекарственной устойчивости во всех случаях обнаружены мутации фармакорезистентности к двум или трем группам препаратов. Учитывая высокую встречаемость мутаций лекарственной устойчивости у пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ, представляется необходимым надзор за лекарственной устойчивостью ВИЧ как у получающих АРВТ, так и у АРВТ-наивных лиц. Отсутствие контроля может привести к распространению первично резистентных к АРВТ ВИЧ.

Изучение молекулярно-эпидемического разнообразия ВИЧ позволит отслеживать распространение и рост эпидемии ВИЧ с течением времени.

Литература:

1.Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». https://base.garant.ru/12137881/

2.Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2020 г. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/

3.Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ среди наивных пациентов в Российской Федерации. Анализ Российской базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ (www.hivresist.ru). Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/

УДК 616.9:595.42

КЛЕЩИ-ПЕРЕНОСЧИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Щит И.Ю.[1], Решетняк Т.В.[1], Баранова Е.В. [1], Нафеев А.А.[2], Колемагина Е.В.[2], Вовкотеч П.Г.[2], Фольмер А.В.[1,3], Говорунов И.Г.[1], Бикетов С.Ф.[1]

[1]ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Роспотребнадзора, Оболенск, Российская Федерация

[2]ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области», Ульяновск, Российская Федерация

[3]ФГБОУ ВО «Пущинский государственный естественно-научный институт», Пущино-на-Оке, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлены результаты анализа численности, видового состава и его изменений, сезонной активности и географии распределения по районам Ульяновской области иксодовых клещей в период 2014–2018 гг. Установлено, что наиболее зараженными возбудителями оказались клещи видов *Ixodes persulcatus (*20% особей были заражены *E. canis)* и *Ixodes ricinus* (особи были заражены *B. burgdorferi* – 20%, *E. canis* – 2% и *A. phagocytophilum* – 1%).

TICKS-CARRIERS OF INFECTIOUS DISEASES PATHOGENS IN THE ULIANOVSK REGION

Shchit I.Yu.[1], Reshetnyak T.V[1]., Baranova E.V.[1], Nafeev A.A.[2], Kolemagina E.V.[2], Vovkotech P.G.[2], Volmer A.V.[1.3], Govorunov I.G.[1], Biketov S.F.[1]

[1]FBIS "State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology", Obolensk, Russian Federation

[2]FBIH "Center for Hygiene and Epidemiology in the Ulyanovsk Region", Ulyanovsk, Russian Federation

[3]FSBEI HE Pushchino State Natural Science Institute Pushchino-on-Oka, Russian Federation

Abstract. The results of the analysis of the abundance, species composition and its changes, seasonal activity and geography of distribution by the regions of the Ulyanovsk oblast of ixodid ticks in the period 2014–2018 are presented. It was found that the most infected pathogens were ticks of the species *Ixodes persulcatus* (20% of population was infected by *E. canis*) and *Ixodes ricinus* (population was infected by *B. burgdorferi* – 20%, *E. canis* – 2%, and *A. phagocytophilum* – 1%).

Введение. Клещи являются переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных: клещевого энцефалита, лайм-боррелиоза, бабезиоза, эрлихиоза, Ку-лихорадки, пироплазмоза и пр. В связи с этим мониторинг их численности и зараженности возбудителями инфекционных заболеваний является актуальной задачей эпиднадзора. Целью настоящей работы был анализ изменения численности, видового состава, территориального распределения и зараженности клещей патогенными микроорганизмами на территории Ульяновской области в период 2014–2018 гг.

Материалы и методы. Численные данные о клещах, определение их видовой принадлежности и экземпляры для микробиологического анализа были получены из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области». Анализ клещей на обсемененность проводили в референс-центре ФБУН ГНЦ ПМБ по лайм-боррелиозу стандартными методами [1]. Математическая обработка информации из базы данных осуществлялась с помощью программного обеспечения MS Excel 2013.

Материалы о клещах-переносчиках возбудителей боррелиозов на территории Ульяновской области были скомпонованы в базу данных [2]. Анализ этих данных показал, что в период 2014–2018 гг. на территории Ульяновской области было выделено 5 видов

инфицированных клещей: *Ixodes persulcatus, Ixodes ricinus, Dermacentor reticulatus, Dermacentor marginatus* и *Rhepicephilus rossicus.*

Ixodes persulcatus (таежный клещ) – самый распространенный вид иксодовых клещей на территории России. После зимней спячки клещи этого вида пробуждаются при плюсовых температурах. Изголодавшиеся клещи опасны в мае-июне. После кладки яиц имаго-формы клеща в основной своей массе гибнут. Осенью отмечают активность личинок и нимф [3].

Ixodes ricinus (лесной или собачий клещ). Этот вид распространен в средней полосе России, где соседствует с таежным клещом. Отмечено два пика активности клеща – в мае-июне и в августе-сентябре [4].

Dermacentor reticulatus – (луговой клещ). Распространен в лесостепях, степях Европейской части и Сибири. Клещ устойчив к холодам, активен с ранней весны до первого снега. [5,6].

Dermacentor marginatus – (пастбищный клещ). Распространен в Европе и Западной Азии. Клещ особенно холодоустойчив и активен даже зимой [5, 6].

Rhepicephilus rossicus – биотопы этого рода клещей леса и лесостепи. Устойчив к неблагоприятным факторам внешней среды (зимним холодам, затоплению) [7, 8].

Ниже представлены данные о территориальном распределении выделенных клещей (таблица 1).

Таблица 1. География распространения клещей по районам Ульяновской области.

Район Ульяновской области	Ixodes persulcatus	Ixodes ricinus	Dermacentor reticulatus	Dermacentor marginatus	Rhepicephilus rossicus	Всего собрано клещей
Ульяновский	10	468	170	158	0	806
Кузоватовский	0	3	288	304	0	595
Сурский	0	1	128	302	6	437
г. Ульяновск	0	4	193	88	2	287
Мелекесский	17	1	189	36	0	243
Карсунский	0	1	89	152	0	242
Майнский	1	73	69	3	0	146
Барышский	0	4	101	29	0	134
Чердаклинский	3	0	47	81	0	131
Старомайнский	11	7	79	22	0	119
Николаевский	0	3	61	46	0	110
Инзенский	0	2	35	71	0	108
Старокулаткинский	0	0	60	30	0	90
Радищевский	0	0	63	17	0	80
Тереньгульский	0	0	37	34	0	71
Вешкаймский	11	2	3	0	0	16
Сенгилеевский	0	0	4	9	0	13
Цильнинский	0	5	1	4	0	10

Клещи распространены практически по всей территории Ульяновской области. Наибольшее количество клещей было выделено из Ульяновского, Кузоватовского и Сурского районов. В четырех районах клещи не выделялись (Базарносызганский, Новомалыклинский, Новоспасский, Павловский и г. Димитровград).

Пространственно-временной анализ выявил следующее:

Ixodes persulcatus выделялся только весной в 6 районах (Вешкаймский, Майнский, Мелекесский, Ульяновский и Чердаклинский).

Ixodes ricinus выделялся главным образом в Майнском и Ульяновском районах (более 80%).

Dermacentor reticulatus выделялся во всех районах, больше всего в Ульяновском, Кузоватовском, Сурском и Мелекесском районах, а также в г. Ульяновске.

Dermacentor marginatus – более 60% выделений приходится на Ульяновский, Кузоватовский и Сурской районы.

Rhepicephilus rossicus – выделено всего 8 клещей в г. Ульяновске и Сурском р-не, 1 – весной.

Максимальный «урожай» клещей был собран в 2015 году – 1198 особей. Он в примерно в 1,5 раз превышал показатели последующих трех лет. Возможно, это обусловлено тем, что 2015 год был самым теплым за период наблюдений с 1939 года. Аномально теплой была зима (превышение среднесезонной температуры воздуха на 3.56 °С). Очень теплыми были весна и начало осени. [9].

Установлено, что активность клещей в весенний период всегда выше по сравнению с летне-осенним. Весенняя активность в 2015 и 2016 гг. была примерно на одном уровне. Можно предположить, что это связано со сходными аномально теплыми условиями зим 2014/2015 и 2015/2016 [9]. В 2017 г. она упала почти вдвое, а в 2018 году выросла. Летне-осенняя активность клещей после 2015 года упала более чем в три раза и затем в течение 3 лет повышалась. Скорее всего, это связано с ранней и холодной осенью 2016 г. [10].

Оказалось, что соотношение между количеством выделяемых клещей по видам от года к году также изменялось. В 1915 г. в Ульяновской области преобладали клещи вида *Dermacentor reticulatus* (72%). В последующие годы их присутствие снижалось, достигнув 24% в 2018 г. В тоже время доля клещей вида *Dermacentor marginatus* противоположным образом, поднявшись с 8% в 2017 г. до 58% в 2018 г. Доля клещей *Ixodes ricinus* менялась незначительно (с 19 до 16%). Присутствие клещей видов *Ixodes persulcatus* и *Rhepicephilus rossicus* в Ульяновской области было минимальным на уровне единиц процентов. Скорее всего, эти наблюдения связаны с климатическими процессами (глобальное потепление), отмеченными ранее [11].

В клещах, выделенных из объектов окружающей среды, и снятых с животных были обнаружены патогенные для человека виды боррелий (*Borrelia burgdorferi, Borrelia afzelii*), а также *Ehrlichia canis* и *Anaplasma phagocytophilum.* Наиболее зараженными возбудителями оказались клещи видов *Ixodes persulcatus* (20% особей были заражены *E. canis)* и *Ixodes ricinus* (особи были заражены *B. burgdorferi* – 20%, *E. canis* – 2% и *A. phagocytophilum* – 1%*).*

Заключение. Таким образом, в результате проведенного анализа были получены данные о численности, видовом составе, географии распределения и зараженности патогенами клещей в Ульяновской области в период 2014–2018 гг.

Литература:

1.Щит И.Ю., Штанников А.В., Сергеева Е.Е., Решетняк Т.В., Реполовская Т.В., Шайтанов В.М., Гутова В.П., Васильева И.С. Обнаружение ДНК Babesia canis (Piroplasmida) в образцах крови собак и лизатах клещей Dermacentor reticulatus (Ixodidae), собранных на территории Тульской и Московской областей // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2014. № 1. С. 25–29.

2.Баранова Е.В., Бикетов С.Ф., Говорунов И.Г., Щит И.Ю., Решетняк Т.В., Фольмер А.В. Мониторинг инфицированности клещей-переносчиков возбудителей боррелиозов на

территории Ульяновской области //свидетельство о регистрации базы данных RUS 2021620011 12.01.2021
3.Таежный клещ: среда обитания, чем опасен [Electronic resource]. URL: https://klopsos.ru/kleshhi/taezhnyj-kleshh/ (accessed: 22.02.2021).
4.Собачий клещ: фото, описание, жизненный цикл, как выглядит, опасен ли для человека [Electronic resource]. URL: https://klopsos.ru/kleshhi-u-sobak/sobachij/ (accessed: 22.02.2021).
5.Клещ Дермацентор: описание и фото [Electronic resource]. URL: https://apest.ru/kleshhi/vidy-kleshhej/kleshch-dermacentor (accessed: 22.02.2021).
6.Виды клещей и защита от них – фото [Electronic resource]. URL: https://hloptarakan.ru/kleshh/vse-o-kleshhah/vidy-kleshhej-i-zashhita-ot-nih-foto.html (accessed: 22.02.2021).
7.Турцева М.А., Котоманова В.Г., Сантылова О.А., Сапирова О.Л. Особенности экологии *Rhipicephalus rossicus* (Yakimov et Kohl-Yakimova, 1911) в Саратовской области. Энтомологические и паразитологические исследования в Поволжье. Саратов; 2007. 6: 99–102
8.Христиановский П.И., Белименко В.В., Быстров И.В., Новосад Е.В. Фенология иксодовых клещей на Южном Урале // Российский паразитологический журнал. – М., 2016. – Т. 36. – В. 2. – С. 141–147.
9.Погода на территории Российской Федерации в 2015 году. [Electronic resource]. URL: http://meteo.ru/93-klimaticheskie-usloviya/606-pogoda-na-territorii-rossijskoj-federatsii-v-2015-godu (accessed: 28.01.2021).
10.Погода на территории Российской Федерации в 2016 году. [Electronic resource]. URL: http://meteo.ru/93-klimaticheskie-usloviya/697-pogoda-na-territorii-rossijskoj-federatsii-v-2016-godu (accessed: 29.01.2021).
11.Губейдуллина, А.Х. Фауна и население иксодовых клещей (Ixodidae) в лесах Ульяновской области за два периода наблюдений (1966–1969 и 2007–2008 гг.) / А.Х. Губейдуллина, В.А. Бойко, О.Д. Любарская // «Ученые записки Казанского университета». Серия Естественные науки. – 2009. – Т. 151, № 2. – С. 181–190.

РАЗДЕЛ 4. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МОНИТОРИНГЕ И ИЗУЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ГИС В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

УДК 616.98:578.8

ПРИМЕНЕНИЕ ГИС ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ РАБОТ В ПРИРОДНЫХ ОЧАГАХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Иванова А.В., Чумачкова Е.А., Попов Н.В., Марцоха К.С.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия

Аннотация. С целью повышения эффективности неспецифической профилактики в очагах геморрагической лихорадки с почечным синдромом апробирован научно-обоснованный подход к проведению истребительных мероприятий в очаге ГЛПС с использованием средств геоинформационной системы. В основе метода положена визуализация мест высокой концентрации численности и интенсивности инфицированности грызунов с точной пространственной привязкой. В результате проведенной работы удалось установить конкретные территории природного парка, в первую очередь нуждающиеся в проведении профилактических работ по снижению численности грызунов; рассчитать площади, подлежащие дератизационным обработкам; определить объемы дератизации. Полученные результаты были представлены в виде графического анализа и положены в основу планирования профилактических мероприятий с обоснованной экономической эффективностью.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, неспецифическая профилактика, геоинформационная система, карты плотности.

THE USE OF GIS TECHNOLOGIES IN PLANNING PREVENTIVE WORK IN NATURAL FOCI OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE SARATOV REGION

Ivanova A.V., Chumachkova E.A., Popov N.V., Martsokha K.S.
Russian Research Anti-Plague Institute “Microb”, Saratov, Russia

Abstract. In order to increase the effectiveness of non-specific prevention in the foci of hemorrhagic fever with renal syndrome, a scientifically based approach to conducting extermination measures in the focus of HFRS using the means of a geoinformation system was tested. The method is based on the visualization of places of high concentration of the number and intensity of infection of rodents with an accurate spatial reference. As a result of the work carried out, it was possible to identify specific areas of the natural park, primarily in need of preventive work to reduce the number of rodents; calculate the areas subject to deratization treatment; determine the volume of deratization. The results obtained were presented in the form of a graphical analysis and formed the basis for planning preventive measures with reasonable economic efficiency.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, nonspecific prevention, geoinformation system, density maps.

Введение. В 2019 году на фоне резкого обострения эпидемической ситуации по ГЛПС в Саратовской области (количество заболевших ГЛПС в области возросло по сравнению с 2018 годом в 22,3 раза) потребовалась разработка комплекса дополнительных профилактических мероприятий [1]. С целью повышения эффективности неспецифической профилактики и недопущения осложнения эпидемиологической обстановки в весенний период 2020 года апробирован научно-обоснованный подход к проведению истребительных

мероприятий в очаге ГЛПС. С этой целью, в зимний период 2019/2020 гг. в рекреационной зоне г. Саратов – в природном парке «Кумысная поляна» и на прилегающих к нему территориях Саратовского района проведено эпизоотологическое обследование, в местах повышенной эпидемиологической значимости – вблизи детских оздоровительных лагерей, лыжных баз, санаториев, природных родников, зимних лыжных трасс, садовых некоммерческих товариществ. По результатам эпизоотологического обследования установлено крайне неравномерное распределение численности мелких млекопитающих, резервуарных хозяев хантавирусов, по территории природного парка. В отдельных оврагах, ущельях и других труднодоступных для дератизационных обработок локациях сформировались стации переживания мелкими млекопитающими неблагоприятных условий зимнего периода с высокой плотностью популяции рыжей полевки, из которых в весенний период возможно их массовое расселение по территории «Кумысной поляны» [2].

Материалы и методы. В целях эпидемиологического надзора за ГЛПС в рекреационной зоне г. Саратов – в природном парке «Кумысная поляна» и на прилегающих к нему территориях Саратовского района в зимний период 2020 г. проведено эпизоотологическое обследование. Для отлова грызунов применяли способ подснежной постановки орудий лова, используя лопату. Пробы биологического материала от ММ (суспензии легких) исследованы методом ОТ-ПЦР. В работе использовали набор реагентов «ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ» (ООО СИНТОЛ, Российская Федерация).

В качестве программного обеспечения были использованы средства геоинформационной системы Arc GIS 10.1 в составе лицензии Spatial Analyst.

Результаты и обсуждение. Для наглядного представления полученных результатов (визуализации), таблица с исходными эпизоотологическими данными, была интегрирована в базу географических данных ArcGIS (электронную карту территории природного парка «Кумысная поляна»). В результате чего, был получен слой точечных объектов, отображающих места обнаружения каждого грызуна с точной пространственной привязкой. Для последующего пространственного анализа и повышения информативности визуализации, по результатам эпизоотологического обследования построены карты плотности мест высокой концентрации численности грызунов на территории природного парка [3]. Построение таких карт, дает возможность наглядно оценить концентрацию объектов на участке местности, что помогает идентифицировать территории, нуждающиеся в проведении дополнительного комплекса профилактических мероприятий [4, 5]. На картах, места с наибольшим скоплением фактов обнаружения грызунов отображались, как наиболее яркие участки и характеризовали местность, как территорию с высокой численностью грызунов.

Используя аналогичные подходы, по результатам лабораторных исследований грызунов, отловленных в ходе эпизоотологического обследования, удалось сформировать карту плотности интенсивности инфицированности мелких млекопитающих на Кумысной поляне зимой 2020 года. Вместе с тем, были выявлены участки с высокой численностью грызунов, но при этом с низкой инфицированностью.

При совмещении полученных информационных слоев с электронной топографической картой природного парка с поквартальной разбивкой местности с установленной площадью каждого квартала, удалось установить конкретные территории природного парка, в первую очередь нуждающиеся в проведении профилактических работ по снижению численности грызунов; рассчитать площади, подлежащие дератизационным обработкам; определить объемы дератизации. Полученные результаты были представлены в виде графического анализа и положены в основу планирования профилактических мероприятий [2]. Учитывая тот факт, что при выполнении работы учитывались данные не сплошного эпизоотологического обследования, а проведенного выборочно в местах повышенной эпидемиологической значимости, можно предположить, что при экстраполяции полученных результатов на всю территорию природного парка, конкретные места высокой численности грызунов обладают тем же характером территориального распределения, который был выявлен при выполненном анализе.

Таким образом, подход к проведению истребительных мероприятий в очаге ГЛПС с использованием возможностей геоинформационной системы Arc GIS, позволили визуализировать все этапы аналитической работы, что дало возможность эффективнее решить поставленные задачи, сократить время анализа и при этом минимизировать процент ошибочных результатов. Полученные результаты послужили основой для разработки комплекса профилактических мероприятий, направленного на снижение рисков заражения ГЛПС.

Заключение. По результатам выполненной работы открывается перспектива дальнейшего повышения эффективности неспецифической профилактики в очагах ГЛПС и снижения уровня заболеваемости среди населения. Полученные результаты служат научным обоснованием экономической эффективности планируемых профилактических мероприятий. Полученные результаты также объективно свидетельствуют о перспективности внедрения в практику эпидемиологического надзора за ГЛПС методов ГИС-анализа. В целом, дальнейшее применение ГИС-технологий для целей эпидемиологического мониторинга эндемичных по ГЛПС территорий позволит создать единую картографическую основу, объединяющую результаты всех многолетних полевых и лабораторных исследований и материалов эпидемиологических ретроспективных реконструкций.

Литература:

1. Иванова А.В., Сафронов В.А., Попов Н.В., Кожанова О.И., Матвеева Н.И., Кресова У.А., Чумачкова Е.А., Поспелов М.В., Архипова Г.Н., Вяткин И.Н., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Эпидемиологические особенности вспышки ГЛПС в Саратовской области 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 2. С. 78–85.
2. Иванова А.В., Сафронов В.А., Попов Н.В., Казанцев А.В., Казорина Е.В., Агафонов Д.А., Красовская Т.Ю., Портенко С.А., Чекашов В.Н., Поршаков А.М., Шилов М.М., Захаров К.С., Корнеев М.Г., Ермаков Н.М., Марцоха К.С., Селенина А.Г. Особенности неспецифической профилактики в природных очагах геморрагической лихорадки с почечным синдромом в зимний период // Дезинфекционное дело. 2020. № 3. С. 63–69.
3. Попов Н.В., Куклев Е.В, Кутырев В.В. Актуальные вопросы геоинформационного обеспечения мониторинга и прогнозирования эпизоотической активности природных очагов чумы и других зоонозных инфекций на территории Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2006. № 2. С. 28–30.
4. Попов Н.В., Топорков В.П., Сафронов В.А, Кузнецов А.А. и др. Современные направления снижения уровня заболеваемости природноочаговыми инфекционными болезнями на территории Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013. № 5. С. 15–17.
5. Матросов А.Н., Кузнецов А.А., Иванова А.В., Ермаков Н.М., Чумачкова Е.А., Толоконникова С.И., Кресова У.А., Тарасов М.А., Романов Р.А., Сонин В.К., Дзябко А.Н., Матвеева Н.И., Архипова Г.Н., Вяткин И.Н., Попов Н.В., Кожанова О.И. Профилактика заболеваний населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Саратовской области // Дезинфекционное дело. 2020. № 4. С. 59–70.

УДК: 528.94:616–036.22

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ ИНТЕРФЕЙСОВ WEB-ГИС МЕДИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Китаева Л.С., Побединский Г.Г., Сарсков С.А.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. В связи с развитием web-ГИС и геопорталов в условиях доступа к ним неограниченного числа пользователей, не имеющих опыта работы с геоинформационными системами, повысилось значение интерфейсов пользователя. Современное состояние проектирования геопортальных интерфейсов включает не только разработку интерфейсов

систем «человек–ЭВМ», но также стандарты и правила инфраструктуры пространственных данных, веб-дизайн, психологические аспекты интерфейсов пользователя. В работе выполнен обзор и анализ критериев оценки геопортальных интерфейсов. Авторами рассмотрены методические подходы к анализу интерфейсов проблемно-ориентированных web-ГИС медико-эпидемиологического назначения, и предложены критерии их оценки.

Ключевые слова: географическая информационная система, геопортал, web-ГИС, интерфейс пользователя, эпидемиологический атлас.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE ANALYSIS OF WEB-GIS INTERFACES FOR MEDICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PURPOSES

Kitaeva L.S., Pobedinsky G.G., Sarskov S.A.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. In connection with the development of web-GIS and geoportals in the conditions of access to them by an unlimited number of users who do not have experience with geoinformation systems, the importance of user interfaces has increased. The current state of geoportal interface design includes not only the development of human-computer system interfaces, but also standards and rules for spatial data infrastructure, web design, and psychological aspects of user interfaces. The paper reviews and analyzes the criteria for evaluating geoportal interfaces. The authors consider methodological approaches to the analysis of problem-oriented web GIS interfaces for medical and epidemiological purposes, and propose criteria for their evaluation.

Key words: geographical information system, geoportal, web-GIS, user interface, epidemiological Atlas.

Введение. Интерфейсы ГИС различного назначения неоднократно рассматривалась в специальной литературе по программированию и геоинформатике [7, 13, 14]. Крайне важным это направление стало в связи с развитием web-ГИС и геопорталов в условиях доступа к ним неограниченного числа пользователей, не имеющих опыта работы с геоинформационными системами [4, 8, 10, 11, 12, 16, 20, 25, 27, 28]. Как утверждается в [5] геоинформационное пространство («geo-information space», «virtual geographic environment») является не просто хранилищем информации, но также представляет собой механизмы для ее переработки и, соответственно, должно содержать унифицированные интерфейсы доступа для интеграции в однородную систему разнородных массивов данных. Эти вопросы в значительной мере рассматриваются в рамках нового направления «неогеография» [31], подразумевающего использование методов и инструментов ГИС, позволяющих резко повысить эффективность работы с пространственными данными [5].

Обзор публикаций. В работе [6] рассмотрена хронология развития веб-картографии и было отмечено, что несмотря на интенсивное развитие разработок, связанных с публикацией картографических данных в интернете, наблюдается нехватка научно-теоретической базы использования веб-технологий в картографии. Отсутствует систематизации теоретических знаний и имеющегося практического опыта привело к таким последствиям, как: отсутствие устоявшейся терминологической базы, нехватка научно-теоретических основ, нехватка методических основ [6].

В работе [24] приведена историческая справка по созданию в конце 90-х – начале 2000-х гг. геопорталов и геосервисов, дается анализ ситуации в нашей стране, приведены примеры некоторых геопорталов и геосервисов федерального и регионального уровней. Современное состояние проектирования геопортальных интерфейсов включает не только разработку интерфейсов систем «человек–ЭВМ» [7, 13, 14], но также стандарты и правила инфраструктуры пространственных данных [9, 29], веб-дизайн [1, 21], психологические аспекты интерфейсов веб-ГИС [12, 22]. Большинство этих исследований посвящено сайтам-магазинам. Но существует большая группа геопорталов информационно-справочного, экологического, медико-

географического и другого узкоспециализированного назначения [15, 18, 19, 26, 29]. Для таких геопорталов менее характерны проблемы продвижения каких-либо товаров, но некоторые общие подходы к их разработке и эксплуатации по-прежнему сохраняются [23]. Одной из проблем при разработке территориально распределенного геоинформационного программного комплекса «Электронный эпидемиологический атлас Российской Федерации» (ГИС «Электронный эпидемиологический атлас России») является проблема проектирования и оценки геопортального интерфейса пользователя этой ГИС [2, 3, 17]. Разработка методологии оценки геопорталов для перехода от субъективного подхода «нравится – не нравится», «удобно – неудобно», «понятно – непонятно» к количественной оценке, базирующейся на методе экспертной оценки.

В настоящей работе рассмотрены методические подходы к анализу интерфейсов проблемно-ориентированных web-ГИС медико-эпидемиологического назначения, и предложены критерии их оценки является основой решения этой проблемы.

Классической считается оценка сайтов как источников информации в сети интернет по пяти критериям, приведенная в работе [30], включающая такие критерии, как: Accuracy (Точность), Authority (Компетентность), Objectivity (Объективность), Currency (Обновляемость), Coverage (Полнота). Данные критерии не позволяют выполнить в полной мере количественную оценку портальных проектов.

В работе [25] представлен методологический подход к выбору критериев оценки пользовательских интерфейсов в сфере образования, а также рассмотрены несколько оснований для классификации интерфейсов. В работе рассмотрен ряд источников в области когнитивной эргономики. Так, например, работах, ориентированных на непрофессиональных в сфере программирования и геоинформатики пользователей, в понятие удобство пользования (эргономика, usability) включают не только организацию визуально-моторного интерфейса пользователя, но и оценку стиля контент-администрирования сайта. По утверждению автора работы [25], к интерфейсным критериям в полной мере можно отнести лишь первый из классических критериев [30], но с точки зрения оценки интерфейса как источника метаданных содержащейся на геопортале информации [8, 11], по нашему мнению, значение имеют все классические критерии.

Представленная в работе [25] методика «Взаимных многокритериальных перекрестных оценок» (ВМПО) широко используется экспертами в разных областях науки и производства – от технического проектирования до организационного консультирования. Основными положениями методики являются следующие:

- авторы являются экспертами;
- имеется набор согласованных критериев;
- простая система оценивания (пятибалльная);
- суждения являются независимыми;
- наличие статистического анализа;
- прохождение нескольких этапов оценивания;
- выявление лучших образцов по каждому из критериев.

В работе [25] предложена авторская версия критериев, состоящая из 23 пунктов. Однако автор, понимая обширность всей выделенной им области анализа, сократил перечень критериев анализа интерфейсов до 10 пунктов:

- Тематическая определенность (однородность материалов по тематике);
- Точная адресация (оперирование понятиями пользователя);
- Визуальное оформление (графика, эстетика, дизайн портала);
- Навигация (средства доступа к ресурсам портала);
- Интерактивность (включая настройку сценария доступа на пользователя);
- Простота и естественность (легкость в управлении);
- Стандартизация (единообразие оформления страниц);
- Обратная связь (возможность диалога со службой поддержки и разработчиками);
- Полнота (разнообразие информации и сервисов);
- Надежность (устойчивость к ошибкам, отсутствие сбоев, зависаний) [25].

В работе [27] представлен анализ отечественных и зарубежных геопорталов, различной тематической направленности. По мнению авторов лучшее решение задачи создания эффективных графических геопортальных интерфейсов в первоначальном формировании дизайна, ориентированного на пользователя и созданного для решения конкретных задач на основе лучших. При этом отмечены слабые стороны в организации геопортальных интерфейсов: отсутствие кроссплатформенности, необходимого удобства, быстродействия и интуитивной понятности. Таким образом авторы рассматривают важную проблему в области создания современных геопорталов – проектирование и разработка устойчивых, адаптивных, интуитивно понятных геопортальных интерфейсов [27]. В работе сформулированы опорные пункты по созданию эффективных геопортальных интерфейсов, которые могут быть использованы при разработке критериев оценки:

- Гибкая организация процесса проектирования и разработки интерфейсов;
- Ориентация на будущее;
- Человекоцентричность процесса проектирования интерфейсов;
- Необходимость в кроссплатформенных адаптивных веб-интерфейсах;
- Предпочтение использования собственных и сторонних программных модулей перед внедрением систем управления пространственными данными.

Авторы статьи [27] приводят перечень базовых требований к графическим геопортальным интерфейсам, разделяя их на две группы: функциональные, отвечающие на вопрос что должна делать геопортальная система, и качественные, отвечающие на вопрос как должны работать геопортальные интерфейсы.

К функциональным требованиям отнесены:

- Наличие картографической основы;
- Комбинирование наложения тематических слоев;
- Наличие инструментов навигации по пространственной базе данных;
- Доступ к атрибутам пространственного объекта;
- Получение иной, пространственно не привязанной текстовой и мультимедийной информации.

В состав качественных требований входят:

- Внешний вид графических геопортальных интерфейсов;
- Адаптивность графических интерфейсов;
- Интуитивная понятность интерфейсов;
- Требования к организационной структуре (модифицируемость и расширяемость);
- Требования к надежности (доступность и отказоустойчивость);
- Безопасность.

Авторы статьи [27] отмечают, что перечень требований не является исчерпывающим, при проектировании конкретной проблемно-ориентированной ГИС он может и должен быть расширен. В качестве примера использования критериев при проектировании геопортальных интерфейсов авторы приводят собственную разработку – портал «Природное и культурное наследие Мордовии» [15].

Выводы из обзора. Обзор и анализ критериев, опорных пунктов и требований к геопортальным интерфейсам позволил сформулировать перечни критериев для анализа интерфейсов web-ГИС медико-эпидемиологического назначения, которые сведены в 6 групп:

- безопасность геопортала;
- визуальная часть интерфейса;
- информационная часть интерфейса;
- пользовательская часть интерфейса;
- управленческая часть интерфейса (разработчик);
- фидбэк (обратная связь).

Полный перечень включает 24 критерия, а краткий состоит из 10 критериев.

Заключение. Выполненная, с использованием разработанных критериев, оценка интерфейсов ряда действующих web-ГИС и геопорталов медико-эпидемиологического

назначения показала устойчивые результаты. Апробация разработанной системы критериев показала возможность перейти от субъективного подхода «нравится – не нравится», «удобно – неудобно», «понятно – непонятно» к количественной оценке, базирующейся на методе экспертной оценки. Данные критерии планируется использовать при разработке интерфейса территориально распределенного геоинформационного программного комплекса «Электронный эпидемиологический атлас Российской Федерации».

Литература:

1.Бородаев, Д. В. Веб-сайт как объект графического дизайна: монография // Харьков: Септима ЛТД, 2006. – 288 с.

2.Ершов В. И., Ефимов Е. И., Побединский Г. Г. Опыт разработки и ведения ГИС «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа» // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 11–19. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-11-19. https://elibrary.ru/item.asp?id=39275403

3.Ефимов Е. И., Побединский, Г. Г. О новой концепции Эпидемиологического атласа // 20-й Международный научно-промышленный форум «Великие реки'2018». Труды научного конгресса. Т. 1. Н. Новгород: ННГАСУ, 2018. С. 304–309. http://www.nngasu.ru/word/reki2018/velikie-reki-2018-1.pdf. https://elibrary.ru/item.asp?id=36316643

4.Кацко С. Ю. Возможности информационно-аналитических ГИС в работе непрофессиональных пользователей с пространственной информацией // Вестник СГГА. – 2011. – В. 1 (14). – С. 76–80.

5.Кацко С. Ю. Неогеография и картография. // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2013. – Т. 1. – № 2. С. 102–106. https://elibrary.ru/item.asp?id=19410579

6.Кацко С. Ю., Кикин П. М. Состояние и проблемы веб-картографии на современном этапе развития единого геоинформационного пространства // Устойчивое развитие территорий: картографо-информационное обеспечение. Интер Карто-Интер ГИС-20: сб. материалов Междунар. научно-техн. конф., 23–24 июля 2014 г., Белгород. Белгород: БГНИУ, 2014. С. 169–174. http://intercarto.msu.ru/jour/articles/article61.pdf

7.Корнилова Л. В., Назаров В. А., Побединский Г. Г. Некоторые проблемы интерфейса современных ГИС // Материалы пятого всероссийского форума ГИС-Ассоциации «Геоинформационные технологии. Управление. Природопользование. Бизнес» (Москва, 1-5 июня 1998 г.). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gisa.ru/885.html?searchstring=Некоторые__проблемы__интерфейса__современных__ГИС. http://www.gisa.ru/986.html

8.Кошкарев А. В. Пространственные метаданные и геопорталы как средства интеграции геоинформационных ресурсов и сервисов. / Известия Российской академии наук. Серия географическая. 2009. № 1. С. 121–123. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11695697

9.Кошкарев А. В. Функции геопорталов в инфраструктуре пространственных данных // Материалы Международной конференции «ИнтерКарто-ИнтерГИС-14». Саратов: Урумчи, 2008. С. 214–222.

10.Кошкарев А. В., Медведев А. А. Сетевое взаимодействие на базе геопорталов // В сборнике: Пространственно-временная изменчивость в природе и обществе. 8-я Международная молодежная школа-конференция (Курск, 21–24 мая 2015 г.). М.: ИГ РАН. 2015. С. 61–63. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23952027

11.Кошкарев А. В., Тикунов В. С., Тимонин С. А. Картографические Web-сервисы геопорталов: технологические решения и опыт реализации // Пространственные данные. – 2009. – № 3. – С. 6–12. http://www.gisa.ru/56564.html. https://www.elibrary.ru/item.asp?id= 30698558

12.Мандругин В. В. Психологические аспекты интерфейса в проектировании дизайна веб-ГИС. // Интерэкспо Гео-Сибирь, 2012. Т. 1. № 1–2. С. 62–65. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17936613

13.Мартыненко А. И., Побединский Г. Г., Базина М. А. Принципы создания интерфейса конечного пользователя ГИС. // Тезисы докладов международной научно-технической

конференции «220 лет геодезическому образованию в России» (Москва, 24–29 мая 1999 г.). – М., МИИГАиК, 1999, С. 210. https://elibrary.ru/item.asp?id=35316329
14.Побединский, Г. Г. Программирование геодезических задач на языке БЕЙСИК. // М., Недра, 1991. – 86 с. ISBN: 5-247-02332-3. https://elibrary.ru/item.asp?id=35643298. https://search.rsl.ru/ru/search#q=5247023323. https://lccn.loc.gov/90146546
15.Природное и культурное наследие Мордовии. [Электронный ресурс]. Электрон. базы данных, текстовые, граф. дан. и прикладная прогр. – Саранск: МГУ им. Н. П. Огарёва, 2020. – Режим доступа: https://tourismportal.net/ (дата обращения: 16.11.2020).
16.Проектирование интерфейса мультимедийного блока инструментальной справочно-аналитической ГИС / Д. В. Лисицкий, Е. С. Утробина, А. А. Колесников, Е. В. Комиссарова // Интерэкспо ГЕО-Сибирь. 2011. Т. 1, Ч. 1. С. 205–209.
17.Разработка методических подходов к созданию ГИС «Эпидемиологический атлас России» [Текст]: отчет о НИР (промежут.): / ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной; рук. Е. И. Ефимов. – Н. Новгород, 2019. – 116 с. – исполн. Г. Г. Побединский, В. И. Ершов, М. В. Вьюшков, С. А. Сарсков, Ю. Р. Белых. – Библиогр.: с.38 – 43. – № ГР АААА-Б19-219120590046-7. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rosrid.ru/ikrbs/9GZMA2RJ4KYAZND5D7ZQIKKT (дата обращения: 17.11.2020). https://elibrary.ru/item.asp?id=41681676
18.Ситуация по гриппу в России и мире. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/ (дата обращения: 17.11.2020).
19.Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d (дата обращения: 17.11.2020).
20.Утробина Е. С., Писарев В. С. Разработка структуры пользовательского интерфейса инструментальной справочно-аналитической системы (ИСА ГИС) // Интерэкспо Гео-Сибирь, 2012. Т. 1. № 1–2. С. 8–12. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17936603
21.Уэйншенк С. 100 главных принципов дизайна. СПб.: Питер, 2012. 272 с.: ил. ISBN 978-5-459-01077-0
22.Уэйншенк С. Интуитивный веб-дизайн. Что заставляет людей переходить по ссылкам. Пер. с англ. Серия «Компьютер на 100%». М.: Эксмо, 2011. – 160 с. ISBN: 978-5-699-44264-5 / 9785699442645
23.Шевин А. В. Проект типовой методики создания регионального геопортала // Вестник СГУГиТ, 2019. Т. 24, № 4. С. 176–187. DOI: 10.33764/2411-1759-2019-24-4-176-187. http://vestnik.ssga.ru/wp-content/uploads/2019/12/176-187.pdf
24.Шевин А. В. Геопорталы как базовые элементы инфраструктуры пространственных данных: Анализ текущего состояния вопроса в России // Вестник СГУГиТ, В. 3 (35), 2016. – С. 102–110. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28284933
25.Шмелев А. Г. Многокритериальная оценка пользовательских интерфейсов портальных проектов // Интернет-порталы: содержание и технологии. Т. 2. М.: Просвещение, 2004. – С. 346–361.
26.Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа [Электронный ресурс]. Электрон. базы данных, текстовые, граф. дан. и прикладная прогр. – Н. Новгород: ННИИЭМ, 2018. – Режим доступа: http://epid-atlas.nniiem.ru/ (дата обращения: 07.10.2020).
27.Ямашкин С. А., Ямашкин А. А., Зарубин О. А. Проблемы проектирования геопортальных интерфейсов / С. А. Ямашкин, // Геодезия и картография. 2019. № 2. С. 46–56.
28.Ямашкин С. А., Ямашкин А. А., Федосин С. А. Разработка проектно-ориентированной инфраструктуры пространственных данных с применением облачных технологий. Радиопромышленность. 2019; № 29 (3). С. 79–90. https://doi.org/10.21778/2413-9599-2019-29-3-79-90. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41378421
29.INSPIRE GEOPORTAL (Геопортал INSPIRE). [Electronic resource.] – URL: https://inspire.ec.europa.eu/ (accessed: 07.10.2020).

30.Kapoun, Jim. "Teaching undergrads WEB evaluation: A guide for library instruction // College & Research Libraries News. V. 59. No. 7 (July/August 1998) P. 522–523. DOI: 10.5860/CRLN.59.7.522 (дата обращения: 19.10.2020)
31.Turner A. Introduction to Neogeography. Short Cuts. – O'Reilly Media, 2006. – 53 p.

УДК 579.61

БАЗА ДАННЫХ «БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШТАММОВ КОАГУЛАЗОНЕГАТИВНЫХ СТАФИЛОКОККОВ, ПЕРСИСТИРУЮЩИХ В СТАЦИОНАРАХ РАЗНОГО ПРОФИЛЯ»

Кряжев Д.В., Борискина Е.В., Ермолина Г.Б., Шкуркина И.С.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. XXI век – век пристального внимания к инфекциям, вызываемым условно-патогенными микроорганизмами. На протяжении последних лет во всем мире отмечается рост числа заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. Проблема персистенции условно-патогенных микроорганизмов актуальна для здравоохранения во всем мире. Цель работы: включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за инфекциями, вызываемыми эковарами коагулазонегативных стафилококков, циркулирующими в Нижнем Новгороде. Методология проведения работы: исходные данные были конвертированы в набор взаимосвязанных таблиц и организованы в иерархическую двухуровневую базу данных. Для формирования выборки, описывающей клинико-эпидемиологические и биохимические характеристики штаммов, осуществляются запросы. В результате выполнения запроса формируется таблица, где каждая строка соответствует одному штамму и содержит информацию клинико-эпидемиологическую информацию о нем. База данных является пополняемой и на данный момент содержит информацию о 1045 штаммах коагулазонегативных стафилококков, циркулировавших в стационарах разного профиля г. Нижнего Новгорода. Разработанная база данных позволяет осуществлять поиск и обработку эпидемиологически значимой информации о штаммах коагулазонегативных стафилококков. Область ее применения – совершенствование системы микробиологического мониторинга в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекционными заболеваниями.

DATABASE "BIOCHEMICAL PROPERTIES OF STRAINS OF COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS PERSISTING IN HOSPITALS OF DIFFERENT PROFILES"

Kryazhev D.V., Boriskina E.V., Ermolina G.B., Shkurkina I.S.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Twenty-first century – the century of close attention to infections caused by opportunistic microorganisms. Over the past years, there has been an increase in the number of diseases caused by opportunistic microorganisms worldwide. The problem of persistence of opportunistic microorganisms is relevant for health worldwide. The purpose of the work: the inclusion of modern information technologies in the system of epidemiological supervision and monitoring of infections caused by coagulase-negative staphylococcus, circulating in Nizhny Novgorod. Methodology: input data were converted into a set of interconnected tables and organized into a hierarchical two-level database. Requests are made to form a sample describing the clinical-epidemiological and biochemical characteristics of strains. As a result of the request, a table

is formed, where each row corresponds to one strain and contains information on clinical and epidemiological information about it. The database is replenished and currently contains information about 1045 strains of coagulase-negative staphylococcus, circulating in hospitals of different profiles of Nizhny Novgorod. The developed database allows searching and processing of epidemiologically significant information about strains of coagulase-negative staphylococcus. The field of its application is improvement of the microbiological monitoring system in epidemiological supervision of currently important infectious diseases.

Введение. Бактерии рода *Staphylococcus* в норме присутствуют в различных локусах человеческого организма, но также они способны и к инвазии любых органов и тканей, инициируя поверхностные и глубокие инфекционные процессы, вызывая поражения дыхательных и мочевыводящих путей, воспалительные процессы в кишечнике, катетер ассоциированные инфекции и инфекции кровяного русла. В настоящее время известно о значительной роли в вышеуказанных процессах коагулазонегативных стафилококков (CoNS). Отмечается неуклонный рост роли CoNS в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1]. В частности, CoNS вызывают до 40% случаев бактериемии и являются вторым после *Staphylococcus aureus* возбудителем ИОХВ у пациентов ОРИТ, в последние годы участились случаи гнойно-септических поражений, вызванных стафилококками, а при нарушении работы иммунной системы у пациентов инфицирование и гнойно-некротические процессы в ранах могут вызывать и такие бактерии как *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus* и др. [2–4]. По данным информационного бюллетеня «Референс центра по мониторингу за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи» за 2018 г., в Российской Федерации (данные собраны из 52 регионов) наибольший вклад в заболеваемость ИСМП вносят стафилококки – 24,3% (из них *S. aureus* – 15,3% и CoNS – 9,0%) [5].

В соответствие с «Национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» 2011 г. [6] одним из пунктов приоритетных научных направлений является изучение структуры и динамических изменений популяции бактериальных агентов. Стафилококки способны выживать при различных неблагоприятных воздействиях окружающей среды, а также противостоять факторам резистентности макроорганизма. Устойчивое персистирование возможно при наличии определенных биохимических свойств микроорганизма [7]. Широкое распространение инфекций, вызываемых CoNS, делает актуальной проблему изучения факторов их персистенции [8–11].

Совокупные данные о факторах персистенции штамма, являются очень важной эпидемиологической информацией, поскольку позволяют определить происхождение штаммов, источник и пути распространения инфекции, методики лечения и предупреждения развития инфекционных заболеваний. Постоянно развиваются методы микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, вызываемыми эковарами коагулазонегативных стафилококков, что приводит к необходимости перевода всего массива накопленных биологических данных в цифровой формат и их представления в виде пополняемых баз данных (БД) для обработки и анализа имеющейся информации.

Цель работы. Создание пополняемой БД, позволяющей осуществить поиск и обработку информации об источниках и времени выделения персистирующих в стационарах разного профиля г. Нижнего Новгорода штаммов CoNS, отсутствии либо наличии и степени выраженности у них гемолитической, лизоцимной и протеолитической активности.

Материалы и методы. Для создания БД использовали программу Microsoft Office Access 2002 со стандартным пакетом приложений. Структура БД включает в себя таблицы, предназначенные для хранения информации, а также стандартные методы обработки информации. Для заполнения таблиц БД использовали информацию о штаммах CoNS, полученную в ходе текущей работы в лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ в 2016–2020 гг. Для каждого штамма вносили информацию по следующим категориям: клинико-эпидемиологические данные (дата выделения, источник выделения, место выделения);

оценка гемолитической активности; уровень протеолитической активности с интерпретацией его значения, уровень лизоцимной активности с интерпретацией его значения для культур бактерий и для бактериальных экзопродуктов. В соответствии с этическими требованиями БД не содержит персональной информации пациентов (имени и фамилии, возраста, этнической и расовой принадлежности и др.).

Результаты и обсуждение. БД содержит информацию о 1045 штаммах CoNS, циркулировавших в стационарах разного профиля Нижнего Новгорода. Штаммы были выделены в стационарах различного профиля города Нижнего Новгорода в период с 2016 по 2020 гг. БД включает в себя 4 запроса и 4 таблицы, из них 1 основная таблица содержит 6312 ячеек с записями, 3 вспомогательных таблицы состоят из 1045 строк. Объем программы оптимизирован для удобства работы на флэш-носителях и составляет 47,9 Мбайт. Таблица «Паспорт штамма» содержит основную эпидемиологическую информацию о каждом штамме, а также обобщенную характеристику каждого штамма, генерируемую на основе вспомогательных таблиц. Во вспомогательных таблицах содержится информация об отсутствии либо наличии и степени выраженности гемолитической, лизоцимной и протеолитической активности, а также словесная интерпретация их числового значения. Вспомогательные таблицы позволяют консолидировать данные и получить на выходе характеристики биохимических активностей штамма, которые адресуются в таблицу «Паспорт штамма». БД позволяет проводить анализ спектра биохимических активностей штамма с помощью 4 стандартных запросов.

Заключение. Разработанная БД «Биохимические свойства штаммов коагулазонегативных стафилококков, персистирующих в стационарах разного профиля» позволяет осуществить поиск и обработку информации о циркулирующих в стационарах разного профиля штаммах CoNS, в том числе и об их биохимических активностях (гемолитической, протеолитической, лизоцимной). Тип реализующей ЭВМ: IBM PC-совместимый ПК. Вид и версия системы управления базой данных: Access 2002 и выше. Вид и версия операционной системы: Windows 7 и выше.

Разработанная БД позволяет осуществлять поиск и обработку эпидемиологически значимой информации о штаммах коагулазонегативных стафилококков. Область применения разработанной БД – совершенствование системы микробиологического мониторинга в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекционными заболеваниями.

Литература:

1. Покровский В.И. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико [и др.] Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2012. – 84 с.
2. Дмитренко, О.А. Структурный полиморфизм стафилококковых хромосомных кассет MEC (SCCMEC) у представителей вида Staphylococcus epidermidis, выделенных в стационарах Российской Федерации / О.А. Дмитренко, С.М. Матвеев, А.С. Анкирская [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 4 (71). С. 21–29.
3. Козлова Ю.Н., Фоменко Н.В., Морозова В.В. и др. Генетическая и биохимическая характеризация стафилококков, встречающихся в Новосибирске // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21 (8). С. 952–958, DOI: 10.18699/VJ17.318.
4. Бестужева Г.Р., Сабодаха М.А, Садыбакасова Г.К. Эволюционизирующий пейзаж коагулазоотрицательных стафилококков клинического происхождения // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2018. Т. 18 (9). С. 121–124.
5. Акимкин В.Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): информационный бюллетень за 2018 г. / В.Г.Акимкин, А.В. Тутельян, О.А. Орлова [и др.] – Москва, 2019. – 52 с.
6. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Благонравова А.С., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Тутельян А.В., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Основы современной классификации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи //

Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье. 2012. С. 53–64.
7. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен // Вестн. Моск. ун-та. сер. 16. Биология. 2008. № 1. С. 6–13.
8. Гордина Е.М., Горовиц Э.С., Поспелова С.В. Факторы персистенции стафилококков, изолированных от бактерионосителей // Вестник Пермского университета (Биология). 2017. В. 2. С. 205–209.
9. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Переломова О.В. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных из различного биоматериала у пациентов кардиохирургического профиля // Тихоокеанский медицинский журнал 2019. Т. 2 (76). С. 38–42, DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.28-42.
10. Argemi X., Hansmann Y., Prola K., Prévost G. Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics // Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(5), 1215; https://doi.org/10.3390/ijms20051215.
11. Kumari H., Chakraborti T., Singh M., Chakrawarti M. K., Mukhopadhyay K. Prevalence and antibiogram of coagulase negative Staphylococci in bioaerosols from different indoors of a university in India // BMC Microbiol. 2020. 20(1):211. doi: 10.1186/s12866-020-01875-8.

УДК 616.98: 578.833.28

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИСТАНЦИОННОГО ЗОНДИРОВАНИЯ ЗЕМЛИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ОЧАГОВ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА НА ТЕРРИТОРИИ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Магеррамов Ш.В., Захаров К.С., Матросов А.Н.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия

Аннотация. На территории Саратовской области проведена дифференциация очагов лихорадки Западного Нила (ЛЗН) методами дистанционного зондирования Земли. Дешифрирование фотоизображений с космических снимков позволило провести картографирование потенциальных патобиоценозов, где может циркулировать вирус Западного Нила в регионе. На территории области сформировались 3 типа очагов ЛЗН: природные, природно-антропоургические и антропоургические, различающиеся по уровню риска инфицирования людей. Наиболее опасными являются антропоургические очаги, затем природно-антропоургические и природные очаги.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, ландшафтное картографирование, эпидемиологическое районирование, дистанционное зондирование Земли, Саратовская область.

THE USE OF EARTH REMOTE SENSING METHODS FOR DIFFERENTIATION OF THE WEST NILE FEVER FOCI IN THE TERRITORY OF THE SARATOV REGION

Magerramov Sh.V., Zakharov K.S., Matrosov A.N.
FGHI Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe” of the Rospotrebnadzor, Saratov, Russia

Abstract. In the territory of the Saratov Region, the differentiation of the foci of the West Nile fever was carried out by the methods of remote sensing of the Earth. Deciphering of photographs from satellite images made it possible to map potential pathological biocenoses where West Nile virus can circulate. Three types of WNF foci have formed on the territory of the Region: natural, natural-anthropourgic and anthropourgic, distinct in the level of risk of human infection. The most dangerous are anthropourgic foci, followed by natural-anthropourgic, and then natural ones.

Key words: West Nile fever, landscape mapping, epidemiological zoning, Earth remote sensing, Saratov Region.

Введение. В настоящее время в различных отраслях народного хозяйства все шире применяются данные дистанционного зондирования Земли (ДЗЗ), которые получают с искусственных спутников Земли, пилотируемых и беспилотных воздушных судов. Эти методы находят применение и при мониторинге территорий природных очагов инфекционных болезней. Их внедрение в практику работы учреждений Роспотребнадзора пока находится на начальных этапах [1].

Одним из основных разделов эпидемиологического надзора в природных очагах инфекционных болезней является районирование территории с целью ее дифференциации по уровню риска заболеваний населения. В качестве основных задач выступают типизация очагов, создание прогнозных карт, необходимых при разработке мер профилактики заболеваний. При изучении природных очагов осуществляют поиск и выбор удобной и содержательной основы для создания тематических карт медико-географического назначения. Как правило, в качестве промежуточных продуктов создаются ландшафтные и зоологические карты (распределения и численности резервуарных животных), картосхемы результатов эпизоотологического мониторинга, размещения типов очагов, численности населения и др. В настоящее время с этими целями используют возможности новых компьютерных технологий, в том числе ГИС и методы дистанционного зондирования земной поверхности с помощью аэрокосмических карт.

Материалы и методы. Для изучения очагов лихорадки Западного Нила (ЛЗН) в Саратовской области нами использованы методы крупномасштабного эпизоотологического картографирования. Возможности методов ДЗЗ с использованием современных картографических ГИС-приложений существенно облегчают задачу выделения контуров и подсчета размеров дешифрируемых элементов (полигонов). Одной из задач надзора за зоонозами является дифференциация территории по уровню эпидемиологической опасности с последующим ее районированием. Основными дешифровочными признаками являлись размеры, конфигурация (геометрия), структура, рисунок, цветовая гамма и тональность изображений. Достаточно легко выявляются масштабные и линейные объекты: населенные пункты, городские кварталы, дороги, реки, агроценозы (сады, огороды, поля, пашни и др.), строения, а также границы растительных ассоциаций, хорошо различимых на цветных фотоизображениях (леса, луга, прибрежно-водная растительность, лесополосы, зеленые зоны городов и поселков и др.).

Результаты и обсуждение. Изучение дешифровочных изображений позволило нам провести картографирование потенциальных патобиоценозов, где может циркулировать вирус Западного Нила в условиях Саратовской области. На ее территории сформировались 3 типа очагов ЛЗН: природные, природно-антропоургические и антропоургические [2, 3]. В качестве основных дешифровочных признаков потенциальных антропоургических очагов ЛЗН использовали изображения многоэтажных застроек в городах и поселках городского типа. Их оконтуривание проводили на цветных космических картах по комплексу признаков: геометрическому рисунку, конфигурации, величине объектов, теням и другим характеристикам. По аэрокосмическим картам с большой точностью оконтуривали все сельские населенные пункты, агроценозы, а также территории садоводческих товариществ и дачных кооперативов (природно-антропоургические очаги). Околоводные биоценозы (природные очаги) оконтуривали по границам растительных сообществ. Для уточнения и получения эталонных изображений растительных ассоциаций использовали результаты съемки с помощью беспилотного летательного аппарата GEOSCAN-101.

В Саратовской области общая площадь биоценозов, где могут формироваться природные очаги ЛЗН, составляет 6620 км^2 (6,6% территории), природно-антропоургические – 1485 км^2 (1,5%), антропоургические 70 км^2 (0,1%).

Заключение. Таким образом, дифференциация территории Саратовской области по уровню эпидемиологической опасности заболеваний населения ЛЗН является основой для эпидемиологического районирования административных районов, что позволяет планировать и проводить эпидемиологический надзор более направленно, составлять и

обосновывать прогнозы развития эпидемиологической ситуации, содержание, объемы и дислокацию профилактических мероприятий. Опыт эпидемиологического районирования территории региона по ЛЗН можно использовать для получения прогнозных картографических моделей по другим актуальным инфекциям.

Литература:

1. Морозова Л. Ф., Сергиев В. П., Филатов Н. Н. Геоинформационные технологии в профилактике инфекционных и паразитарных болезней. М.: Наука, 2017. 191 с.
2. Матросов А. Н., Чекашов В. Н., Поршаков А. М., Яковлев С. А., Шилов М. М., Кузнецов А. А., Захаров К. С., Князева Т. В., Мокроусова Т. В., Толоконникова С. И., Удовиков А. И., Красовская Т. Ю., Шарова И. А., Кресова У. А., Кедрова О. В., Попов Н. В., Щербакова С. А., Кутырев В. В. Условия циркуляции вируса и предпосылки формирования природных очагов лихорадки Западного Нила в Саратовской области // Проблемы особо опасных инфекций. 2013. № 3. С. 17–22.
3. Захаров К. С., Матросов А. Н., Чекашов В. Н., Поршаков А. М., Шилов М. М., Яковлев С. А., Князева Т. В., Кузнецов А. А., Красовская Т. Ю., Казорина Е. В., Найденова Е. В., Казанцев А. В. Биоценотическая структура антропоургического и природно-антропоургического очагов лихорадки Западного Нила в Саратовской области // Пест-Менеджмент. 2016. № 3. С. 9–18.

УДК: 616–036.22

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Сарсков С.А., Вьюшков М.В.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Анализ и оценка эпидемиологической ситуации является одной из важнейших задач современной эпидемиологии. Используемые достаточно расплывчатые понятия «стабильная» и «нестабильная», а также типичная или обычная, благополучная или неблагополучная, крайне неблагополучная свидетельствуют о том, что методология этого вида деятельности эпидемиолога разработана недостаточно. Построение интегрального показателя предлагается в три этапа. Первый – отбор показателей, входящих в интегральный набор. Второй – выбор обобщающей, интегральной функции, которая также может быть различной, но чаще аддитивной или мультипликативной. И третий – определение весовых коэффициентов, используемых в интегральных функциях. Достоинством метода является его вычислительная простота, а недостатком – необходимость опроса экспертов, определение их необходимого числа, квалификации и т. д.

STUDY OF THE METHODOLOGY FOR ASSESSING THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

Sarskov S.A., Vyushkov M.V.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The analysis and assessment of the epidemiological situation is one of the most important tasks of modern epidemiology. The rather vague concepts of "stable" and "unstable" used, as well as typical or ordinary, prosperous or dysfunctional, extremely dysfunctional, indicate that the methodology of this type of activity of the epidemiologist is not sufficiently developed. The construction of the integral indicator is proposed in three stages. The first is the selection of indicators included in the integral set. The second is the choice of a generalizing, integral function,

which can also be different, but more often additive or multiplicative. And the third is the definition of the weight coefficients used in integral functions. The advantage of the method is its computational simplicity, and the disadvantage is the need to interview experts, determine their required number, qualifications, etc.

Введение. Анализ и оценка эпидемиологической ситуации является одной из важнейших задач современной эпидемиологии. Анализ пространственного распределения отдельных нозологических форм и характера их многолетних тенденций вместе с комплексной эпидемиологической оценкой территории призваны способствовать научному обоснованию разработки целенаправленных профилактических мер по снижению заболеваемости или полной ликвидации инфекций.

В практической работе гражданского эпидемиолога количественная оценка заболеваемости широко используется как в ретроспективном, так и в оперативном эпидемиологическом анализе, являясь основой оценки эпидемиологической обстановки. Используемые достаточно расплывчатые понятия «стабильная» и «нестабильная», а также типичная или обычная, благополучная или неблагополучная, крайне неблагополучная свидетельствуют о том, что методология этого вида деятельности эпидемиолога разработана недостаточно и требует особого внимания [2].

Материалы и методы. На сегодняшний день в нашей стране критерии эпидемиологической активности и оценки эпидемиологической ситуации на территории для большинства инфекций отсутствуют. В государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», предоставленных Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, авторы предоставляют информацию, используя и удельный вес, и числовые доли, что может вызвать определенные трудности в дальнейшей оценке сложившийся ситуации [11]. В нормативных документах Роспотребнадзора и Минздрава России приведены количественные критерии только некоторых отдельных инфекций, которые в свою очередь не могут быть унифицированы, и использованы для других инфекций. Данные критерии описаны в санитарно-эпидемиологических правилах «Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» [14], «Профилактика менингококковой инфекции» [15], методических указаниях «Эпидемиологический надзор за туляремией» [6], «Эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом» [10], «Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией» [9], «Профилактика описторхоза» [7], «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией» [8]. Наиболее подробно это рассмотрено в методических рекомендациях «Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации» [5]. Исходными данными для вычисления эпидемических порогов являются статистические сведения о суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ в интенсивных показателях на 10 тыс. населения за календарные недели каждого года в течение последних 5–10 лет. В сгруппированном по стандартным календарным неделям ретроспективном массиве информации в каждом году определяют недели, в течение которых в субъекте была эпидемия гриппа. При этом следует учитывать, что в разных возрастных группах их продолжительность часто неодинакова. Такие недели из расчета исключают. За эпидемические пороги принимают верхние толерантные пределы показателей неэпидемической заболеваемости гриппа и ОРВИ. Методические рекомендации [5] являются основой для надзора за гриппом в России, который осуществляется в рамках Федерального центра по гриппу и ОРЗ и Национального центра по гриппу ВОЗ, работающих на базе ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России и Центра экологии и эпидемиологии гриппа при Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Созданная система оперативного надзора за «сезонным» эпидемическим гриппом, позволяет на основе обобщения данных заболеваемости и лабораторной диагностики, определять количественные и качественные

показатели эпидемий, характер и тенденции их распространения, определять, а также отображать превышение эпидемиологических порогов [17].

Примером негражданской, но унифицированной оценки эпидемиологической ситуации с конкретной градацией является военная эпидемиология. Эпидемиологическая диагностика является одним из важных приёмов, позволяющих заблаговременно получать военно-медицинской службой сведений о возможных источниках заноса инфекции в войска от гражданского населения и других не войсковых контингентов, из природных очагов или войск противника, а также заблаговременное выяснение условий возможного распространения инфекционных заболеваний среди личного состава войск за счёт не только внешнего, но и собственного резервуара инфекции. Полученная в ходе её проведения информация позволяет конкретизировать оценку санитарно-эпидемического состояния войск и районов их размещения, а также перечень необходимых санитарно-противоэпидемических мероприятий [4]. В военной эпидемиологии при оценки санитарно-эпидемиологической обстановки, выделяют три градации неблагополучия эпидемиологической ситуации (неустойчивая, неблагополучная, чрезвычайная). Критериями оценки являются: структура и уровень заболеваемости, реализация механизма передачи – санитарно-гигиеническое состояние объекта, риск заноса возбудителя, применение биологического оружия, осуществление актов биологического терроризма, однако использовать конкретно такую модель гражданскому эпидемиологу не предоставляется возможным.

Для описания какого-либо процесса или явления, работы сложной системы или объекта используют, как правило, некоторый набор показателей, характеризующих эти процессы или объекты с разных сторон. С течением времени и под действием различных объективных и субъективных факторов эти показатели меняются, причем по-разному. Поэтому ответить на вопрос об улучшении или ухудшении эпидемиологической ситуации территории будет сложно. При комплексной оценке степени эпидемиологического благополучия или неблагополучия той или иной территории и (или) здоровья какой-либо группы населения основываются преимущественно на сопоставлении отдельных статистических показателей (заболеваемость, смертность, инвалидность и др.). Такой анализ бывает не достаточен для объективного и всестороннего обобщения эпидемиологической ситуации в динамике за несколько лет или на разных территориях. В таких случаях целесообразно дополнительно опираться и на обобщенный показатель, без которого бывает весьма проблематично адекватно оценить сходные объекты как «во времени», так и «в пространстве». Таким образом, задача построения некоторого обобщающего, сводного или интегрального показателя всегда будет актуальна [3, 13].

Построение интегрального показателя выполняется в три этапа. Первый – отбор показателей, входящих в интегральный набор. Он, может быть, выполнен путем отбора из множества доступных частных показателей многими способами в зависимости от основной задачи. Второй этап – выбор обобщающей, интегральной функции, которая также может быть различной, но чаще аддитивной или мультипликативной. Третий этап – определение важности отобранных частных показателей, другими словами, весовых коэффициентов, используемых в интегральных функциях.

Из всего многообразия предлагаемых методов наиболее доступным и подходящим на данный момент для работы эпидемиологической службы, на наш взгляд, является использование весовых коэффициентов методом ранжирования [3]. Группа из n экспертов, специалистов в исследуемой области, определяет ранг r для каждого из m частных показателей. Самому важному показателю соответствует ранг m, следующему – (m − 1) и т. д., ранг, равный 1, имеет наименее важный показатель. Суммарный ранг для каждого показателя определяется по формуле:

$$r_j = \sum_{i=1}^{n} r_{ij}, \qquad (1)$$

где j – индекс показателя, i – индекс эксперта.

Весовой коэффициент для каждого показателя определяется по формуле:

$$w_j = \frac{r_j}{\sum_{j=1}^{m} r_j}. \quad (2)$$

Достоинством метода является его вычислительная простота, а недостатком – необходимость опроса экспертов, определение их необходимого числа, квалификации и т. д. Более подробное описание метода приведено в [12, 16].

Встречаются описания методик, когда за основу оценки эпидемиологической ситуации берется комплекс показателей, характеризующих проявления эпидемического процесса. На их основе рассчитывается интегральный обобщенный критерий. В одной из работ для эпидемиологической характеристики туберкулеза применен анализ четырех показателей: заболеваемость, болезненность, бациллярность и смертность. При оценке статистических показателей использованы стандартные методы эпидемиологического анализа, а именно: сравнение средних уровней и темпов прироста, динамика которых рассчитана по выровненным методом наименьших квадратов данным. Кроме этого, использован метод оценки достоверности тенденций динамических рядов и корреляционный анализ с изучением парных и множественных связей. Для обобщенного описания эпидемиологической ситуации применен метод, сущность которого заключается в приведении разнородных показателей в единообразную систему с использованием универсального количественного критерия – доля признака (в процентах) в оцениваемой системе параметров и представляет собой отклонение от среднего состояния в относительных величинах [13]. В данной работе, не предусматривалось использование весовых коэффициентов для каждого из четырех показателей, вследствие чего, данные показатели были равнозначными по отношению друг к другу.

Существуют работы по использованию оценочных шкал. Сравнение показателя субъекта со средней величиной позволяет установить, с использованием статистических приемов, что заболеваемость выше, ниже или не отличается от нее (средняя, высокая, низкая). Задача заключается в градации оценочной шкалы. Расчет доверительных границ медианы с достоверностью 95% позволяет как осуществить переход к центильному методу, так и использовать этот интервал как инструмент градации [2].

При представлении данных в глобальных отчетах ВОЗ, используется так называемое «бремя болезни». Данные об основных эпидемиологических показателях приводятся в глобальных отчетах на основе математических оценок их значений с указанием «диапазонов неопределенностей», зависящих от качества данных, получаемых национальными системами эпидемиологического надзора. «Бремя болезни» может быть выражено многими способами, такими как число случаев (например, заболеваемость или распространенность), число летальных исходов или лет жизни с поправкой на инвалидность, связанных с данным состоянием. Использование оценок индикаторов, а не их регистрируемых значений, прежде всего, связано с тем, что во многих странах мира рутинный эпидемиологический надзор отсутствует либо его данные не позволяют достаточно точно оценить реальное «бремя болезни». На основе информации, собираемой каждой страной в отдельности, часто невозможно провести корректное сравнение основных эпидемиологических показателей или эпидемиологических ситуаций в разных странах. Математическая оценка основных показателей позволяет, пусть иногда и с известной степенью неопределенности, ответить на многие вопросы, связанные с определением «бремени» в странах, регионах и в мире, проводить сравнение стран и регионов и оценивать динамику основных показателей и перспективу их изменения в будущем [1]. К этому следует добавить, что дифференциация регионов, особенно чрезвычайно контрастных, является основой для различного рода прогнозных оценок заболеваемости.

Заключение. В работе эпидемиологов встречаются случаи, когда связывают заболеваемость с соответствующей эпидемической обстановкой, но используют не совсем корректную терминологию («благополучное» состояние заменено «благоприятным», использования термина «типовой» эпидемиологической обстановки и т.д.). Таким образом, складывается ситуация необходимости создания количественных критериев эпидемиологической активности и оценки эпидемиологической ситуации на территории.

Из всего многообразия предлагаемых методов наиболее доступным и подходящим на данный момент для работы эпидемиологической службы, на наш взгляд, является использование весовых коэффициентов методом ранжирования. Как уже было сказано выше, достоинством метода является его вычислительная простота, а необходимость опроса экспертов с развитием современных технологий не является большой проблемой. Предлагаемая оценка эпидемиологической ситуации может стать хорошим инструментом в проведении ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа заболеваемости как на конкретной территории, так и по стране в целом.

Работы по использовании весовых коэффициентов методом ранжирования ведутся в лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора в рамках НИР «Разработка территориально распределенного геоинформационного программного комплекса «Эпидемиологический атлас России». Разработаны анкеты для присвоения соответствующих рангов показателям в эпидемиологическом процессе. Работа по опросу экспертов и интеграция расчетов весовых коэффициентов в Эпидемиологический атлас России планируется выполнить в 2021 г. [12].

Литература:

Васильева И.А. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., и др. Глобальные отчеты всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Tuberculosis and Lung Diseases. 2017. № 5. С. 7–16.

Колпаков С.Л., Яковлев А.А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. № 4. С. 34–39.

Макарова И.Л. Анализ методов определения весовых коэффициентов в интегральном показателе общественного здоровья / Международный научный журнал «Символ науки». 2015. № 7. С. 87–94.

Мельниченко П.И., Огарков П.И., Лизунов Ю.В. Военная гигиена и военная эпидемиология: Учебник. М.: Медицина, 2004. 522 с.

Методические рекомендации МР 3.1.2.0118-17 «Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации» Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 28 сентября 2017 г.

Методические указания МУ 3.1.2007-05 Эпидемиологический надзор за туляремией. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 09 сентября 2005 г.

Методические указания МУ 3.2.2601-10 Профилактика описторхоза. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 15 декабря 2009 г.

Методические указания МУ 3.1.3342-16 Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 26 февраля 2016 г.

Методические указания: МУ 3.1.1082-01 Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 09 ноября 2001 г.

Методические указания: МУ 3.1.2.1177-02. Эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 21 ноября 2002 г.

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с. ISBN 978-5-7508-1742-9.

Разработка территориально распределенного геоинформационного программного комплекса «Эпидемиологический атлас России. Территория федерального округа» [Текст]: отчет о НИР (заключит.): / ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной; рук. Е.И. Ефимов. – Нижний Новгород, 2020. – 437 с. – исполн. Г.Г. Побединский, В.И. Ершов, М.В. Вьюшков, С.А. Сарсков, Ю.Р. Белых, Л.С. Китаева. С. 101–115. – № ГР АААА-Б21-221012290266-5.

Савилов Е.Д., Алексеева Г.И., Мальцева М.В., и др. Методический подход к оценке эпидемиологической ситуации по обобщенному критерию // Якутский медицинский журнал. 2011. В. №4. С. 58–59.
Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2614-10 Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26 апреля 2010 г. № 38.
Санитарно-эпидемиологические правила: СП 3.1.3542-18 Профилактика менингококковой инфекции. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20 декабря 2018 г. № 52.
Сарсков С.А. Количественные критерии оценки эпидемиологической ситуации территории. / В кн. Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием / под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. – С. 95–103.
Ситуация по гриппу в России и мире. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/

УДК 616.98:578.8(470.44)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ КАРТОГРАФИЧЕСКОГО ДЕШИФРИРОВАНИЯ ОЧАГОВ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ТЕРРИТОРИИ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Селенина А.Г., Магеррамов Ш.В., Захаров К.С., Матросов А.Н., Чумачкова Е.А.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. На территории Саратовской области геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является наиболее актуальной природно-очаговой болезнью. Природные очаги хантавирусной инфекции сформировались на территориях лесостепной зоны, а также в интразональных пойменных лесах с устойчивыми поселениями рыжей полевки – основного носителя хантавируса Puumala. Несмотря на то, что большая часть региона (74%) располагается в зоне степей, заболевания людей отмечаются ежегодно. В отдельные годы регистрируются эпидемические вспышки, связанные с активизацией эпизоотий в популяциях носителя в окрестностях населенных пунктов: в зонах рекреации, на территориях садоводческих кооперативов, лагерей отдыха, санаториев, баз отдыха, кемпингов и др. По результатам многолетнего эпизоотологического мониторинга, анализа эпидемиологических данных, ландшафтного картографирования спутниковых карт проведено районирование административных районов Саратовской области по риску инфицирования населения в очагах ГЛПС. Результаты эпидемиологического районирования можно использовать для обоснования профилактических мероприятий и прогнозирования обстановки по геморрагической лихорадке в регионе.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ландшафтное картографирование, эпидемиологическое районирование, Саратовская область.

EXPERIENCE IN THE USE OF CARTOGRAPHIC INTERPRETATION OF IMAGES OF THE FOCI OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME, LOCATED IN THE TERRITORY OF THE SARATOV REGION

Selenina A.G., Magerramov Sh.V., Zakharov K.S., Matrosov A.N., Chumachkova E.A.
FGHI Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe” of the Rospotrebnadzor, Saratov, Russia

Abstract. Infection of the population with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is the most relevant problem of infectious pathology of zoonoses in the territory of the Saratov Region. Natural foci of hantavirus infection were formed in the forest-steppe zone, as well as in

intra-zonal floodplain forests with stable populations of bank voles, the main carrier of this fever. Despite the fact that most of the region (74%) is located in the steppe zone, human cases are noted annually. In some years, epidemic outbreaks associated with the activation of epizootics in the carrier populations in the vicinity of residential areas are recorded: in recreation zones, in the territories of horticultural cooperatives, recreation camps, sanatoriums, recreation centers, campgrounds, etc. According to the results of long-term epizootic monitoring, analysis of epidemiological data, landscape mapping of satellite maps, zoning of the administrative districts of the Saratov Region by the risk of infection of the population in the foci of HFRS was carried out. The results of epidemiological zoning can be used to justify preventive measures and predict the situation on hemorrhagic fever in the region.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, landscape mapping, epidemiological zoning, Saratov Region.

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в мире и на территории Российской Федерации широко распространена. В европейской части страны по уровню заболеваемости населения этот зооноз занимает первое место, где регистрируется 98% случаев заболеваемости ГЛПС, обусловленных хантавирусом Puumala, основным носителем которого является рыжая полевка (*Myodes glareolus*), обитающая в смешанных и широколиственных лесах [1]. До 86% больных регистрируется в субъектах Приволжского Федерального округа [2]. Гораздо реже отмечают циркуляцию хантавируса Dobrava в популяциях полевой мыши (*Apodemus agrarius*). На территории Саратовской области устойчивые поселения рыжей полевки располагаются только в лесостепи, а также в больших по площади массивах интразональных пойменных лесов. Площадь лесов в регионе 6750 км^2, что составляет лишь 6,7% от всей площади области [3]. Заболевания населения ГЛПС регистрируют с конца 60-х годов прошлого столетия, а с 1970 г. случаи инфицирования людей отмечают ежегодно [4]. За последние 50 лет наблюдений общее число случаев заболевания составило 9905 при среднем ежегодном числе больных 198,1 (интенсивный показатель 8,07 на 100 тыс. населения).

Активность очагов ГЛПС связана с экологическими факторами: видовым составом, численностью и размещением грызунов, структурой популяций зверьков, многолетней и сезонной их динамикой, подвижностью особей в группировках, состоянием кормовой базы, интенсивностью размножения, соотношением их выживаемости и смертности [5]. Население инфицируется воздушно-пылевым путем в природных очагах, где развиваются интенсивные эпизоотии хантавируса. Чаще всего люди заражаются геморрагической лихорадкой на дачных участках, турбазах, в летних оздоровительных лагерях, санаториях, пансионатах, на отдыхе или при работах в лесу, в местах проживания в частном секторе вблизи зеленых зон населенных пунктов, на охоте, рыбалке и т.д.

Цель исследования – районирование Саратовской области по уровню риска инфицирования населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Материалы и методы. При подготовке материалов настоящего сообщения использовали данные обзоров численности грызунов и эпизоотологической обстановки по природно-очаговым инфекциям за период 1970–2019 гг., архивные и оперативные материалы РосНИПЧИ «Микроб», ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области», литературные источники. В работе использовали зоологические, картографические, эпизоотологические, эпидемиологические и статистические методы исследований, а также ГИС-инструменты [6, 7, 8]. В качестве основы выделения природных и природно-антропоургических очагов ГЛПС были использованы цветные спутниковые карты среднего и высокого разрешения. Картографические изображения получены из общедоступных источников геосервиса Bing Maps. Для дифференциации территории административных районов по уровню риска инфицирования населения применяли сравнительно-географический и логико-эпидемиологический подходы [9].

Результаты и обсуждение. Современное учение о природной очаговости инфекционных болезней основывается на комплексе знаний, появившихся на стыке нескольких наук – медицины, географии, экологии и биологии. В настоящее время в эпидемиологии зоонозов все шире применяются методы дистанционного зондирования Земли (ДЗЗ), данные которых получают с помощью искусственных спутников Земли, пилотируемых и беспилотных воздушных судов [5]. Эпидемиологическое районирование территории природных очагов инфекционных болезней осуществляется с привлечением современных методов медицинской географии [6, 7, 8]. В качестве основных задач выступают типизация очагов, создание прогнозных карт, необходимых для направленного поиска эпизоотий и проведения профилактических мероприятий. При изучении природных очагов осуществляют поиск и выбор удобной и содержательной основы для создания тематических карт медико-экологического назначения. Как правило, в качестве промежуточных продуктов создаются ландшафтные и зоологические карты (распределение и численность носителей и переносчиков инфекций), картосхемы результатов эпизоотологического мониторинга, размещения типов очагов, численности и инфицированности населения и др.

При ландшафтном дешифрировании очагов ГЛПС основными признаками являлись размеры, конфигурация (геометрия), структура, рисунок, цветовая гамма и тональность изображений. Наиболее распознаваемыми изображениями на спутниковых картах являются масштабные и линейные объекты: населенные пункты, строения, городские кварталы, дороги, реки, сооружения, агроценозы (сады, огороды, поля, пашни и др.), а также границы растительных ассоциаций, хорошо различаемых на цветных фотоизображениях (леса, луга, прибрежно-водная растительность, лесополосы, зеленые зоны городов и поселков и др.).

При обработке полученной информации и проведения эпидемиологического районирования Саратовской области по ГЛПС использовали метод кластерного анализа. Основной единицей анализа выбраны территории муниципальных районов области, в границах которых велись сбор и анализ всех сведений. В качестве основных критериев для такой дифференциации были выделены следующие признаки: плотность населения, площади очагов ГЛПС, фауна и численность рыжей полевки и других носителей хантавирусов, уровень инфицированности зверьков, число зарегистрированных случаев заболевания населения и частота эпидемических проявлений. Все признаки оценивались по 4х-балльной шкале – от 1 (минимальное значение критерия) до 4 (максимальное значение критерия). При проведении кластерного анализа использовали коэффициент Жаккара по методу «ближайшего соседа». В последующем при эпидемиологическом районировании территории всей области по ГЛПС использовали принципы экстраполяции и интерполяции данных, полученных на соседних территориях.

Процедура анализа была проведена на основе ранжирования административных районов с применением балльной шкалы оценки факторов очаговости. Выделены 4 группы (кластера) административных районов, различающиеся по уровню риска инфицирования человека ГЛПС: очень низкий, низкий, средний и высокий. Из 38 районов Саратовской области на 12 муниципальных территориях Заволжья отмечен очень низкий уровень заболевания людей (единичные заносы), в 10 – низкий, в 11 – средний и в 6 районах – высокий. Такая дифференциация может быть использована для прогностической характеристики риска заболеваний населения.

Заключение. Дифференциация территории Саратовской области по уровню риска инфицирования населения ГЛПС является основой для эпидемиологического прогнозирования, необходимого для планирования, организации и проведения более направленного надзора за развитием эпидемиологической обстановки, выбора и обоснования содержания, объемов и территорий проведения профилактических мероприятий. Опыт эпидемиологического районирования территории региона по ГЛПС можно использовать для получения прогнозных картографических моделей по другим актуальным инфекциям и на территориях других регионов.

Литература:
1.Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / Е. А. Ткаченко, Т. К. Дзагурова, А. Д. Бернштейн, Н. М. Окулова, Н. А. Коротина, Д. В. Транквилевский, В. Г. Морозов, Ю. В. Юничева, Д. Л. Завора, М. В. Баловнева, С. Е. Соцкова, Е. С. Мутных, М. С. Смирнова, О. А. Леонович, А. Б. Шевелев, Г. А. Малкин // Национальные приоритеты России. 2011. № 2 (5). С. 18–22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
2.Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема современности / Ж. И. Бородина, О. Е. Царенко, К. М. Монахов, Л. И. Багаутдинова // Архив внутренней медицины. 2019. № 6. С. 419–427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
3.Природные особенности географического положения и своеобразие природы (Особо охраняемые природные территории Саратовской области) / под ред. В. З. Макарова. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та. 2008. 300 с.
4.Коротков В., Наумов А., Самойлова Л. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Саратовской области (эпидемиологические аспекты). Саратов. 1996. 128 с.
5.Экологические аспекты вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Саратовской области / В. Н. Чекашов, К. С. Захаров, Ш. В. Магеррамов, А. Г. Селенина, К. С. Марцоха, М. М. Шилов, А. А. Слудский, Н. М. Ермаков, М. Г. Корнеев, С. И. Толоконникова, М. А. Тарасов, В. К. Сонин, Р. А. Романов, А. Н. Матросов, Н. В. Попов // Поволжский экологический журнал. 2020. № 3. С. 353–356. DOI: 10.35885/1684-7318-2020-3-353-366.
6.Малхазова С. М. Медико-географический анализ территории: картографирование, оценка, прогноз. М.: Научный мир. 2001. 240 с.
7.Mapping infectious disease landscapes: unmanned aerial vehicles and epidemiology / K. V. Fornace, C. J. Drakeley, T. William, F. Espino, J. Cox // Trends in Parasitology. 2014. Vol. 30. № 11. P. 514–520. DOI: 10.1016/j.pt.2014.09.001.
8.Морозова Л., Сергиев В., Филатов Н. Геоинформационные технологии в профилактике инфекционных и паразитарных болезней. М.: Наука. 2017. 191 с.
9.Эпидемиологическое районирование территории Приволжского федерального округа по уровню потенциальной эпидемической опасности природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А. В. Иванова, В. А. Сафронов, Н. В. Попов, Е. В. Куклев // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 1. С. 91–96. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-91-96.

УДК 613.6:02

ИНФОРМАЦИОННАЯ НАГРУЗКА КАК ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР В РАБОТЕ ВРАЧА

Федотова И.В., Васильева Т.Н., Некрасова М.М.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Широкое внедрение компьютерных технологий характеризует современное состояние организации рабочих мест в медицинских центрах. Анкетирование врачей этих центров показало, что все они используют персональный компьютер (ПК) в своей работе, причем у большинства время взаимодействия с ПК занимает более половины рабочего времени. Перерабатываемую в процессе работы с ПК информацию большинство врачей оценивают как среднюю по интенсивности и высокую по степени важности. Ответственный и напряженный труд, значительная продолжительность работы с ПК, по мнению врачей, является причиной нарушений органа зрения, опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Психодиагностика показателей функционального состояния организма выявила предикты снижения работоспособности и стрессоустойчивости. Для снижения профессионального риска трудовая деятельность врачей нуждается в рационализации режима труда и психопрофилактике.

INFORMATION LOAD AS A PROFESSIONAL FACTOR IN THE WORK OF A DOCTOR

Fedotova I.V., Vasil'yeva T.N., Nekrasova M.M.
FBSI "Nizhny Novgorod research Institute for hygiene and occupational pathology" of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The widespread introduction of computer technologies characterizes the current state of the organization of workplaces in medical centers. A survey of doctors at these centers showed that all of them use a personal computer (PC) in their work, and most of them spend more than half of their working time interacting with a PC. Most doctors rate the information processed in the process of working with a PC as medium in intensity and high in importance. Responsible and strenuous work, a significant duration of work with the PC, according to doctors, is the cause of violations of the visual organ, the musculoskeletal system and the nervous system. Psychodiagnostics of indicators of the functional state of the body revealed predicates of reduced performance and stress resistance. To reduce the occupational risk, the work of doctors requires rationalization of the work regime and psychoprophylaxis

Введение. Современная эпоха характеризуется, прежде всего, внедрением компьютерных технологий практически во все сферы деятельности и приводит к тому, что все большее число профессий оказывается под влиянием возрастающей информационной нагрузки [1, 6]. Еще большей компьютеризации трудовой деятельности будет способствовать принятая в нашей стране «Стратегия развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы» [6].

Современный работник на своем рабочем месте, оснащенного, как правило, разнообразными электронными устройствами, подвержен воздействию стрессовых ситуаций, обусловленных усложняющимися социально-экономическими условиями; ускоренного темпа жизни, увеличенного объема информации, а также постоянного психоэмоционального напряжения. Отрицательные последствия воздействия стресс-факторов проявляются снижением работоспособности и адаптационных возможностей организма, ухудшением качественных и количественных показателей работы, развитием стресс-синдромов (синдром профессионального выгорания, хронической усталости, депрессии и др.) и болезненных состояний (язвенная болезнь желудка, инфаркт миокарда, гипертония, бронхиальная астма, и др.) [2, 3].

Многими исследованиями доказано, что профессиональный стресс для многих специалистов с преимущественно умственным характером труда является важнейшим фактором, оказывающим влияние на состояние здоровья [5, 8, 10]. Причиной его развития является, в том числе, и широкое внедрение компьютерных технологий, обусловивших растущий уровень информационных нагрузок.

Врачебный персонал медицинских клиник относится к группе специалистов, работа которых тесно связана с информационными системами. Рабочее место врача хорошо оснащено оборудованием с использованием цифровых технологий для получения и введения в компьютер данных медицинского обследования, обработки и визуализации результатов, что наряду с другими особенностями медицинской деятельности обусловливает высокий уровень нервно-эмоциональной напряженности профессиональной деятельности.

Цель работы: на основании анализа результатов психодиагностики и анкетного опроса врачей медицинского центра об особенностях работы с персональными компьютерами (ПК) дать оценку влиянию профессиональных факторов на функциональное состояние организма.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 25 врачей-офтальмологов медицинских центров г. Нижнего Новгорода в возрасте 33–72 года (средний 47,8±3,27 года), стаж работы 1–42 года (средний 16,5±2,94 года). Опрос участников проводился по разработанной нами анкете, включающей 27 вопросов, в том числе касающихся отношения респондентов к работе с ПК, а также качественных сторон перерабатываемой информации. Градация отдельных показателей качества информации по степени выраженности давалась в

соответствии с методическими рекомендациями «Информация как гигиенический фактор и принципы профилактики для инновационного труда» [7]. Ряд вопросов касался оценки респондентами степени утомления, обусловленной выполняемой работой, и возможной связи с ней дискомфортных состояний. Опрос проводился анонимно, в первой половине дня.

Параллельно с анкетированием осуществлялась оценка функционального состояния испытуемых с помощью стандартных опросников: «Степень хронического утомления», «Дифференцированная оценка работоспособности» (ДОРС), «Прогноз» [4].

Результаты исследования. Анализ ответов респондентов на предложенную анкету показал, что среди врачей доля использующих персональный компьютер достигает 92%. Большая их часть (60%) проводит за работой с ПК свыше 6 часов рабочей смены. Субъективная характеристика информации, которая обрабатывается в процессе профессиональной деятельности, по сложности оценивается врачами практически в равных долях по категориям – простая (32,0%), средняя (36,0%), сложная (32,0%). Большинство врачей характеризовали информацию как «высокая» по степени важности (80,0%) и «средняя» по интенсивности (69,0%). В эмоциональном отношении половина врачей (48,0%) считали ее «положительной», 32,0% – «нейтральной» и 20,0% – «негативной». Готовность к восприятию и приему информации большинство опрошенных оценивают как высокую (64,0%).

К основным проблемам при работе с ПК врачи-офтальмологи относят «высокую степень ответственности и напряженность труда» – такой вариант выбрали 84,0% представителей этой группы, отдав ему предпочтение по сравнению с вариантом «большая загруженность и как следствие постоянная усталость». Ощущение усталости «часто» и «всегда» отмечают 52% врачей после работы с ПК, считая ее проявлениями дискомфортное состояние глаз (44,0%), опорно-двигательного аппарата (36,0%) и нервной системы (36,0%).

Чаще симптомы усталости (56,0%) исчезают в нерабочие дни недели, однако треть врачей (32%) считает себя отдохнувшими только после отпуска.

Результаты психодиагностики функционального состояния испытуемых свидетельствуют о пониженной работоспособности, о чем можно судить по величине всех изучаемых показателей (таблица 1). Величины ИХРУ и НПУ показывают средний уровень утомления и устойчивости в стрессе.

Таблица 1. Результаты психодиагностики функционального состояния и стрессоустойчивости работников медицинских организаций различной квалификации (в баллах)

Показатели функционального состояния	Фактический уровень	Средние тестовые показатели
Индексы работоспособности		
Индекс утомления – ИУ	20,3±0,73	16–25
Индекс монотонии – ИМ	19,1±1,05	16–25
Индекс пресыщения – ИП	14,2±0,85	17–24
Индекс стресса – ИС	18,8±0,74	17–24
Степень хронического утомления		
Индекс хронического утомления – ИХРУ	13,1±1,87	признаки хронического утомления отсутствуют менее 17 баллов
Оценка нервно-психической устойчивости		
Нервно-психическая устойчивость – НПУ	15,7±1,45	14–17

Обсуждение. Важной чертой организации работы специалистов современных медицинских центров является постоянное использование в работе компьютерной техники, что привносит в их работу ряд черт, характерных для эпохи цифровизации. Облегчая некоторые стороны работы врачей, связанные с заполнением большого числа бумажных

документов, и способствуя визуализации результатов обследования, работа за компьютером увеличивает нагрузку на орган зрения и опорно-двигательный аппарат, создает условия для возрастания риска от воздействия электромагнитных излучений [9]. Как показали наши исследования, взаимодействие с ПК у большинства представителей этой группы занимает больше половины рабочего времени и характеризуется высокой сложностью и важностью информации, которая нередко имеет негативную эмоциональную окраску, что, по-видимому, способствует частым жалобам на различные симптомы проявления усталости. Чаще всего врачи связывают их с такими значимыми факторами профессиональной деятельности, как дефицит времени, высокая умственная нагрузка и личная ответственность. Условия труда, характеризующие работу врачей медицинских центров, приводит к снижению работоспособности и стрессоустойчивости.

Заключение. Информационная нагрузка, обусловленная особенностями работы с ПК, становится все более важной характеристикой профессиональной врачебной деятельности. Выраженная психоэмоциональная нагрузка вызывает нарушения функционального состояния, что подтверждают результаты психодиагностики. Для снижения профессионального риска в этой группе необходимо проведение мероприятий по рационализации режимов труда и психопрофилактике.

Литература:

1. Ахмаров А.В. Влияние информационных и психо-технологий на личностное развитие в современном обществе // В кн.: Актуальные проблемы профессионального педагогического и психологического образования: сборник статей Международной научно-практической конференции. 20 августа 2017 г. Казань. Уфа; 2017. С. 9–11.
2. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб: Питер, 2009. 198 с.
3. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания. Диагностика и профилактика: практ. пособие. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Издательство Юрайт; 2018. –148 с.
4. Габдреева Г. Ш., Прохоров А. О. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие. СПб: Речь; 2004. 480 с.
5. Гарипова Р.В., Берхеева З.М., Кузьмина С.В. Оценка вероятности формирования у медицинских работников синдрома профессионального выгорания // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т 8. № 2. С. 10–15.
6. Денисов Э.И. Гигиенические аспекты цифровой экономики // В кн.: Российская гигиена – развивая традиции, устремляемся в будущее: Материалы XII Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей (17–18 ноября 2017 г., Москва). М.; 2017. Т. 2. С. 509–512.
7. Методические рекомендации «Информация как гигиенический фактор и принципы профилактики для инновационного труда», утвержденными решением Пленума Научного совета РАМН № 45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих 1 марта 2013 г. – М.: ФГБУ НИИ МТ РАМН, 2013. – 44 с.
8. Миков Д.Р., Кулеш А.М., Муравьев С.В., Черкасова В.Г., Чайников П.Н., Соломатина Н.В. Особенности синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников многопрофильного стационара // Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. – 2018. – В. 1. – С. 88–97.
9. СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы» (от 13 июня 2003 года №118), документ с изменениями, постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21 июня 2016 года № 81 (Официальный интернет-портал правовой информации www.pravo.gov.ru, 09.08.2016, N 0001201608090016). Режим доступа http://docs.cntd.ru/document/901865498
10. Сорокин Г.А., Суслов В.Л., Яковлев Е.В. Профессиональное выгорание и рабочая нагрузка врачей // Российский семейный врач. 2018. Т. 22. № 2. С. 19–24. Doi: 10.17816/RFD2018219-24.

РАЗДЕЛ 5. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

УДК 578.522 578.427

НОВЫЕ ВИРУСЫ, ВЫЯВЛЕННЫЕ В КОМАРАХ В РЕЗУЛЬТАТЕ МЕТАГЕНОМНОГО АНАЛИЗА

Авдюшева Е.Ф., Лучинин Д.Н., Бородай Н.В., Антонов А.С., Устинов Д.В., Молчанова Е.В., Шпак И.М.

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Волгоград, Россия

Аннотация. В результате метагеномного секвенирования тотальной РНК, выделенной из пулов комаров, отловленных на территории Южного федерального округа, при проведении мониторинга за возбудителем лихорадки Западного Нила нами были идентифицированы последовательности геномов арбовирусов наряду с геномом возбудителя ЛЗН. Совместное инфицирование переносчика несколькими арбовирусами может указывать на наличие механизмов одностороннего или взаимного влияния на скорость вирусной репликации. Для получения характеристик арбовирусов, выявленных в ходе этого исследования нами выполнена оптимизация протоколов метагеномного секвенирования, разработан конвейер для автоматизированной обработки данных, выполнена сборка вирусных геномов и проведен их филогенетический анализ.

NEW VIRUSES WERE REVEALED IN MOSQUITOES AS A RESULT OF METAGENOMIC ANALYSIS

Avdyusheva E.F., Luchinin D.N., Borodai N.B., Antonov A.S., Ustinov D.V., Molchanova E.V., Shpak I.M.

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

Abstract. As a result of metagenomic sequencing of total RNA, which was extracted from mosquitoes' pools, collected at The Southern Federal District area during the monitoring of causative agent of West Nile fever, we have discovered arboviruses' genomes sequences together with WNV genome. Vector co-infection by multiple arboviruses can allude one-sided or mutual existence of viruses' replication speed influence. To receive discovered arboviruses characterization during this studying we have performed protocols optimization for metagenomic sequencing, have developed pipeline for machine aided data analysis, have assembled viruses' genomes and philogenetic analysis has been done.

Введение. Для многих арбовирусов характерно совместное циркулирование в природных экотопах [4, 12]. В силу чего членистоногие-переносчики могут быть инфицированы несколькими вирусами, в ряде случаев оказывающих влияние на репликацию друг друга [7, 13, 14].

В 2018 году нами, в суспензиях комаров, отловленных на территории Волгоградской области, была выявлена геномная РНК вируса озера Аббей [1]. При этом в некоторых пулах этот вирус находился совместно с ВЗН. Впервые вирус озера Аббей обнаружен в 2014 году на территории северных провинций Китая в пулах комаров рода *Culex* [9,10]. Однако, других сообщений об обнаружении этого вируса, равно как и сведений о его ко-циркуляции с ВЗН на сегодняшний день не найдено.

Характеристика разнообразия арбовирусов, циркулируюших на эндемичной для возбудителя ЛЗН территории, может пролить свет на существование дополнительных биотических факторов, оказывающих влияние на этот патоген.

Метод метагеномного секвенирования позволяет отказаться от использования видоспецифичных праймеров и дает возможность выявлять как хорошо изученные вирусы, так и неизвестные или ранее не выявляемые на обследуемой территории.

Целью исследования являлось выявление РНК арбовирусов, циркулирующих на территории Южного федерального округа, и их характеристика методом метагеномного секвенирования.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2020 годы нами были отобраны 57 проб (суспензий пулов комаров, а также супернатантов культур клеток с вирусными изолятами, выделенных из пулов комаров), на основе которых были подготовлены библиотеки фрагментов для метагеномного секвенирования. Выделение тотальной РНК образцов было осуществлено с использованием коммерческих наборов Rneasy Mini Kit (QIAGEN, Германия) и QIAamp UltraSens Virus Kit (QIAGEN, Германия). Дальнейшая подготовка библиотек фрагментов проводилась по методике Moser с соавт. [11, 15], в которую были внесены некоторые авторские модицикации. Секвенирование осуществлено при помощи секвенатора MiSeq (Illumina, США). Для демультиплексирования, триммирования, фильтрации данных и сборки вирусных геномов были использованы программные продукты Cutadapt v. 1.15, BWA v. 0.7.17-r1188, SAM Tools 1.7 и Spades v3.11.1, объединенные в конвейер для обработки данных [2, 3, 5, 6, 8]. Авторские скрипты реализованы на Python 3.6. Для поиска гомологов и анализа полученных последовательностей были использованы инструменты blastn и NCBI Magic-BLAST. Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществлено посредством инструмента MAFFT v. 7, построение филогенетических деревьев выполнено посредством инструмента Mega X v. 10.2.4.

Результаты и обсуждение. В результате проведения секвенирования и обработки данных нами были получены нуклеотидные последовательности геномов четырех различных арбовирусов.

Первая из находок была отнесена к виду Aedes Ifla-подобный вирус, принадлежащего к семейству *Iflaviridae.* Также была получена нуклеотидная последовательность, сходная с геномом Merida-подобного вируса семества *Rhabdoviridae,* и геном Picorna-подобного вируса, не имеющий близких аналогов. В случае с Merida-подобным вирусом, недостаточная величина идентичности последовательностей не позволяет установить его точную видовую принадлежность при выравнивании сборки генома на имеющиеся в базе данных NCBI.

В 2019–2020 годах нами было продолжено исследование объектов окружающей среды с целью повторного выявления геномной РНК вируса озера Аббей, а именно пулов отловленных комаров, в которых методом метагеномного секвенирования были обнаружены L, M и S сегменты РНК этого вируса. Более того, в некоторых из пулов исследуемый вирус был выявлен совместно с геномом вируса Западного Нила. Среди таких проб были и пулы зимующих комаров.

Заключение. Таким образом, нами были выявлены новые арбовирусы, ранее не отмечаемые на территории Южного федерального округа, а их совместное обнаружение с ВЗН, в том числе в пулах зимующих комаров, может быть свидетельством ко-циркуляции данных вирусов.

Следующие этапы данного исследования будут направлены на оценку влияния выявленных вирусов на протекание репликации ВЗН при их совместном инфицировании переносчика, для чего будет проведен отбор проб объектов окружающей среди и сывороток крови лихорадочных больных, а также подбор и апробацию праймеров к участкам геномов этих арбовирусов для исследований в рамках работы референс-центра по мониторингу за возбудителем лихорадки Западного Нила.

Литература:

1. Авдюшева Е.Ф. и др. Первый случай обнаружения вируса озера Аббей из рода ортобуньявирусов в Российской Федерации // Медицина труда и экология человека. – 2019. – № 4 (20).

2. Altschul S, Gish W, Miller W, Myers E, Lipman D. Basic local alignment search tool. Journal of Molecular Biology. 1990;215(3):403–410.
3. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich A, Dvorkin M, Kulikov A et al. SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm and Its Applications to Single-Cell Sequencing. Journal of Computational Biology. 2012;19(5):455–477.
4. Bolling B. G. et al. Insect-specific virus discovery: significance for the arbovirus community // Viruses. – 2015. – Т. 7. – №. 9. – С. 4911–4928.
5. Boratyn G, Thierry-Mieg J, Thierry-Mieg D, Busby B, Madden T. Magic-BLAST, an accurate RNA-seq aligner for long and short reads. BMC Bioinformatics. 2019;20(1).
6. Cutadapt – cutadapt 2.6 documentation [Internet]. Cutadapt.readthedocs.io. 2019 [cited 31 October 2019]. Available from: https://cutadapt.readthedocs.io/en/stable/index.html
7. Hobson-Peters J, Yam A, Lu J, Setoh Y, May F, Kurucz N et al. A New Insect-Specific Flavivirus from Northern Australia Suppresses Replication of West Nile Virus and Murray Valley Encephalitis Virus in Co-infected Mosquito Cells. PLoS ONE. 2013;8(2):e56534.
8. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. Bioinformatics. 2009;25(16):2078–2079.
9. Liu R, Zhang G, Yang Y, Dang R, Zhao T. Genome Sequence of Abbey Lake Virus, a Novel Orthobunyavirus Isolated from China. Genome Announcements. 2014;2(3).
10. Liu R, Zhang G, Sun X, Zheng Z, Liu X, Zhao Y et al. Isolation and molecular characterization on Abbey Lake Orthobunyavirus (Bunyaviridae) in Xinjiang, China. Zhonghua liu Xing Bing xue za zhi. 2014;35(8):939–942.
11. Moser L, Ramirez-Carvajal L, Puri V, Pauszek S, Matthews K, Dilley K et al. A Universal Next-Generation Sequencing Protocol To Generate Noninfectious Barcoded cDNA Libraries from High-Containment RNA Viruses. mSystems. 2016;1(3).
12. Sanborn M. A. et al. Metagenomic analysis reveals three novel and prevalent mosquito viruses from a single pool of Aedes vexans nipponii collected in the Republic of Korea // Viruses. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 222.
13. Schultz M. J., Frydman H. M., Connor J. H. Dual Insect specific virus infection limits Arbovirus replication in Aedes mosquito cells // Virology. – 2018. – Т. 518. – С. 406–413.
14. Velazquez-Salinas L, Zarate S, Eschbaumer M, Pereira Lobo F, Gladue D, Arzt J et al. Selective Factors Associated with the Evolution of Codon Usage in Natural Populations of Arboviruses. PLOS ONE. 2016;11(7):e0159943.
15. Wright M, Stockwell T, Beck E, Busam D, Bajaksouzian S, Jacobs M et al. SISPA-Seq for rapid whole genome surveys of bacterial isolates. Infection, Genetics and Evolution. 2015;32:191–198.

УДК 616.915

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА М ПРИ ДИАГНОСТИКЕ КОРИ

Андриевская И.Ю., Мамаева Т.А., Костомарова М.Т.
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Проведена оценка чувствительности и специфичности коммерческих тест-систем разного формата для определения иммуноглобулинов класса М в сыворотках крови человека: Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) (Euroimmun, Германия) (inderect) и ВектоКорь-IgM (АО «Вектор-Бест», Россия) (capture). Диагностические характеристики были определены при серологическом обследовании 195 пациентов с клинически и эпидемиологически подтвержденной типичной корью и 98 больных экзантемными заболеваниями не коревой этиологии. Специфичность тест-систем ВектоКорь-IgM и Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) была практически одинаковой и составила 95,92% и 96,94%

соответственно. Показатель чувствительности специфического набора ВектоКорь-IgM был статистически значимо выше аналогичного значения, полученного с помощью Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM): 100,0% против 95,38% соответственно при p <0,05. В 9/195 (4,62%) сыворотках взрослых больных корью, с отрицательным результатом по IgM в тесте Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM), в острой фазе заболевания выявлены высокоавидные антитела класса G в диапазоне концентраций 1,58–27,08 МЕ/мл (17,69±4,63). Результаты исследований показали, что ситуации, когда в сыворотках больных корью, ответивших бустер эффектом антител класса G с высокой степенью авидности, не выявляются антитела IgM в тест-системах непрямого формата, могут приводить к пропуску коревых случаев.

EFFICIENCY OF ELISA TEST SYSTEMS FOR DETERMINATION OF IgM IN MEASLES DIAGNOSIS

Andrievskaya I.Yu., Mamaeva T.A., Kostomarova M.T.
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract. An assessment of the sensitivity and specificity of commercial test systems of various formats for the determination of IgM in human blood serum was carried out: Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) (Euroimmun, Germany) (inderect) and VectoMeasles-IgM ("Vector-Best", Russia) (capture). The diagnostic characteristics were determined by serological examination of 195 patients with clinically and epidemiologically confirmed typical measles and 98 patients with exanthemic diseases of non-measles etiology. The specificity of the VectoMeasles-IgM and Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) test systems was practically the same and amounted to 95,92% and 96,94%, respectively. The sensitivity index of the specific set of VectoMeasles-IgM was statistically significantly higher than the analogous value obtained using Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM): 100,0% versus 95,38%, respectively, at p <0,05. In 9/195 (4,62%) sera of adult patients with measles, with a negative result for IgM in the Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) test, in the acute phase of the disease, highly avid G antibodies were detected in the concentration range 1,58–27,08 IU / ml (17,69±4,63). The research results have shown that situations when IgM antibodies in indirect test systems are not detected in the sera of measles patients who responded with a booster effect of G antibodies with a high degree of avidity can lead to skipping measles cases.

Введение. Известно, что клинические случаи с подозрением на корь лабораторно подтверждаются путем обнаружения специфических иммуноглобулинов класса М (IgM) в образцах сыворотки крови [1, 2, 5]. Наиболее распространенным методом обнаружения IgM является иммуноферментный анализ (ИФА). В лабораториях используются тест-системы для ИФА-IgM непрямого формата (inderect) и методом захвата (capture). Для снижения неспецифических реакций непрямой формат тест-систем включает адсорбент для связывания иммуноглобулинов класса G (IgG) непосредственно в буфере для разведения образцов, тогда как наборы, основанные на методе захвата, не требуют предварительного удаления антител IgG и по литературным данным считаются более чувствительными [4, 6]. Актуальность данной работы определяется появлением как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов IgM в период спорадической заболеваемости, а также вовлечением в эпидпроцесс лиц, ранее привитых коревыми вакцинами, которые отвечают бустер эффектом высокоавидных IgG. Конкурентная способность IgG с антителами класса М за антигенные детерминанты, сорбированные в лунках микропланшета является одной из особенностей тест- систем indirect формата, что может приводить к появлению ложноотрицательных результатов и, как следствие, к пропуску случаев кори в эпидемической цепочке. В связи с этим, возникла необходимость проведения исследований по подтверждению коревой инфекции не только путем выявления маркеров острой инфекции (IgM), но и определению количественных и качественных показателей IgG [5].

Целью настоящей работы явились сравнительные исследования диагностических особенностей тест-систем разного формата (indirect и capture) при лабораторном подтверждении коревой инфекции с помощью ИФА в период спорадической заболеваемости.

Материалы и методы. Материалом исследования явились 293 сыворотки крови, собранные в 2019 году. Из них 195/293 (66,55%) были получены от больных с клинически и эпидемиологически подтвержденной типичной корью и 98/293 (33,45%) больных экзантемными заболеваниями не коревой этиологии. Больные были разного возраста: <1 года–14 лет (n=118), 15–17 лет (n=10), 18–64 лет (n=165). Сведения о вакцинации имели только 42/293 (14,3%) пациентов, в связи с чем анализ данных проводился без учета прививочного статуса. Образцы крови были собраны на 5–9 день после появления сыпи в соответствии с рекомендациями ВОЗ [5]. Исследования представляли собой сравнение тест-систем, выполненных с набором образцов сывороток в единых условиях на базе референс-лаборатории ЕРБ ВОЗ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. Наличие антител IgM выявляли методом ИФА с использованием наборов ВектоКорь-IgM (АО «Вектор-Бест») (capture) и набора Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) (Euroimmun, Германия) (inderect). Специфическую активность противокоревых IgM в образцах сывороток крови определяли в наборе ВектоКорь-IgM (АО «Вектор-Бест») по величине оптической плотности (ОП) в о.е, согласно инструкции производителя, с учетом пороговой величины – ОПкрит. = (ОПср.$К^-$ +0,2). В наборе Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) (Euroimmun, Германия) расчет результатов осуществляли по значению ОП калибратора, рекомендованного производителем в качестве отсекающей величины (cut-off). Концентрацию и степень авидности IgG определяли с помощью тест-систем фирмы Euroimmun (Германия): Anti-Measles Viruses ELISA (IgG) и Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA (IgG) соответственно. Чувствительность и специфичность были рассчитаны с использованием 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013.

Результаты и обсуждение. На этапе элиминации кори особое значение придается лабораторному подтверждению каждого случая инфекции. При этом первостепенное значение имеют как оценка диагностических характеристик используемых тест-систем ИФА, так и интерпретация полученных результатов [1, 3, 4, 6].

Результаты оценки специфичности тест-систем по определению IgM к вирусу кори, которые проводились с использованием 98 сывороток больных экзантемными заболеваниями не коревой этиологии, показали, что для ВектоКорь-IgM и Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) показатели были практически одинаковыми и составили 95,92% и 96,94% соответственно (таблица 1).

Таблица 1. Значения чувствительности и специфичности ВектоКорь-IgM и Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM)

Тест-система	Чувствительность			Специфичность		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95%ДИ
ВектоКорь-IgM	195/195	100,0	98,07–100,0	94/98	95,92	89,97-98,40
Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM)	186/195	95,38	91,46–97,55	95/98	96,94	91,38-98,95

Значения чувствительности каждой тест-системы были определены с использованием положительных результатов по IgM, полученных при тестировании 195 сыворотках больных корью. Так положительный результат с помощью тест-системы ВектоКорь-IgM был получен в 195 (100%), а с использованием набора Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) в 186 (95,38%) случаях. Различия в показателях чувствительности были статистически значимы ($p<0,05$).

В связи с тем, что с помощью тест-системы Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM) в сыворотках 9/195 (4,62%) больных типичной корью в острой фазе заболевания не были обнаружены IgM, дополнительно были проведены исследования с использованием алгоритма, рекомендованного ВОЗ, предусматривающего определение качественных и количественных показателей антител класса G. В результате проведенной работы во всех 9 образцах сывороток были обнаружены IgG в диапазоне концентраций 1,00–27,08 МЕ/мл (12,28±4,03). В 6/9 сыворотках были выявлены высокоавидные IgG в диапазоне концентраций 1,58–27,08 МЕ/мл (17,69±4,63) и степенью авидности IgG от 62 до 100% (93,5±6,2). Образцы 3-х больных содержали антитела класса G, степень авидности которых находилась в серой зоне 40–60%. Анализ анамнестических данных показал, что все 9 больных были взрослыми (29–57 лет). Так как у пациентов отсутствуют данные о вакцинации, можно предположить, что больные, у которых не выявляются антитела IgM в тест-системах непрямого формата, были в прошлом вакцинированы и при встрече с вирусом кори ответили вторичным иммунным ответом, который характеризуется бустер эффектом антител класса G с высокой степенью авидности. Высокоавидные IgG конкурируют со специфическими антителами класса M за связывание с молекулами специфического антигена в реакции, что может снижать чувствительность тест-системы непрямого формата и приводить к пропуску случаев кори при лабораторной диагностике.

Заключение. В ходе исследования установлено, что при использовании тест-системы непрямого (inderect) формата вероятность получения ложноотрицательных результатов при выявлении специфических IgM составляет 4,62% у взрослых пациентов с неизвестным прививочным статусом. Учитывая высокую контагиозность больных с подозрением на коревую инфекцию, серологическое подтверждение кори у взрослых следует проводить с учетом формирования иммунного ответа на вирус кори и сведений о вакцинации.

Литература:

1.Мамаева Т.А., Наумова М.А., Железнова Н.В., Липская Г.Ю., Mulders M., Featherstone D.A. Оценка коммерческих тест-систем ИФА разного формата для определения уровня специфических IgM и IgG в сыворотках больных корью // Вопросы вирусологии. – 2013. № 5. – С. 43–48.

2.Мамаева Т.А., Липская Г.Ю., Наумова М.А., Шульга С.В., Mulders M., Featherstoune D.A. Особенности лабораторной диагностики кори у больных с разным прививочным анамнезом // Вопросы вирусологии. – 2012. № 5. – С. 21.

3.Мамаева Т.А., Железнова Н.В., Бичурина М.А., Наумова М.А., Говорухина М.В., Топтыгина А.П. Оценка возрастной структуры больных корью с первичным и вторичным иммунным ответом за период 2010–2016 гг. в Российской федерации // Инфекция и иммунитет. – 2020. Т. 10. № 4. – С. 717–728.

4.Arista S., Ferraro D., Cascio A., Vizzi E., di Stefano R. Detection of IgM antibodies specific for measles virus by capture and indirect enzyme immunoassays // Res Virol. – 1995 May–Jun. – V. 146(3). – P. 225.

5.Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome. 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO. – 2018. – P. 583.

6.Rossier E., Miller H., McCulloch B., Sullivan L., Ward K. Comparison of immunofluorescence and enzyme immunoassay for detection of measles-specific immunoglobulin M antibody // J Clin Microbiol. 1991. V. 29. P. 1069–107.

УДК: 616.98:579.841.95

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ УСЛОВИЙ РОСТА НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ТУЛЯРЕМИЙНОГО МИКРОБА

Борисова С.В., Салихов Р.Р., Волох О.А.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. Для изучения морфометрических и физиологических параметров возбудителя туляремии – внутриклеточной бактерии *Francisella tularensis* используются стандартные микробиологические методы. Но длительное время получения результата анализа, потребность в специализированных питательных средах, а также невозможность контролировать состояние бактериальной клетки, является существенным недостатком для данных методов. В связи с этим важно внедрение новых инструментальных методов контроля, позволяющих оценивать основные параметры и физиологическое состояние бактериальной клетки. Одним из таких методов является электрооптический мониторинг (ЭОМ).

Для исследования культуры были изучены параметры жизнеспособности и анизотропии поляризуемости (АП) туляремийного микроба при смене условий культивирования и воздействии стресс-условий, таких как длительное хранение, воздействие антибиотиков и дезинфектантов. Была установлена корреляция показателей АП клеток *F. tularensis* и жизнеспособности.

DEVELOPMENT OF A METHODOLOGICAL APPROACH FOR ASSESSING THE INFLUENCE OF ADVERSE EFFECTS AND CHANGES IN GROWTH CONDITIONS ON THE PHYSIOLOGICAL STATE OF TULAREMIA MICROBE CELLS

Borisova S.V., Salikhov R.R., Volokh O.A.
Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe "of the Rospotrebnadzor, Saratov, Russia

Abstract. Standard microbiological methods are used to study the morphological and physiological parameters of the causative agent of tularemia – the intracellular bacterium *Francisella tularensis*. But the long time to obtain the analysis result, the need for specialized nutrient media, as well as the inability to control the state of the bacterial cell is a significant disadvantage of these methods. In this regard, it is important to introduce new instrumental control methods that allow assessing the main parameters and physiological state of the bacterial cell. One of the methods is electro-optical monitoring (EOM).

To study the culture, the parameters of viability and polarizability anisotropy (PA) of the tularemia microbe were studied under changing cultivation conditions and exposure to stress conditions such as long-term storage, exposure to antibiotics and disinfectants. The correlation of PA *Francisella tularensis* cell parameters and viability was established.

Введение. В настоящее время для изучения морфометрических и физиологических параметров возбудителя туляремии – внутриклеточной бактерии *Francisella tularensis* используются стандартные микробиологические методы. Но длительное время получения результата анализа, а также невозможность контролировать состояние бактериальной клетки, является существенным недостатком для данных методов. В связи с этим важно внедрение новых инструментальных методов контроля, позволяющих оценивать основные параметры и физиологическое состояние бактериальной клетки. Одним из таких методов является электрооптический мониторинг (ЭОМ). Регистрируемым параметром ЭОМ является изменение оптических свойств суспензии бактериальных клеток (анизотропии

поляризуемости) под воздействием переменного электромагнитного поля в широком диапазоне частот [1, 2].

Ранее нами экспериментально обоснована применимость метода ЭОМ для контроля размеров клеток *F. tularensis* 15 НИИЭГ [3], отмечена высокая степень корреляции показателя «жизнеспособность» при культивировании, концентрировании и лиофилизации вакцинного штамма туляремийного микроба с показателями анизотропии поляризуемости при частотах 900 кГц и 2100 кГц, отражающих состояние цитоплазмы и цитоплазматической мембраны бактериальной клетки, соответственно [4].

Цель работы заключалась в разработке методического подхода на основе электрооптического мониторинга для оценки влияния физических, химических факторов и условий культивирования на физиологического состояния клеток туляремийного микроба.

Материалы и методы. В работе использовали штаммы: вакцинный *F. tularensis* 15 НИИЭГ и *F. tularensis* КМ9 (15 Cap-), полученные из «Государственной коллекции патогенных бактерий». В работе использовали дезинфектанты: мертиолят натрия (0,001%), фенол (0,5%), хлорамин (3%); антибиотики: стрептомицин (0,5 мг/мл), канамицин (0,5 мг/мл), ампициллин (0,5 мг/мл). Выращивание проводилось на пластинках с FT-агаром, в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона качалочным методом и в лабораторном ферментёре малого объема. Электрооптический мониторинг (ЭОМ) проводили на автоматизированной установке EloTrace (EloSystems, Германия). Пробоподготовка проводилась автоматически. ЭОМ оценивались три показателя – АП в диапазоне частот электрического поля от 10 кГц до 40 МГц, оптическая плотность среды при длине волны 650 нм (OD_{650}) и средний размер клеток. Оценку жизнеспособности проводили высевом на пластинки с FT агаром. Чувствительность к антибиотикам оценивали дисковым методом.

Результаты и обсуждение. На первом этапе проводили сравнительную оценку двух штаммов *F. tularensis* – 15 НИИЭГ и КМ9 при культивировании на лабораторном ферментере малого объема в режиме непрерывного анализа. Различия данных штаммов в том, что у *F. tularensis* КМ9 отсутствует липополисахаридная капсула. В ходе эксперимента было показано, что бескапсульный штамм обладает меньшей АП на частотах 900 и 2100 кГц, что, скорее всего, связано с отсутствием капсулы. Тем не менее, показатель жизнеспособности обоих штаммов был достаточно высоким. Таким образом, можно судить о том, что диапазон АП при жизнеспособности 70–100% колеблется в больших пределах для капсульных и бескапсульных штаммов составляет, в среднем от 80 до 200 ед. Так же, методом ЭОМ был определен размер обоих штаммов микроорганизмов: для *F. tularensis* 15 НИИЭГ он составил 1,2±0,1мкм, для *F. tularensis* КМ9 – 0.8±0,1мкм.

Далее было изучено влияние условий длительного хранения (2,5 года) *F. tularensis* 15 НИИЭГ: 1) в лиофилизированном состоянии при +4°С, 2) в криосреде – при -80°С, 3) на пластинках с FT агаром при + (6±2) °С с регулярными пересевами. Для ЭОМ готовили взвесь клеток 48 ч агаровой культуры (I генерации для вариантов 1 и 2). ЭОМ учитывали показатель АП на частоте 900 кГц. Для варианта 1 он составил 106 ед., для замороженной культуры – 117 ед., для культуры после пересевов – 152ед. Учет бактериологическим методом проводили через 72 часа. Коэффициент жизнеспособности для всех анализируемых образцов через 2,5 года хранения был более 40%. Это говорит о хорошей сохранности культуры в данных условиях. Коэффициент Пирсона между показателями АП и стандартным методом оценки жизнеспособности составил 0,99±0,01. Таким образом, показано, что метод ЭОМ позволяет успешно регистрировать изменения жизнеспособности микроорганизма после длительного хранения.

Выбор антибиотиков был обусловлен принципом и степенью воздействия на возбудителя туляремии: стрептомицин является антибиотиком выбора при лечении туляремии, канамицин – антибиотик широкого спектра действия, а к ампициллину *F. tularensis* 15 НИИЭГ обладает природной резистентностью. Показано, что наибольшим повреждающим действием обладает стрептомицин – уже в первые минуты нахождения данного антибиотика в среде культивирования АП снижается на 60% по сравнению с

контролем. В случае с канамицином, изменение АП наблюдалось только через 15 минут. Данный эффект можно объяснить тем, что канамицин не имеет механизмов воздействия на клеточную стенку. Ампициллин не оказал на клетки *F. tularensis* никакого воздействия. Все полученные данные согласуются со стандартным дисковым методом, учет которого проводили спустя 48 часов.

Последним этапом была оценка жизнеспособности вакцинного штамма туляремийного микроба после воздействия дезинфицирующих средств. Для эксперимента были взяты дезинфектанты, которые используются для обеззараживания рабочих инструментов и биологических жидкостей (СП №1.3.3118-13). Фенол не является средством обеззараживания по СП, но имеются данные о его бактерицидных и бактериостатических свойствах [5]. Время воздействия составляло 45 минут и 24 часа. Показано, что максимальное уменьшение АП происходит при воздействии хлорамина – спустя 45 данный показатель уменьшился на 90%. Обработка культуры фенолом в течение того же времени не сильно повлияла на АП. При этом, спустя 24 часа АП снизилась на 90%. Это говорит о том, что данному веществу требуется больше времени, чем другим дезинфицирующим средствам, чтобы оказать бактерицидное действие. Мертиолят через 45 минут снизил АП *F. tularensis* на 40%, но после прогревания культуры (по СП) АП упала еще на 45%. Контроль бактериологическим методом спустя 1 час воздействия показал схожее снижение жизнеспособности во всех трех случаях.

В ходе проведенных экспериментов нами была установлена корреляция показателей АП клеток *F. tularensis* 15 НИИЭГ и жизнеспособности. Было показано, что самый высокий показатель жизнеспособности наблюдался при диапазоне АП 81–200±5 ед., он составлял от 70 до 100. При АП от 0 до 20, количество КОЕ на чашках составляло от 0 до 10. В случаях, когда АП была в диапазоне 20–80 ед. количество КОЕ так же сокращалось (25–70). Это говорит о повреждении клеток и нарушении гомеостаза в них. При превышении показателя АП выше 200 ед. количество КОЕ снижалось на порядок, что связано с накоплением токсинов в клетке.

Выводы. Таким образом, разработанный методический подход позволяет оценить, как различные физические (длительное хранение) и химические (дезинфектанты, антибиотики) факторы влияют на жизненные показатели клеток *F. tularensis.* Это позволит упростить и ускорить этапы контроля состояния бактериальной культуры при внедрении новых технологических приемов культивирования, концентрирования и лиофилизации различных штаммов микроорганизмов.

Литература:

1.Bunin V.D., Ignatov O.V., Guliy O.I., Zaitseva I.S., O'Neil D., Ivnitski D. Electrooptical analysis of the Escherichia coli-phage interaction // Anal Biochem. 2004; 328(2):181–6. [Электронный ресурс]. URL: http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2004.02.015 (дата обращения 14.12.20).

2.Pellicer-Alborch, K., Angersbach, A., Neubauer, P., Junne, S. Electrooptical Determination of Polarizability for On-Line Viability and Vitality Quantification of *Lactobacillus plantarum* Cultures // Front Bioeng Biotechnol. 2018; 6. 188–193.

3. Борисова С.В., Кузнецова Е.М., Ерохин П.С., Волох О.А. Применение нового инструментального метода для оценки функционального состояния клеток *Francisella tularensis* в стрессовых условиях // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2019; 19(3):326–330.

4. Волох О.А., Борисова С.В., Бибиков Д.Н., Кузнецова Е.М., Самохвалова Ю.И., Авдеева Н.Г., Комиссаров А.В., Никифоров А.К. Электрооптический анализ жизнеспособности клеток вакцинного штамма туляремийного микроба // Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3:50–55. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-50-55

5. Артамонова Н.Н. Фенолы: статья // Химическая энциклопедия / Гл. ред. Кнунянц И.Л. – М.: Советская энциклопедия, 1998. – Т. 5 (Триптофан – Ятрохимия). – С. 68.

УДК 579.61

ОЦЕНКА БИОПЛЕНКООБРАЗУЩЕЙ АКТИВНОСТИ ГРИБОВ РОДА *FUSARIUM*

Валиева Р.И.[1,2], Лисовская С.А.[1,2]
[1]*ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия*
[2]*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия*

Аннотация. В данной работе оценивается биопленкообразующая активность наиболее часто встречающихся видов среди грибов рода *Fusarium.* Для исследования были отобраны грибы *F. solani* (n=20) и *F. oxysporum* (n=20), выделенные из кожных покровов пациентов с клиническими проявлениями микотической инфекции. В качестве суммарного показателя величины биопленки, отражающего содержание самих микроорганизмов и экзополисахаридного матрикса, использовали биомассу биопленки, определенного колориметрическим способом при окрашивании 1% экстрактом Cristal Violet. Выявлено, что процесс образования биопленки у грибов *Fusarium spp.,* в зависимости от вида, различался. Наиболее высокой способностью накапливать биомассу обладали *F. solani*, по сравнению с *F. oxysporum*. Так, у *F. solani* общая биомасса биопленки увеличивалась пропорционально времени инкубации, достигая зрелости на 5 день инкубации и у *F. oxysporum* – на 7 день, что отражало процесс активной пролиферации клеток.

ASSESSMENT OF BIOFILM-FORMING ACTIVITY FUSARIUM

Valieva R.I.[1,2], Lisovskaya S.A.[1,2]
[1]*Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia*
[2]*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

Abstract. The article evaluates biofilms of the common *Fusarium* species. For the study, *F.solani* (n=20) and *F.oxysporum* (n=20) fungi isolated from the skin of patients with skin mycosis were selected. The biofilm biomass was used as a summary indicator of the biofilm size, reflecting the content of the microorganisms themselves and the exopolysaccharide matrix. Stained with 1% Cristal Violet extract. Differences between *Fusarium spp* species in biofilm formation revealed. *F. solani* had the greatest ability to accumulate biomass compared to *F. oxysporum*. In *F. solani,* the total biofilm biomass increased in proportion to the incubation time, reaching maturity on day 5, and in *F. oxysporum* – on day 7. This indicates active cell proliferation.

Введение. В структуре кожной патологии грибковые поражения кожи продолжают занимать лидирующее положение: по разным данным на долю микозов приходится от 37 до 42% всех заболеваний кожи [1]. В последние годы возникают сложности в диагностике данных инфекционных агентов, так как рост отдельных планктонных клеток микромицет в питательной среде существенно отличается от их способа существования в естественных условиях, в том числе в организме человека [2, 3, 4]. Планктонные формы обычно встречаются транзиторно и в минимальном количестве, тогда как микробные сообщества образуют биопленки. Биопленка состоит из непрерывного слоя клеток, плотно прикрепленных друг к другу и заключенных в экзополимерный матрикс [3, 4]. Биопленкообразование считается важным фактором вирулентности [3, 5]. В большинстве исследований оценка биопленкообразующей активности у грибов проводили на дрожжевых или дрожжеподобных грибах [6, 7], однако мало изучена активность образования биопленки мицелиальных грибов, в том числе *Fusarium spp.* [8].

Большинство представителей мицелиальных грибов рода *Fusarium* известны своими фитопатогенными свойствами. В связи с этим, *Fusarium spp*., выделенные из микробиологических посевов, ранее расценивались как контаминанты, а не как потенциальные возбудители. Первый случай инфицирования человека грибами рода

Fusarium был зарегистрирован в 1958 г. и связан с механическим повреждением слизистой глаза [9]. С тех пор в литературе появляются сведения о способности данных микромицетов вызывать широкий спектр инфекций, преимущественно у людей с ослабленным иммунитетом [10, 11]. К тому же, приблизительно 80% всех инфекций у человека вызваны представителями видовых комплексов *F. solani* и *F. oxysporum* [5, 12].

Цель исследования. Изучение биопленкообразующей активности наиболее часто встречающихся видов среди грибов рода *Fusarium* (*F. solani* и *F. oxysporum*).

Материалы и методы. Для исследования были отобраны грибы *F. solani* (n=20) и *F. oxysporum* (n=20), выделенные из кожных покровов пациентов с клиническими проявлениями микотической инфекции, обратившихся в лабораторию микологии ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребназдора. Посев проводили на питательную среду Сабуро (HiMedia, Индия). Выделенные штаммы идентифицировали по основным микроскопическим и биохимическим критериям, учитывая морфологические особенности видов, а также выявление таксономической принадлежности с помощью молекулярно-генетической идентификации с использованием рибосомных генов (18S рДНК). Формирование биоплёнок грибов проводили по методу Pierce CG и соавт. [13] в 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах (SPL Life Sciences, Корея). Готовую суспензию микроконидий собирали в стерильную пробирку с помощью заливки чашек 5 мл фосфатного буфера (PBS), содержащего 0,025% Твин-20. Затем культуры ресуспендировали в RPMI с конечной плотностью 1,0 x 10^6 клеток/мл, что соответствует 0,5 MF (измерение денситометром согласно данным изготовителя стандартов мутности bioMerieux). Затем, по 150 мкл суспензии добавляли в лунки планшета, инкубировали при 30°C. В качестве суммарного показателя величины биопленки, отражающего содержание самих микроорганизмов и экзополисахаридного матрикса, использовали биомассу биопленки, определенного колориметрическим способом. Культуры грибов инкубировали 20 мин с добавлением 125 мкл 1% экстракта Cristal Violet (CV). Оптическую плотность элюатов CV/этанол определяли при длине волны 620.

Результаты. Был проведен сравнительный анализ динамики связывания экстракта Cristal Violet со штаммами *F. solani* и *F. oxysporum* в составе биопленок. Диапазон значений оптической плотности полученной биомассы варьировал от 0,172 до 1,111 ед. Процесс образования биопленки у грибов *Fusarium spp.,* в зависимости от вида, различался. Выявлено, что наиболее высокой способностью накапливать биомассу обладали *F. solani*, по сравнению с *F. oxysporum* (p=0,023). Средние значения оптической плотности биопленок у *F. solani* составило 0,677±0,038, что существенно выше, чем у *F. oxysporum* (OD620 =0,487±0,006). В начальные сроки исследования, микромицеты *F. solani* интенсивно образовывали биомассу, максимум которого приходилось на 5 сутки (OD620 =1,015±0,051), после чего значения оптической плотности экстракта Cristal Violet стабилизировались. Для *F. oxysporum* было характерно равномерное производство биомассы, максимум которого отмечалось на 7 день инкубации (OD620 =0,625±0,11), далее биопленки *F. oxysporum* так же стабилизировались. К тому же, 37,5% штаммов, демонстрирующие активную способность к формированию биопленок, были выделены от пациентов с длительным течением инфекционного процесса. Можно предположить, что биопленки являются одним из патогенетических факторов формирования хронических инфекционных процессов.

Выводы. Проведенные исследования показали статистически достоверные отличия биопленкообразующей активности различных видов грибов *Fusarium.* Полученные данные подтверждают наличие видов обладающих высокой степенью вирулентности среди *Fusarium spp.,* что подчеркивает значимость видовой идентификации гриба. Принадлежность тех или иных клинических штаммов к определенным видам может послужить одним из критериев для врача клинициста в прогнозирование микотических осложнений у больных. Учитывая биопленкообразующую активность необходимо пересмотреть тактику противогрибковой терапии и внедрить новые методы диагностики данных инфекционных агентов.

Литература:
1. Скрипкин Ю.К. Системная терапия онихомикоза в России: новые препараты и старые проблемы // Практическая медицина. 2005. № 4 (13). С. 43–46
2. Делягин В.М., Мельникова М.Б., Першин Б.С., Серик Г.И., Джандарова Д.Т. Грибковые поражения глаз (диагностика, лечение) // Практическая медицина. 2015. Т. 1. С. 100–105.
3. Gupta Aditya K., Foley Kelly A. Evidence for biofilms in onychomycosis // Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia, 2019, V. 154, № 1, P. 50–55.
4. Рахматулина М.Р., Нечаева И.А. Биопленки микроорганизмов и их роль в формировании резистентности к антибактериальным препаратам // Вестник дерматологии и венерологии – 2015, Т. 91, № 2, С. 58–62.
5. Валиева Р.И. Особенности вирулентной активности грибов рода Fusarium // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15, № 2, С. 24–29. DOI: 10.17021/2020.15.2.24.29
6. Douglas L.J. Candida biofilms and their role in infection // Trends in Microbiology. 2013, V. 11, Issue 1, P. 30–36. doi.org/10.1016/S0966-842X(02)00002-1.
7. Finkel, J., Mitchell, A. Genetic control of Candida albicans biofilm development // Nat Rev Microbiol. 2011. V. 9, P. 109–118. https://doi.org/10.1038/nrmicro2475
8. Homa M., Galgóczy L., Manikandan P., Narendran V., Sinka R., Csernetics A., Vágvölgyi C., Kredics L., Papp T. South Indian Isolates of the Fusarium solani Species Complex From Clinical and Environmental Samples: Identification, Antifungal Susceptibilities, and Virulence // Front Microbiol. 2018, V. 9, № 1052.
9. Doczi, I. Involvement of Fusarium spp. in fungal keratitis / I. Doczi, T. Gyetvai, L. Kredics, E. Nagy // Clinical Microbiology and Infection. 2004 V. 10, № 9э P. 773–776. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00909.x.
10. Kim, M.S. Breakthrough disseminated fusariosis in an immunocompromised patient on voriconazole therapy / M.S. Kim, H.M. Lee, H.S. Sung, C.H. Won, S.E. Chang, M.W. Lee, J.H. Choi, K C. Moon // International Journal of Dermatology. – 2012 – V. 51, № 5. P. 621–623. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04636.x.
11. Liu Y. S., Wang N. C., Ye R. H., Kao W. Y. Disseminated Fusarium infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature. Oncology letters, 2014, V. 7, № 2, P. 334–336. doi:10,3892 / ol.2013.1738.
12. Godoy P., Nunes F., Silva V., Tomimori-Yamashita J., Zaror L., Fischman O. Onychomycosis caused by Fusarium solani and Fusarium oxysporum in Sao Paulo, Brazil // Mycopathologia, 2004, V. 157, № 3, P. 287–290.
13. Pierce CG, Uppuluri P, Tristan AR, et al. A simple and reproducible 96-well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing // Nat Protoc. 2008;3(9):1494–1500. doi:10.1038/nport.2008.141

УДК 579.61:616-078

КОНТРОЛЬ СТАБИЛЬНОСТИ МАГНИТНЫХ ИММУНОСОРБЕНТОВ

Геогджаян А.С., Жарникова И.В., Семирчева А.А., Жданова Е.В., Гаркуша Ю.Ю., Русанова Д.В.
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты исследования по контролю стабильности магноиммуносорбента туляремийного при длительном хранении. Использованы магносорбенты с иммобилизованными иммуноглобулинами туляремийными. Магноиммуносорбент (МИС) апробирован с гомологичными и гетерологичными штаммами в иммуноферментном анализе (ИФА). Оценку качества МИС проверяли в течение 12 лет, контролируя физико-химические и иммунохимические показатели. В результате МИС сохраняет высокую чувствительность и характеризуется быстротой постановки реакции. Методы получения МИС просты и технологичны, исключают применение токсичных веществ, изготовлены из отечественных экологически чистых компонентов. Полученные МИС характеризуются стандартностью структурных характеристик, механической, химической и микробиологической устойчивостью.

STABILITY CONTROL OF MAGNETIC IMMUNOSORBENTS

Geogdzhayan A.S., Zharnikova I.V., Semircheva A.A., Zhdanova E.V., Garkusha Yu.Yu., Rusanova D.V.

FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. The paper presents the results of a stability control assay of tularemia magnoimmunosorbent during long-term storage. Magnosorbents with immobilized tularemia immunoglobulins were used. Magnoimmunosorbent (MIS) has been tested with homologous and heterologous strains in enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The quality assessment of the MIS was checked for 12 years by monitoring the physicochemical and immunochemical parameters. As a result, the MIS retains high sensitivity and is characterized by a quick response. Methods for obtaining MIS are simple and technologically advanced, exclude the use of toxic substances, and are made of environmentally friendly components. The obtained MISs are characterized by standard structural characteristics, mechanical, chemical and microbiological stability.

Введение. Проблемы совершенствования и разработки новых методов индикации патогенных микроорганизмов в объектах внешней среды в настоящее время сохраняют свою актуальность. Для этих целей успешно применяются иммунохимические методы, в основе которых лежит образование высоко специфического комплекса антиген-антитело. Однако на практике значительные потенциальные возможности современных методов не всегда реализуются. Во-первых, это связано с трудностями выделения культур микроорганизмов из различных объектов внешней среды, особенно при низких концентрациях, обнаруживаемых в пробе бактерий. Во-вторых, исследуемые объекты имеют высокий уровень контаминации посторонней микрофлорой.

Для повышения эффективности индикации патогенов из объектов окружающей среды был предложен метод, основанный на использовании магнитных сорбентов, представляющих собой полимерные микрогранулы с композитными феррочастицами и иммобилизированными на их поверхности специфическими антителами. Сорбенты позволяют осуществлять селективное концентрирование на своей поверхности целевых клеток и одновременно освобождаться от контаминирующей микрофлоры и примесей [1].

Цель исследования – контроль стабильности магноиммуносорбентов туляремийных при длительном хранении.

Материалы и методы. Магносорбент (МС) был сконструирован на основе алюмосиликата, модифицирование поверхности которого осуществлено в присутствии декстрана и вторичного алкилсульфата натрия [2, 3]. Алюмосиликат – мелкодисперсный порошок белого цвета, представляющий собой комплексное соединение алюминия и кремния с избыточным отрицательным зарядом. Для него характерна высокая реакционная способность поверхностных групп при взаимодействии со многими соединениями. В качестве магнитного компонента использовали оксид железа (II) (сложное мелкокристаллическое соединение двухвалентного железа и кислорода, черного цвета, с выраженными магнитными свойствами, не растворимое в воде). Модифицирование поверхности сорбента осуществляли в присутствии декстрана. На основе полученных результатов рекомендованы следующие оптимальные условия синтеза алюмосиликатного МС: соотношение компонентов МС – алюмосиликат:FeO (1:2, соответственно); время гелеобразования – 2 ч; pH гелеобразования – 7,0.

После активирования поверхности к МС добавляли туляремийные иммуноглобулины с концентрацией (2,5±0,5) мг/мл, инкубировали 2 ч при температуре 20–25°С, периодически перемешивая. Затем надосадочную жидкость удаляли, придерживая флакон с магноиммуносорбентом постоянным магнитом, а носитель промывали раствором фосфатно-солевого буфера до исчезновения белка в надосадке. Активность иммобилизованных на магносорбенте туляремийных иммуноглобулинов была проверена в реакции

иммунодиффузии (РИД) и составляла 1:16–1:32. МИС аппробирован с гомологичными и гетерологичными штаммами в ИФА. Для постановки ИФА получали иммунопероксидазный конъюгат по методу P.K. Nakane, A. Kawaoi (1974) с активностью 1:1800. Постановку ИФА с МИС осуществляли по ранее разработанной методике [4].

МИС туляремийный хранили при температуре (5±3)°С. Оценку качества полученного МИС (физико-химические свойства, чувствительность, специфичность) проверяли в течение 12 лет (срок наблюдения) с периодичностью один раз в 4 года.

Контроль чувствительности определяли на гомологичных штаммах: *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* 144/713, *F. tularensis* 503/840. Контроль специфичности проверяли с использованием гетерологичных штаммов *Brucella abortus* 19ВА, *Yersinia enterocolitica* 383, *Salmonella typhimurium* 9640, *Escherihia coli* 113-3 путем постановки ИФА в пробирках типа Eppendorf.

Результаты и обсуждение. В 2008 году приготовлены магноиммуносорбенты туляремийные, которые контролировали по физико-химическим (внешний вид, прозрачность, отсутствие конгломерации) и иммунохимическим показателям (чувствительность, специфичность) в течение 12 лет с периодичностью один раз в 4 года. Данные представлены в таблице (таблица 1).

Таблица 1. Физико-химические и иммунохимические показатели

№ п/п	Дата контроля МИС С-1 от 10.02. 2008 г.	Внешний вид	Чувствительность, м.к. в пробе			Специфичность			
			F. tularensis 15НИИЭГ	*F. tularensis* 144/713	*F. tularensis* 503/840	*B. abortus* 19 ВА	*Y. entero-colitica* 383	*S. Typhimu-rium* 9640	E. *coli* 113-3
1	2008	При стоянии прозрач-ный надосадок с частицами черного цвета на дне, отсутствие конгломерации	1×10^3	1×10^4	1×10^3	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно
2	2012		1×10^3	1×10^4	1×10^3	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно
3	2016		1×10^3	1×10^4	1×10^3	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно
4	2020		1×10^3	1×10^4	1×10^3	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно	отрица тельно

Показано, что МИС туляремийный, приготовленный в 2008 году, оставался стабильным, с высокой чувствительностью и специфичностью, без признаков конгломерации и микробного проростa.

Заключение. ИФА с применением МИС сохраняет высокую чувствительность (1×10^3 – 1×10^4 м.к. в пробе) в течение 12 лет (срок наблюдения), характеризуется быстротой постановки реакции (1–1,5 ч). Высокую чувствительность ИФА с применением МИС можно объяснить тем, что металл, входящий в структуру МИС, повышает каталитическую функцию энзима, который входит в состав пероксидазы, используемой при изготовлении иммуноферментного конъюгата.

При контроле специфичности отмечалось отсутствие перекрестных реакций с гетерологичными штаммами. Физико-химические свойства в течение срока наблюдения

оставались стабильными: при стоянии – бесцветная прозрачная надосадочная жидкость, осадок черного цвета, при перемешивании – взвесь черного цвета, так как в состав МИС входят апирогенные реагенты и отсутствует свободный белок.

Методы получения МИС просты и технологичны, исключают применение токсичных веществ, изготовлены из отечественных экологически чистых компонентов. Полученные МИС характеризуются стандартностью структурных характеристик, механической, химической и микробиологической устойчивостью.

Литература:

1.Ефременко, В.И. Магносорбенты в микробиологических исследованиях / Ефременко Виталий Иванович. – Ставрополь, 1996. – 131 с.

2.Афанасьев, Е.Н. Научно методические аспекты экспресс диагностики возбудителей особо опасных зоонозных инфекции (чума, бруцеллез, сибирская язва): автореф. дис. … докт. мед. наук: 03.00.07 / Афанасьев Евгений Николаевич. – Ставрополь, 2000. – 45 с.

3.Жарникова, И.В. Методологические подходы и разработка биотехнологии иммунобиологических препаратов для диагностики инфекционных особо опасных заболеваний и детекции их возбудителей: автореф. дис. … докт. биол. наук: 03.00.23 / Жарникова Ирина Викторовна. – Ставрополь, 2004. – 39 с.

4.Курчева, С.А. Разработка биотехнологии производства иммунобиологических препаратов для диагностики туляремии и индикации ее возбудителя: автореф. дис. …канд. биол. наук: 03.02.03 / Курчева Светлана Александровна. – Ставрополь, 2011. – 14 с.

УДК 57.579.61

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ ИНГИБИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ БРУЦЕЛЛ

Ковтун Ю.С., Курилова А.А., Катунина Л.С.

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Разработана методика контроля ингибирующих свойств питательной среды для выделения бруцелл, включающая этапы приготовления рабочих растворов селективных агентов, подготовку основы питательной среды и тест-штаммов, посев и учёт результатов. Для контроля предлагается использовать два штамма грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Enterococcus faecium* VKM B-602, различающиеся устойчивостью к разным селективным агентам, а также тест-штамм *Pseudomonas aeruginosa* 22/99, обладающий более высокой устойчивостью к ингибиторам грамотрицательной микрофлоры, чем применяемые в настоящее время штаммы кишечной палочки и протея.

IMPROVEMENT OF METHODS FOR CONTROLLING THE INHIBITORY PROPERTIES OF CULTURE MEDIA FOR BRUCELLA ISOLATION

Kovtun Yu.S., Kurilova A.A., Katunina L.S.

FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. A method for controlling the inhibitory properties of the nutrient medium for the isolation of brucella has been developed, including the stages of preparing working solutions of selective agents, preparing the basis of the nutrient medium and test strains, sowing and recording the results. For control, it is proposed to use two strains of Gram-positive microorganisms Staphylococcus aureus ATCC 25923 and Enterococcus faecium VKM B-602, which differ in resistance to different selective agents, as well as a test strain of Pseudomonas aeruginosa 22/99, which has a higher resistance to Gram-negative microflora inhibitors than the currently used strains of Escherichia coli and proteus.

Введение. Бруцеллез является одним из самых распространенных зоонозных заболеваний. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает бруцеллез всемирной особо опасной зоонозной инфекцией, которая вызывает проблемы в здравоохранении и экономике [1, 2, 3].

Для эпизоотологического контроля благополучия по бруцеллезу необходимы диагностические средства и методы, которые обеспечивают своевременную и объективную постановку диагноза. Классический бактериологический метод является наиболее достоверным для всех видов биологических образцов, поэтому селективные среды играют ключевую роль в диагностике бруцеллеза [4].

Селективная среда должна содержать агенты, которые ингибируют рост посторонних микроорганизмов, и поддерживать рост целевых, для выделения которых среда разработана. Общепризнано, что качественные селективные среды для выделения бруцелл, помимо питательных веществ и стимуляторов роста, должны содержать ингибиторы грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, ингибитор микофлоры [5]. Для оценки ингибирующих свойств используют представителей сопутствующей микрофлоры, обладающих высокой устойчивостью к примененным антибактериальным веществам. Однако, существующие способы позволяют оценивать ингибицию относительно небольшого количества как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, не обладающих значительной резистентностью. В связи с этим, целесообразными и актуальными представляются исследования, направленные на усовершенствование существующих методик, в частности, путем подбора тест-штаммов, посевных доз, времени инкубации и прочих условий.

Цель работы: разработать более информативную методику контроля ингибирующих свойств питательной среды для выделения бруцелл путем использования тест-штаммов грамположительных микроорганизмов, отличающихся по спектру резистентности к различным антимикробным агентам.

Материалы и методы. В работе были использованы штаммы III–IV групп патогенности микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecium* VKM B-602, *Pseudomonas aeruginosa* 22/99, полученные из лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора.

Для исследования также использовали: стандарт мутности отраслевой ОСО 42-28-85 (10 МЕ) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; амфотерицин В, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (ОАО «Синтез», Россия); цефтазидим-АКОС, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (ОАО «Синтез», Россия); 0,9 % раствор натрия хлорида стерильный; дистиллированную воду стерильную; питательную среду для выделения и культивирования бруцелл сухую (эритрит агар) производства ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Махачкала, ТУ 9385-046-14237183-07; питательную среду для выделения бруцелл, сухую (бруцеллагар) производства ФГУН ГНЦ ПМБ.

В соответствии с МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред», ингибирующее действие плотных сред в отношении микробов-ассоциантов определяли путем посева по 0,1 мл микробной взвеси из соответствующего разведения культуры на 3 чашки Петри с испытуемой средой и на 3 чашки со средой выращивания используемого штамма. При выборе разведения культуры исходили из того, что на среду посторонние микроорганизмы должны засеваться в количестве, на несколько порядков превышающем количество целевых микроорганизмов, засеянных при определении чувствительности среды [6, 7].

Показатель ингибиции определяли по минимальному разведению культуры, при посеве из которого полностью отсутствовал рост микроорганизмов. Для синегнойной палочки допускали возможность роста единичных колоний небольшого размера и ограниченной зоны пигментации среды, не препятствующих выделению бруцелл.

Испытуемую питательную среду готовили, внося в основу питательной среды для выделения бруцелл предварительно подготовленные в рассчитанных количествах рабочие растворы ингибиторов грамотрицательной микрофлоры и микофлоры. Бутылку со средой закрывали ватно-марлевой пробкой и осторожно, чтобы не замочить пробку, в течение 2 мин перемешивали её содержимое, затем разливали в стерильные чашки Петри слоем 4–5 мм. После застывания чашки с питательной средой подсушивали при температуре (37±1)°С в течение 45–60 мин.

Подготовку тест-штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecium* VKM B-602, *P. aeruginosa* 22/99 для контроля среды проводили в соответствии с МУК 4.2.2316-08. Готовили стандартную взвесь культуры каждого тест-штамма, соответствующую 10 единицам мутности ОСО 42-28-85 соответствующего года выпуска, с использованием стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Полученную взвесь культуры каждого штамма десятикратными разведениями (4,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида с 0,5 мл микробной взвеси) доводили до разведения 10^{-3}.

По 0,1 мл микробной взвеси каждого тест-штамма *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecium* VKM B-602, *P. aeruginosa* 22/99 из разведения 10^{-3} засевали на три чашки Петри с испытуемой питательной средой и три чашки Петри с питательным агаром (контроль). Через 120 ч инкубирования при температуре (37±1)°С визуально проводили учёт результатов, допуская рост *P. aeruginosa* 22/99 в виде единичных колоний диаметром менее 5,0 мм при отсутствии или ограничении пигментации среды, не превышающей 5 мм от края колонии. По отсутствию роста тестируемых штаммов судили об ингибирующих свойствах питательной среды.

Результаты и обсуждение. При троекратном воспроизведении эксперимента рост тестируемых штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecium* VKM B-602, *P. aeruginosa* 22/99 не наблюдался ни на одной из засеянных чашек Петри со средой для выделения бруцелл, тогда как был отмечен на чашках с контрольной средой.

Предлагаемая методика контроля предоставляет больше информации о селективных свойствах питательной среды по сравнению с применяемыми до сих пор методиками за счет использования тест-штаммов грамположительных микроорганизмов, отличающихся по спектру резистентности к различным антимикробным агентам, а также тест-штамма *Pseudomonas aeruginosa* 22/99, обладающего более высокой устойчивостью к ингибиторам грамотрицательной микрофлоры, чем применяемые сейчас штаммы кишечной палочки и протея. Таким образом, в результате проведенной работы усовершенствована методика контроля ингибирующих свойств питательных сред для выделения бруцелл.

Заключение. Очевидно, что качество питательных сред является существенным фактором в обеспечении эффективности бактериологической диагностики бруцеллеза. Контроль ингибирующих свойств питательных сред для выделения бруцелл имеет важное практическое значение для последующего выделения чистой культуры возбудителя, что и обусловливает актуальность данной разработки, направленной на повышение эффективности работ, связанных с выделением бруцелл.

Литература:

1. Karagül M.S. İkiz S. The evaluation of Brucella spp. isolation rates in ruminant abortion cases by using different selective media // Macedonian Veterinary Review. 2018. № 41 (2). С. 177–186.
2. Development of a selective culture medium for primary isolation of the main *Brucella species* / De Miguel M.J. [and all.] // J. Clin. Microbiol. 2011. № 49 (4). С. 1458–1463.
3. Evaluation of three formulations of culture media for isolation of Brucella spp. regarding their ability to inhibit the growth of contaminating organisms / Vicente A.F. [and all.] // Biomed. Res. Int. 2014. Article ID 702072. doi.org/10.1155/2014/702072.
4. Karagül M.S., İkiz S. Comparison of the isolation and inhibition abilities of selective media used for *Brucella* spp. Isolation // Turk. J. Ve.t Anim. Sci. 2017. № 41. С. 781–786. DOI:10.3906/vet-1701-50.

5. Hornsby, Richard Lee Selective media for isolation of *Brucella abortus* strain RB51 (1998). Retrospective Theses and Dissertations [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https:// lib.dr.iastate.edu/rtd/17852, свободный. – (дата обращения: 05.10.2020).
6. Меньшиков В.В., Козлов Р.С., Поляк М.С., Михайлова В.С., Иноземцева Л.О., Шуляк Б.Ф., Стецюк О.У., Кречикова О.И., Шепелин А.П., Суханова С.М. Стандартизированная технология «Внутрилабораторный контроль качества питательных сред для клинических микробиологических исследований» (проект) [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https://hemltd.ru/export/sites/ HemLtd/ news/foto/stan-dart-sred.pdf, свободный. – (дата обращения: 05.10.2020).
7. ГОСТ Р ЕН 12322-2010. Изделия медицинские для диагностики in vitro. Питательные среды для микробиологии. Критерии функциональных характеристик питательных сред. М.: Стандартинформ, 2011. 12 с.

УДК 578.7

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Колясникова Н.М.[1,2], Щербинина М.С.[3], Семенов В.А.[4], Бочкова Н.Г.[1*], Герасимов С.Г.[1,5], Погодина В.В.[1]

[1]ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», Москва, Россия
[2]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия
[3]ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Кемерово, Россия
[5]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[*]в настоящее время автор не работает

Аннотация. Современные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) высокоиммуногенны. Эпидемиологическая эффективность достигает 95–99%, однако среди привитых наблюдаются случаи заболевания КЭ в Австрии, Швеции, Германии, Швейцарии и России. Лабораторная диагностика КЭ у вакцинированных пациентов недостаточно разработана. В связи с отсутствием информации о специфической диагностики КЭ у вакцинированных пациентов, целью настоящей работы явилось сравнительное изучение динамики гуморального иммунитета у невакцинированных и вакцинированных пациентов против КЭ и разработка критериев лабораторной диагностики заболевания. Обследовано 276 невакцинированных и 59 вакцинированных пациентов. Обобщены результаты иммунологических исследований, особенностью которых являлось длительное, повторное обследование больных при остром и хроническом течении заболевания с использованием комплекса иммунологических, вирусологических, молекулярно-генетических методов. Дополнительно использовались: реакция нейтрализации с различными штаммами вируса, изоляция вируса и его генотипирование, морфологическое изучение мозга и распределение антигена методом флюоресцирующих антител. Различный иммунный ответ к вакцинному штамму и этиологическому агенту определяли с помощью экспериментально приготовленных вирусных антигенов из штаммов различных генотипов. Впервые показано, что у вакцинированных пациентов наблюдается три типа динамики гуморального иммунитета: сероконверсия, стабильные титры антител и негативная (обратная) динамика антител со снижением титра не менее, чем в 8 раз; определена их частота у привитых и непривитых. Диагноз подтверждён у 39 из 59 вакцинированных пациентов с острым КЭ. Сероконверсия выявлена у 18, стабильные титры у 16, обратная динамика у 4 пациентов, в

одном случае диагноз подтверждён изоляцией вируса из мозга больного. При хроническом КЭ сочетались все варианты динамики гуморального иммунитета. Таким образом, сертифицированные методы диагностики позволяют выявлять различные типы динамики антител у вакцинированных пациентов и диагностировать КЭ при сероконверсии и негативной динамике антител. Диагноз КЭ при стабильных титрах антител подтверждается детекцией антигена ВКЭ и IgM в нарастающей концентрации в сыворотке крови, выявлением РНК ВКЭ в цереброспинальной жидкости, а также изоляцией вируса.

LABORATORY DIAGNOSIS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN VACCINATED PATIENTS

Kolyasnikova N.M.[1,2], Shcherbinina M.S.[3], Semenov V.A.[4], Bochkova N.G.[1*], Gerasimov S.G.[1,5], Pogodina V.V.[1]

[1]Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russia

[2]Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

[3]Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[4] Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

[5]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**the author is currently not working*

Abstract. Modern vaccines against tick-borne encephalitis (TBE) are highly immunogenic. The epidemiological effectiveness reaches 95–99%, but among those vaccinated people, cases of TBE are observed in Austria, Sweden, Germany, Switzerland and Russia. Laboratory diagnostics of TBE in vaccinated patients is not sufficiently developed. Due to the lack of information about the specific diagnosis of TBE in vaccinated patients, the aim of this work was to compare the dynamics of humoral immunity in unvaccinated and vaccinated patients against TBE and to develop criteria for laboratory diagnosis of the disease. 276 unvaccinated and 59 vaccinated patients were examined. The article summarizes the results of immunological studies, the feature of which was a long-term, repeated examination of patients with acute and chronic disease using a complex of immunological, virological, molecular genetic methods. Additionally, the following methods were used: neutralization reaction with various virus strains, virus isolation and genotyping, morphological study of the brain, and antigen distribution by the method of fluorescent antibodies. Different immune responses to the vaccine strain and the etiological agent were determined using experimentally prepared viral antigens from strains of different genotypes. It was shown for the first time that three types of humoral immunity dynamics were observed in vaccinated patients: seroconversion, stable antibody titers, and negative (reverse) antibody dynamics with a titer decrease of at least 8 times; their frequency was determined in vaccinated and unvaccinated patients. The diagnosis was confirmed in 39 of 59 vaccinated patients with acute TBE. Seroconversion was detected in 18 patients, stable titers in 16, reverse dynamics in 4 patients, in one case the diagnosis was confirmed by isolation of TBE virus (TBEV) from the patient's brain. In chronic TBE, all variants of the dynamics of humoral immunity were combined. Thus, certified diagnostic methods allow us to detect different types of antibody dynamics in vaccinated patients and to diagnose TBE in seroconversion and negative antibody dynamics. The diagnosis of TBE with stable antibody titers is confirmed by the detection of TBEV antigen and IgM in increasing concentrations in blood serum, detection of TBEV RNA in the cerebrospinal fluid, as well as isolation of TBEV.

Введение. Современные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) – высокоиммуногенны и эпидемиологически эффективны [1, 2, 3]. Но даже высокоэффективные вакцины не обеспечивают 100% защиту от заболевания. В Свердловской области в 2001 г. зарегистрированы 135 вакцинированных больных, что

составило 31,7% от общего числа заболевших КЭ, в 2007 г. – 27 (11,95%) [3]. В Курганской области в 2007–2011 гг. заболеваемость привитых составила 23,79±2,41% [4]. В Российской Федерации учитываются лихорадочные, менингеальные и очаговые формы КЭ у привитых. Эффективность вакцинации проявляется в изменении структуры клинических форм в сторону преобладания более легкого течения заболевания [3, 5]. Большинство вакцинированных пациентов были привиты препаратом «ЭнцеВир» [2, 4]. Все случаи заболевания вакцинированных в отмеченных регионах Урала были связаны с заражением сибирским подтипом вируса КЭ (ВКЭ), который составляет на этих территориях до 100% вирусной популяции [6]. В Австрии эффективность вакцинопрофилактики достигает 99% при регулярной иммунизации по официальной схеме и 95% при нерегулярной [1]. У привитых больных наблюдаются менингеальные, менингоэнцефалитические, менингополирадикулоневритические формы КЭ без учёта лихорадочных форм [7]. В Австрии диагноз КЭ подтверждён у 25 вакцинированных пациентов [8] в Швеции – у 19 из 27 [9, 10].

Особое значение имеет достоверность лабораторного подтверждения диагноза КЭ у каждого пациента. В литературе отсутствуют публикации, посвященные анализу динамики иммунитета у вакцинированных больных. При диагностике КЭ у вакцинированных пациентов в Австрии и Швеции учитывается в основном динамика IgG и нейтрализующих антител. При этом IgM могут присутствовать в сыворотках крови привитых, как не заболевших, так и заболевших. У привитых пациентов необходимо исключить иммунный ответ на близкие флавивирусы [10, 11, 12]. Лишь в единичных сообщениях описана клиника острого [4, 13] и хронического [14] КЭ и особенности иммунного ответа. В связи с недостаточностью информации о специфической диагностике КЭ у вакцинированных пациентов, целью работы явилось сравнительное изучение динамики гуморального иммунитета у невакцинированных и вакцинированных против КЭ пациентов и разработка методов лабораторной диагностики заболевания у привитых. Обобщены результаты многолетних иммунологических исследований, особенностью которых было длительное повторное обследование больных при остром и хроническом течении заболевания.

Материалы и методы. Эпидемиологические и клинические данные, сведения о вакцинации и образцы сывороток крови, цереброспинальной жидкости и, в ряде случаев, аутопсийный материал были представлены лечебно-профилактическими учреждениями Уральского, Сибирского, Центрального федеральных округов РФ. Обследованы 365 пациентов с острым КЭ, из них 276 непривитых и 89 привитых, из которых у 39 диагноз КЭ подтверждён. Обследованы также 14 больных хроническим КЭ (ХКЭ). Исследование материала на антитела IgM, IgG и антиген вируса КЭ проводилось методами ИФА, РТГА. В реакции нейтрализации (РН)использовали 3 штамма ВКЭ: Айна (AF091006) и Челябинск-Абд-2012 (KJ936631 Chelyabinsk) сибирского подтипа и Софьин (X07755-Sofjin) дальневосточного подтипа ВКЭ. В РН определяли индекс нейтрализации (LgИН) по разнице титров вируса с контрольной неиммунной и испытуемой сыворотками. ВКЭ титровали, заражая в мозг белых мышей массой 6–7 г или культуру клеток СПЭВ по цитопатогенному действию, определяя LgИН по $ЛД_{50}$ и $ТЦД_{50}$. ПЦР - детекцию РНК ВКЭ проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) с помощью коммерческих ПЦР-тест-систем РеалБест и ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Результаты. *Динамика иммунного ответа у невакцинированных пациентов***.** При обследовании 276 пациентов выявлены три варианта динамики антител: сероконверсия у 143 пациентов (52±9,04%), стабильные титры антител у 104 пациентов (37,5±8,4%), негативная динамика титров антител у 29 пациентов (10,5±1,4%). Клинические формы КЭ составляли: лихорадочная – 194 случая (70%), менингеальная – 58 (21%), очаговая – 24 (9%). При сероконверсии у невакцинированных пациентов максимальный уровень иммунитета по данным ИФА был: IgG 1:1600–1:3200, IgM – 1:200. Максимальный уровень нейтрализующей активности 4,0–4,5 LgИН.

Иммунный ответ у вакцинированных пациентов. Обследованы 59 пациентов при остром течении заболевания, диагноз КЭ подтвержден у 39. У 30 пациентов (77%) диагностирована лихорадочная форма КЭ, у 6 (15,3%) – менингеальная форма, у 3 пациентов (7,7%) – очаговая форма. В 20 случаях подтвердить диагноз КЭ не удалось, так как имелась только одна проба сыворотки крови или интервалы между взятием образцов сывороток были недостаточны.

У вакцинированных пациентов варьировали многие эпидемиологические и клинические показатели: тип вакцины, генотип вакцинного штамма, интервал между последней прививкой и временем заражения, число присосавшихся клещей, сроки инкубационного периода, длительность заболевания, клинические особенности, тяжесть течения. Варьировал также исход заболевания: выздоровление с остаточными явлениями или без таковых, переход в хронический КЭ, летальный исход. Независимо от вариабельности приведенных выше показателей, у вакцинированных пациентов при остром течении заболевания наблюдались три типа динамики гуморального иммунитета: нарастание специфических антител (сероконверсия) в 18 случаях из 39 (46,15%), стабильный титр антител у 16 больных (41,03%), негативная динамика гуморального иммунитета (обратная сероконверсия) у 4 больных (10,26%). В одном случае (2,56%), хотя имелась одна проба крови, диагноз подтвержден изоляцией ВКЭ из головного мозга [4].

Динамика гуморального иммунитета при хроническом КЭ. Динамика гуморального иммунитета у невакцинированных и вакцинированных пациентов с диагнозом ХКЭ изучена на протяжении 4–6 лет путем исследования до 10 образцов сывороток крови от одного больного. Всего исследовано девять случаев ХКЭ у невакцинированных пациентов в возрасте от 3 до 43 лет, из них: пять мужчин и четыре женщины. У пациентов в возрасте 3, 6, 11, 21 и 26 лет диагностирована кожевниковская эпилепсия. В старшей возрастной группе диагноз был: ХКЭ, полиомиелитический синдром; ХКЭ, сирингомиелия; ХКЭ, гиперкинетический синдром. У невакцинированных пациентов первоначально выявлялись IgM, позднее IgG, которые сохранялись в стабильном титре (1:800–1:1600). Антитела IgM циркулировали длительно в течение 1 года и более с последующим исчезновением и повторным появлением в отдаленные сроки. Антиген ВКЭ нерегулярно выявлялся в сыворотках крови этих пациентов. У 5 вакцинированных пациентов (все мужчины) развитие ХКЭ наблюдалось после предшествующего острого периода или как первичная прогредиентная форма. Диагноз «кожевниковская эпилепсия», имелся у пациента 17 лет. У остальных пациентов в возрасте 26–59 лет диагноз был: ХКЭ гиперкинетическая форма; ХКЭ полирадикулоневритическая форма; ХКЭ спинальная амиотрофия; ХКЭ полиэнцефаломиелитическая форма. Особенностью гуморального иммунитета у данной категории пациентов являлось выявление в первых сыворотках крови как IgM так и IgG. В остром периоде отмечена 8-кратная сероконверсия IgG до уровня 1:12800, и этот уровень иммунитета сохранялся на протяжении 6-ти летнего периода. При этом титр IgM был на уровне 1:200. Сыворотка пациента обладала высокой нейтрализующей активностью в отношении штамма Челябинск-Абд-2012 сибирского подтипа – LgИН 6,25.

При длительном обследовании пациентов наблюдалась комбинированная динамика гуморального иммунитета: сероконверсия с последующей негативной динамикой антител и стабильными титрами антител в дальнейшем.

Обсуждение. Впервые определены различные варианты динамики гуморального иммунитета у вакцинированных и невакцинированных пациентов при остром и хроническом течении КЭ: сероконверсия, стабильные титры, негативная динамика антител. В настоящее время отсутствует стандарт серологической диагностики КЭ. Основным доказательством считается сероконверсия, выражающаяся в 4 и более кратном увеличении титров антител, в основном по данным ИФА, а также по данным других серологических реакций [17]. Отдельные авторы считают доказательным 2-кратное повышение титров антител к ВКЭ [18]. Редко учитывается такой вариант динамики гуморального иммунитета, как стабильные титры антител. В этом случае необходимо исключить предшествующую вакцинацию против КЭ, а также

участие других флавивирусов (возбудители лихорадки Западного Нила, Денге, вакцинация против желтой лихорадки, японского энцефалита), поскольку возможны перекрестные реакции между указанными возбудителями и ВКЭ [10, 11, 12]. У невакцинированных пациентов при стабильных титрах IgG диагноз считается подтвержденным при обнаружении в ИФА стабильного титра IgM даже в самой низкой концентрации, или в одной пробе крови в высокой концентрации. Подтверждением диагноза КЭ может быть также детекция антигена ВКЭ в крови и ЦСЖ [15]. При стабильных титрах IgG и отсутствии IgM важна детекция РНК ВКЭ методом ПЦР в сыворотках крови и ЦСЖ [12, 19]. Следует, однако, учесть различную частоту выявления антигена ВКЭ и IgM методом ИФА в сыворотках крови пациентов с различными клиническими формами заболевания. Эффективность метода ПЦР при разных клинических формах КЭ варьирует от 29 до 100% при исследовании сывороток крови и ликвора на разных этапах инфекционного процесса [19, 20]. Крайне редко учитывается снижение титров антител (негативная динамика). При 4-кратном и более выраженном снижении титров антител диагноз КЭ считается подтвержденным [15, 16].

Не все из предложенных тестов эффективны для диагностики КЭ у вакцинированных пациентов, в частности, выявление IgM и антигена ВКЭ. Специфические IgM могут выявляться в течение нескольких месяцев после вакцинации [11]. Однако другие авторы этот факт не подтверждают [9]. Исследования, проведенные нами в Курганской области, показали, что у здорового вакцинированного населения после контакта с клещами выявляются IgM и антиген ВКЭ как результат инаппарантной инфекции [21]. Подтверждением диагноза КЭ у вакцинированного пациента являются: детекция антигена ВКЭ и IgM в нарастающей концентрации в сыворотке крови, выявление РНК ВКЭ в ЦСЖ, четкая клиническая диагностика заболевания, подтвержденная инструментальными методами исследования, а также изоляция вируса.

Заключение. Проведенные иммунологические исследования показали, что у вакцинированных против КЭ и невакцинированных пациентов наблюдается три варианта динамики специфического гуморального иммунитета: сероконверсия, стабильные титры антител, обратная (негативная) динамика титров антител. Сероконверсия наблюдалась у невакцинированных в 52,0% случаев, у вакцинированных – в 46,2%; стабильные титры отмечены у 37,5% непривитых и у 41,0% привитых; обратная динамика иммунитета была у 10,5% непривитых и у 10,2% привитых. Наиболее редким вариантом являлась негативная динамика антител. По другим вариантам динамики антител имелись небольшие статистически недостоверные различия: несколько чаще сероконверсия у непривитых и более частые стабильные титры антител у привитых.

Литература:

1. Analysis of officiency of Tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria / F.-Z. Heinz [et al.] // Voprosy virusologii. 2008. № 2. P. 19–27.
2. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2010. № 21. С. 125–132.
3. Романенко В.В., Килячина А.С., Есюнина М.С. Эффективность вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2008. № 2. С. 9–14.
4. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента / В.В. Погодина [и др.] // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58. № 22. С. 33–37.
5. Массовая иммунизация населения Свердловской области против клещевого энцефалита, ее эпидемиологическая, клиническая и иммунологическая эффективность / В.В. Романенко, М.С. Есюнина, А.С. Килячина, Т.А. Пименова // Медицинская вирусология. 2006. Т. XXIII. С. 116–125.
6. Колясникова Н.М. [и др.] Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-западном регионах России // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 93–94.

7. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience // Vaccine. 2003. № 21. P. 50–55.
8. Stiasny K., Holzmann H., Heinz F.-Z. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs // Vaccine. 2009. № 27. P. 7021–7026.
9. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis / C.R. Andersson [et al.] // Vaccine. 2010. № 28. P. 2827–2831.
10. Landkvist A. TBE in Sweden // Tick-Borne Encephalitis (TBE) / eds. Dobler G, Erber W, Schmitt H.-J. Global Heals Press. Singapore. 2018. P. 260–261.
11. Holtzman H. Diagnosis of tick-borne encephalitis // Vaccine. 2003. № 21. P. 36–40.
12. Dobler G. Diagnosis // Tick-Borne Encephalitis (TBE) / eds. Dobler G, Erber W, Schmitt H.-J. Global Heals Press. Singapore. 2018. P. 276–280.
13. Погодина В.В. [и др.] Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. № 20. С. 56–64.
14.Субботин А.В. [и др.] Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 3. С. 104–109.
15. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Диагностика клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит в Томской области / под ред. Н.Г. Жуковой, Н.И. Команденко, Л.Е. Подоплекиной. Томск. 2002. С. 159–161.
16. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита // Методические указания / под ред. Л.И. Волковой, В.В. Романенко, Н.Л. Струина, О.Г. Прохоровой, Т.Т. Федотовой. Екатеринбург. 2004. 72 с.
17. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит // Информационно-методическое пособие. Кольцово. 2006. 116 с.
18. Захарычева Т.А., Мжельская Т.В. Специфическая лабораторная диагностика клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра / под ред. Т.А. Захарычевой. Хабаровск. 2014. С. 114–119.
19.Donoso-Mantke O., Karan L.S., Růžek D. Tick-Borne Encephalitis Virus // Flavivirus Encephalitis: A General Overview. 7th Edition / eds. Ruzek D. 2011. P. 133–156.
20. Миронов И.Л. Клещевой энцефалит: лабораторная диагностика // Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2011. № 3. С. 41–43.
21. Щербинина М.С. [и др.] Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. № 2. С. 27–36.

УДК614.446.33

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНТРОЛЬНОЙ ПАНЕЛИ ОБРАЗЦОВ, СОДЕРЖАЩИХ МАРКЕРЫ ЧЕТЫРЕХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПРИ ЕАЛИЗАЦИИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ВНЕШНЕЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА

Корабельникова[1] М.И., Кудрявцева[1] Е.Н., Родионова[2] З.С., Власенко[1] Н.В., Панасюк[1] Я.В., Чурилова[1] Н.С., Клушкина[1] В.В., Дубоделов[1] Д.В., Кузин[1] С.Н.
[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия
[2]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Аннотация. Выполнено исследование по оценке качества скрининговых исследований на наличие маркеров социально значимых инфекций в лабораториях Московской области. Для этой цели использована специально разработанная контрольная панель из 10 образцов, содержащая маркеры ВИЧ-инфекции, HBsAg, анти-ВГС и анти-Tr. Pallidum. Всего выполнены семь циклов контрольных исследований. Показано, что контрольная панель «4 инфекции» весьма удобный инструмент, позволяющий оперативно оценивать качество скрининговых исследований на наличие маркеров социально значимых инфекций. В результате появляется возможность оперативно выявлять и устранять возникающие ошибки.

EXPERIENCE OF USING A CONTROL PANEL OF SAMPLES CONTAINING MARKERS OF FOUR SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIONS IN THE IMPLEMENTATION OF REGIONAL PROGRAM FOR EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT

Korabel'nikova[1] M.I., Kudryavceva[1] E.N., Rodionova[2] Z.S., Vlasenko[1] N.V., Panasyuk[1] Ya.V., Churilova[1] N.S., Klushkina[1] V.V., Dubodelov[1] D.V., Kuzin[1] S.N.

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

[2]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical end Recearch Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Abstract. The quality of screening studies on the presence of socially significant infections markers in the laboratories of the Moscow region has been evaluated. For this purpose, a specially designed control panel of 10 samples was used. The panel contained markers of HIV infection, anti-HCV, anti-Tr. Pallidum. In total, seven cycles of control studies were performed. The study shows that the control panel "4 infections" is a very convenient tool that allows to quickly assess the quality of screening studies for the presence of socially significant infection markers. As a result, it becomes possible to quickly identify and eliminate errors that occur.

Введение Основу системы эпидемиологического надзора за социально значимыми вирусными инфекциями (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С) и сифилисом составляет активное выявление маркеров этих заболеваний. В Российской Федерации обязательное обследование на наличие маркеров этих заболевания при плановом обращении за медицинской помощью регламентируется следующими документами: СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»; СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В»; СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С»; СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». От качества выполнения скрининговых исследований зависит достоверность информационно-аналитической базы системы эпидемиологического надзора за этими заболеваниями, а система внешней оценки качества – важный инструмент для оценки достоверности результатов исследований и выявления возможных ошибок.

В рамках действующей с 2001 года «Региональной программы ВОК», разработанной в Головной лаборатории диагностики СПИД и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (далее Головная лаборатория), в 2005 году внедрена новая контрольная панель («4 инфекции»), предназначенная для изучения качества детекции всех четырех маркеров социально значимых инфекций в сети скрининговых лабораторий Московской области.

Цель работы – оценка правильности определения ВИЧ Аг/Ат, HBsAg, анти-HCV и анти-Tr. pallidum в ИФА с помощью контрольной панели («4 инфекции») в сети скрининговых лабораторий Московской области

Материалы и методы. За период с 2005 по 2016 годы в Головной лаборатории проведено семь циклов РПВОК с использованием контрольных панелей («4 инфекции»), в которых приняли участие соответственно 29, 30, 33, 34, 33, 32, 23 скрининговых лаборатории. В рамках одного цикла, количество лабораторий может варьировать в зависимости от выявляемой инфекции, так как не во всех лабораториях проводился весь спектр исследований.

Разработанная контрольная панель состоит из 10 образцов сывороток крови: один образец не содержит аналитов, в 9 образцах 4 аналита представлены в различных сочетаниях. Аттестацию образцов проводили с использованием тест-систем, применяемых в скрининговых лабораториях в рутинной практике, в соответствии с инструкциями фирм-производителей.

Для исключения возможности координации между различными скрининговыми лабораториями была разработана система уникальной кодировки образцов контрольной

панели. В течение нескольких дней после поступления контрольных панелей в скрининговые лаборатории, в режиме рутинной постановки выполнялись контрольные исследования. Результаты исследований вместе с протоколами по каждой постановке образцов лаборатории-участницы направляли в электронном виде для дальнейшего анализа в Головную лабораторию. Подготовку контрольных панелей, а также учет и анализ результатов контрольных исследований, выполненных в рамках Региональной программы ВОК, осуществляли с помощью оригинального программного обеспечения, представляющего собой базу данных, разработанную в Головной лаборатории. Средние значения оценивали с учетом 95% доверительного интервала [95 %ДИ] по методу Клоппера–Пирсона (точный метод).

Результаты и обсуждение. В рамках **р**еализации региональной программы ВОК с использованием контрольной панели «4 инфекции» проведено 7 циклов. Основной критерий оценки качества скрининговых исследований в лабораториях Московской области – правильность определения аналитов. Результаты по этому критерию приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели правильности определения аналитов контрольной панели «4 инфекции» в лабораториях Московской области по результатам 7 циклов региональной программы ВОК

	Правильно определены все образцы контрольной панели (в %)			
Цикл/ аналиты	**ВИЧ Аг/Ат**	**HBsAg**	**анти-ВГС**	**анти-Tr. pallidum**
1-05	88,2% (79.4-94.2)[1]	37,7% (25.6-51.0)	96,6% (88.1-99.6)	66,7% (49.8-80.9)
2-06	94,3% (88.6-97.7)	71,7% (58.6-82.6)	100,0% (98,2-100,0)	95,6% (84.9-99.5)
3-07	92,0% (85.8-96.1)	83,6% (72.5-91.5)	86,1% (75.9-93.1)	85,4% (72.2-93.9)
4-08	98,1% (93.4-99.8)	98,3% (90.9-100.0)	79,0% (66.1-88.6)	97,8% (88.2-99.9)
5-11	78,3% (67.9-86.6)	65,2% (52.4-76.5)	90,9% (81.3-96.6)	100,0% (85,6-100,0)
6-13	94,1% (87.5-97.8)	89,7% (78.8-96.1)	96,4% (87.5-99.6)	98,0% (89.4-100.0)
7-16	92,9% (82.7-98.0)	75,6% (59.7-87.6)	89,5% (75.2-97.1)	91,7% (77.5-98.3)
Итого	91,6% (89.3-93.6)	74,3% (69.8-78.4)	91,0% (87.8-93.6)	91,3% (87.6-94.2)

Примечание: 1 – здесь и далее в скобках приведен 95% доверительный интервал

Правильность определения маркеров ВИЧ-инфекции в лабораториях Московской области за семь циклов варьировала от 78,3% до 98,1%, при среднем показателе за 7 циклов 91,6%. Расчет значения тенденции динамики этих показателей показал их стабильный уровень. Правильность определения HBsAg зафиксирована на существенно более низком уровне (средний показатель 74,3%), чем ВИЧ Аг/Ат – от 37,7% до 98,3%, причем во 2, 5 и 7 циклах она не достигала 80%. Важно отметить, что динамика показателей характеризуется выраженным ростом (Т=+6,3% за цикл), но их общий уровень указывает на необходимость детального анализа работы лабораторий по детекции HBsAg. Согласно данным таблицы скрининг на наличие анти-ВГС выполняется на хорошем и стабильном уровне (средний показатель 91,0%), сохраняя потенциал к повышению качества. Вариативность показателей составила от минимального значения в 4-ом цикле 79,0% (включение в панель образцов, содержащих core-антиген ВГС) до 100% – во 2-ом цикле. Средний уровень правильности определения анти-Tr. Pallidum, составил 91,3%, что близко к показателям правильности детекции маркеров ВИЧ-инфекции и анти-ВГС. Показатели по циклам варьировали от 66,7% (1-й цикл) до 100% (5-й цикл). Отмечено повышение качества детекции анти-Tr. pallidum с темпом умеренного роста +2,1% за цикл.

Заключение. Следует отметить, что, уровень частоты правильного определения маркеров ВИЧ-инфекции в образцах контрольной панели «4 инфекции» важный показатель, позволяющий объективно и количественно оценивать работу лабораторий по скринингу маркеров социально значимых инфекций. Представленная версия контрольной панели весьма удобный инструмент, позволяющий получать информацию о качестве детекции 4 маркеров, что позволяет оперативно выявлять и устранять возникающие ошибки, а также оказывать адресную помощь лабораториям.

УДК 575.17

ТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ INDEL-МАРКЕРОВ

Мелоян М.Г., Трухачев А.Л.
ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Псевдотуберкулез – инфекционное заболевание, возбудителем которого является *Yersinia pseudotuberculosis*. Для генотипирования штаммов *Y. pseudotuberculosis* в настоящее время используют разнообразные молекулярно-биологические методы. Предлагается использовать подход, основанный на использовании INDEL-маркеров, в которые входят мутации, несущие инсерции или делеции в хромосомных генах. Полученный набор праймеров к 7 INDEL маркерам позволил дифференцировать 30 изолятов на 16 INDEL-типов. Также полученные INDEL-типы частично совпадали с группами, полученными при использовании других подходов.

TYPING OF *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* STRAINS USING INDEL MARKERS

Meloyan M.G., Trukhachev A.L.
FPHI Rostov-on-Don Anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Pseudotuberculosis is an infectious disease, the causative agent of which is *Yersinia pseudotuberculosis.* A variety of molecular biological methods are currently used for genotyping *Y. pseudotuberculosis* strains. It is proposed to use an approach based on the use of INDEL markers, which include mutations that carry insertions or deletions in chromosomal genes. The resulting set of primers for 7 INDEL markers allowed us to differentiate 30 isolates into 16 INDEL types. Also, the INDEL types obtained coincided with the groups obtained using other approaches.

Введение. Псевдотуберкулез – инфекционное заболевание, возбудителем которого является *Yersinia pseudotuberculosis*. Заболевание регистрируют во всех странах мира; в самых различных регионах и климатических зонах. На территориях РФ в течение многих лет сохраняется выраженная вариабельность интенсивности эпидемического процесса псевдотуберкулеза [1]. Помимо урона, наносимого здоровью населения бактериями *Y. pseudotuberculosis*, патоген отличается большим спектром антигенов, плазмидных и хромосомных детерминант вирулентности, что в комплексе определяет множество клинических проявлений и ставит перед лабораторной службой задачу разработки эффективного метода диагностики, позволяющего своевременно выявить и определить возбудитель [3, 4, 5]. Для генотипирования штаммов *Y. pseudotuberculosis* в настоящее время используют разнообразные молекулярно-биологические методы. Ранее нами был успешно применен метод INDEL-генотпирования для *V. cholerae* и *Y. pestis* [2]. Предложенный подход основан на использовании INDEL-маркеров, в которые входят мутации, несущие инсерции или делеции в хромосомных генах. Полученный набор INDEL-маркеров позволяет отнести тот или иной штамм к определенной генетической группе (INDEL-типу) и охарактеризовать

различия между штаммами. Преимуществом данного метода является доступность и возможность применения на любом этапе лабораторных исследований. Кроме того, после определения INDEL-типов у штаммов возбудителя псевдотуберкулеза, с помощью данного метода возможно проведение филогенетического анализа для целей мониторинга возбудителей.

Цель работы – анализ филогенетических связей штаммов *Y. pseudotuberculosis* на основе выявления INDEL-маркеров.

Материалы и методы. Для проведения исследований были отобраны штаммы *Y. pseudotuberculosis*, выделенные на территории России и других стран (Германия, Франция, Италия, Украина, Япония, Корея, Китай, Австралия, Аргентина), относящиеся к различным сероварианам. Российские штаммы выделены в Северо-Западном, Сибирском, Дальневосточном федеральных округах, отличающихся наиболее высоким уровнем заболеваемости по стране. Штаммы были выделены от разных источников - из объектов внешней среды и животных. Всего в анализ вошло 30 изолятов.

Выявление INDEL-маркеров было проведено с помощью авторской программы. Филогенетический анализ проводили так же с использованием авторского программного обеспечения по методу UPGMA.

Результаты и обсуждение. Применение семи пар олигонуклеотидов позволило отнести исследованные штаммы к 16 INDEL-типам.

В результате анализа дендрограммы INDEL-типов выявлен ряд закономерностей распределения штаммов *Y. pseudotuberculosis* различных генетических групп по определенным кластерам. Так, почти все штаммы серовариантa O:1 относились к 3-м генетическим группам, входящих в состав 3-х кластеров. Штаммы серовариантa O:3 относились к 4-м генетическим группам, распределенным между двумя кластерами и расположенным на соседних ветвях филогенетического дерева. Однозначного влияния такой характеристики, как место выделения штаммов, на их распределение по кластерам не было отмечено. Вместе с тем, в ряде случаев штаммы, выделенные в пределах одной страны, относились к одной генетической группе. Данная корреляция отмечена у семи российских штаммов *Y. pseudotuberculosis,* которые были отнесены в две разные генетические группы, состоящие из 2-х и 5-ти изолятов, соответственно. При этом, в генетической группе из 5-и штаммов два штамма выделены от больных при расследовании одной вспышки псевдотуберкулеза на территории СФО. Семь штаммов, выделенных в Германии от одного источника (дикий кабан), также относились к одной генетической группе. Два штамма *Y. pseudotuberculosis,* относящиеся к разным сероварианам, R819 и MW109-2 из Японии представляли одну генетическую группу. Общий анализ распределения показал, что дифференциация штаммов *Y. pseudotuberculosis* по INDEL-типам строго не коррелирует с серотипом штамма, либо географическим происхождением и источником его выделения. Тем не менее, большинство исследованных штаммов имеют тенденцию к распределению по геногруппам, содержащим штаммы, однотипные по этим характеристикам.

Также нами был проведен анализ 22 генотипов штаммов *Y. pseudotuberculosis*, которые были использованы в других работах, где применялись другие методы генетической дифференциации. Он показывает, что из 22 штаммов только 7 имеют совпадающие генотипы, выявленными всеми тремя методами (таблица 1). Еще 7 штаммов имеют частичное совпадение генотипов, когда из трех методических подходов совпадение генетических групп наблюдалось только в двух случаях. 14 имели полное либо частичное совпадение набора генотипов, соответственно.

Заключение. Сравнение результатов генотипирования подтверждает эффективность дифференциации с помощью INDEL-маркеров для изучения генетического разнообразия штаммов *Y. pseudotuberculosis* и анализа филогенетических связей внутри вида. Дальнейший отбор маркеров позволит предложить новый способ генотипирования штаммов возбудителя псевдотуберкулеза.

Таблица 1. Генотипы штаммов различных сероварианто и различного происхождения при использовании трех методов генетической дифференциации.

№ п.п.	Штамм *Y. pseudotuberculosis*	Серотип	Страна	Генотип			Совпадение №п.п.
				Согласно Fukushima	ST	INDEL-тип	
1.	IP32953	O:1b	France 1990	2	42	II	полное (1, 20)
2.	Pa3606	O:1b	Japan: 2009	3	2	X	частичное (2, 3)
3.	1231	O:4b	Russia 1985	3	2	I	частичное (2, 3)
4.	IP32544	O:3	South Africa 1979	3	19	IIb	частичное (4, 22)
5.	IP33038	O:1b	Australia 1995	2	43	IV	нет
6.	IP33177	O:1b	Russia 1998	3	26	I	частичное (3, 6)
7.	MW109-2	O:11	Japan 1991	4	71	VI	частичное (7, 8)
8.	R819	O:5b	Japan 1988	4	75	VI	частичное (7, 8)
9.	N912	O:2b	China	6	14	I	полное (9, 11)
10.	2888	O:1a	Italy	2	85	VIII	нет
11.	IP33054	O:2a	Spain 1993	6	14	I	полное (9, 11)
12.	OK5586	O:3	Japan 1990	2	62	Xa	нет
13.	IP32463	O:5a	Switzerland 1977	6	16	VII	полное (13, 17, 18)
14.	IP32670	O:1b	United Kingdom 1983	2	43	IX	нет
15.	SP93422	O:15	Korea 1993	1	1	I	нет
16.	IP32938	O:3	Argentina 1989	5	19	III	нет
17.	IP32921	O:2b	France 1989	6	16	VII	полное (13, 17, 18)
18.	IP32881	O:2b	Switzerland 1988	6	16	VII	полное (13, 17, 18)
19.	PT682	O:2b	Japan 1987	3	52	IIIa	нет
20.	260	O:1a	Canada	2	42	IIa	полное (1, 20)
21.	IP33250	O:3	Russia		32	X	нет
22.	OK6088	O:10	Japan 1990	3	18	IIb	частичное (4, 22)

Литература:
1.Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2016 г.: информац. сборник статей и аналит. материалов: в 2 ч. – М.: Изд-во ФГУЗ «ФЦГЭ Роспотребнадзора», 2017. – Ч. 2.
2.Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Трухачёв А.Л., Олейников И.П., Демидова Г.В., Мишанькин Б.Н. Разработка метода дифференциации *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis* на основе INDEL маркеров // Соврем. аспекты изуч. особо-опас. и др. инф. болезней: Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 80-лет. РостНИПЧИ. – Ростов н/Д., 2014. – С. 147–149.
3.Fukushima H. Matsuda Y., Seki R. et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains // J. Clin Microbiol. 2001. 39 (10). P. 3541–3547.
4.Laukkanen-Ninios R, Didelot X, Jolley KA, Morelli G, Sangal V, Kristo P, Brehony C, Imori PF, Fukushima H, Siitonen A, Tseneva G, Voskressenskaya E, Falcao JP, Korkeala H, Maiden MC, Mazzoni C, Carniel E, Skurnik M, Achtman M. Population structure of the *Yersinia pseudotuberculosis* complex according to multilocus sequence typing // Environ Microbiol. 2011. Dec;13(12):3114–27.
5.Voskresenskaya E., Savin C., Leclercq A., Tseneva G., Carniel E. Typing and clustering of *Yersinia pseudotuberculosis* isolates by restriction fragment length polymorphism analysis using insertion sequences // J. Clin. Microbiol. 2014; 52(6):1978–89.

УДК 578.825.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ВГЧ6А, ВГЧ6В И ОСНОВНЫХ ТИПОВ ВЭБ В СЛЮНЕ

Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А., Сенатская А.О., Светличный Д.В.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. В настоящее время сведения о генетической неоднородности ВЭБ, даже на уровне основных типов (ВЭБ1 и ВЭБ2), а также ВГЧ6А и ВГЧ6В, их распространенности и клиническом значении ограничиваются, главным образом, зарубежными данными. В России встречаются единичные публикации, посвященные данному вопросу. Слюна является ведущим фактором передачи ВЭБ- и ВГЧ6А/В-инфекции, неинвазивным, доступным, универсальным биоматериалом для исследования. Цель работы – совершенствование метода дифференциальной детекции ВГЧ6А, ВГЧ6В и основных типов ВЭБ в слюне для последующего изучения их распространенности и оценки генетического разнообразия. В результате проведенного исследования разработан способ обработки слюны, который в сочетании с однораундовым ПЦР-анализом может быть применен для дифференциальной детекции ВЭБ1 и ВЭБ2, ВГЧ6А и ВГЧ6В в диагностических и научно-исследовательских целях.

EFFICIENCY OF DETECTION OF HHV6A, HHV6B AND MAIN TYPES OF EBV IN SALIVA

Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Svetlichnyy D.V.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Currently, information on the genetic heterogeneity of EBV, even at the level of the main types (EBV1 and EBV2), as well as HHV6A and HHV6B, their prevalence and clinical significance are limited mainly by foreign data. In Russia, there are few publications devoted to this issue. Saliva is a leading factor in the transmission of EBV and HHV6A/B infections, a non-

invasive, affordable, universal biomaterial for research. The aim of this work is to improve the method of differential detection of HHV6A, HHV6B and the main types of EBV in saliva for the subsequent study of their prevalence and assessment of genetic diversity. As a result of the study, a method for processing saliva has been developed, which, in combination with a one-round PCR analysis, can be used for differential detection of EBV1 and EBV2, HHV6A and HHV6B for diagnostic and research purposes.

Введение. Вирус герпеса человека 4 типа (вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ) и вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ6) являются широко распространенными патогенами, инфицирующими более 90% населения во всем мире. Они характеризуются выраженной лимфотропностью, полиморфизмом клинических проявлений, высоким онкогенным потенциалом. Известно два основных типа ВЭБ (ВЭБ1 и ВЭБ2), а ВГЧ6 с 2012 года ратифицирован на два вида – ВГЧ6А и ВГЧ6В [1, 2]. Эпидемиологические аспекты ВЭБ- и ВГЧ6А/В-инфекций трудно поддаются оценке, поскольку в России из множества нозологических форм официальной регистрации подлежит только инфекционный мононуклеоз без этиологической расшифровки [3]. В настоящее время имеются единичные работы, посвященные изучению циркуляции ВГЧ6А и ВГЧ6В на территории России, а исследование распространенности основных типов ВЭБ до сих пор не проводилось. В работах зарубежных исследователей появляется все больше информации о связи данных вирусов с определенными нозологическими формами заболеваний человека, отмечаются отличия географического распространения основных типов и геновариантов. Серологические методы диагностики не позволяют дифференцировать ВГЧ6А и ВГЧ6В, а также ВЭБ1 и ВЭБ2. Поэтому для этих целей в основном получили применение разные варианты качественного ПЦР-анализа. Существующие методы выявления ВГЧ6А/В и типирования ВЭБ зачастую основаны на «гнездовой» ПЦР, реализуемой в два раунда, а также ПЦР с последующим рестрикционным анализом, что делает типирование вирусов трудоемким и непрактичным в ходе рутинных лабораторных исследований. Основной механизм передачи ВЭБ- и ВГЧ6А/В-инфекции – аэрозольный. Слюна является ведущим фактором передачи ВЭБ- и ВГЧ6А/В-инфекции, неинвазивным, доступным, универсальным биоматериалом для исследования, как при острой, так и при латентной форме инфекции [4,5]. Однако трудности стандартизации сбора слюны, особенности субстрата, присутствие ингибиторов могут приводить к снижению чувствительности ПЦР и ложноотрицательным результатам.

Цель исследования: совершенствование метода дифференциальной детекции ВГЧ6А, ВГЧ6В и основных типов ВЭБ в слюне для последующего изучения их распространенности и оценки генетического разнообразия.

Материалы и методы. Исследование выполнено на основе тестирования слюны «здоровых» добровольцев в возрасте 22–40 лет. Образцы каждого обследуемого разделяли на две равные аликвоты: одну из них замораживали при -20^{0}С до момента исследования, а вторую хранили при +2–8^{0}С не более чем 1 сутки. Исследованию подлежали одновременно пробы цельной слюны, а также осадка и надосадочной жидкости, полученные после центрифугирования при 13000 об/мин. в течение 3 минут. Этот же режим центрифугирования повторно применялся при выделении ДНК из осадка слюны между этапами лизиса проб и преципитацией или внесением сорбента, в зависимости от метода экстракции нуклеиновой кислоты, с последующим переносом супернатанта во вторичную пробирку. Для выделения ДНК применяли наборы реагентов «Рибо-преп» (ЦНИИЭ, Россия) и «ДНК-Сорб-В» (ЦНИИЭ, Россия). Количественное определение ВГЧ-6 во всех пробах слюны выполнено методом ПЦР в режиме реального времени, используя коммерческий набор «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6–скрин–FL» (ЦНИИЭ, Россия) и амплификатор Rotor-Gene Q 5plex HRM («QIAGEN», Германия). Для дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В применялся лабораторный протокол, разработанный нами на основе однораундовой ПЦР с детекцией результатов методом электрофореза в агарозном геле, содержащем бромид этидия. ПЦР-амплификация исследуемых проб проводилась в триплетах.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования проведен количественный анализ содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6 в образцах цельной слюны по стандартному протоколу [6]. Результаты варьировали от недетектируемого уровня до 363 копий/мл ДНК ВГЧ6 и до 12350 копий/мл ДНК ВЭБ. Обнаружено, что образцы, содержащие вирус в концентрации менее 30 копий/мл, в триплетах демонстрировали низкую воспроизводимость и ложноотрицательные результаты (как правило, положительный результат фиксировался в одном, реже двух случаях при постановке триплета).

На следующем этапе работы выполнен сравнительный анализ трех вариантов предварительной обработки проб слюны: цельная слюна по стандартному протоколу и фракции слюны, полученные после предварительной обработки (надосадочная жидкость и осадки из разных объемов образца слюны – 300, 500 и 1000 мкл). При сопоставлении полученных результатов количество ДНК вируса было приведено к условным единицам – копий в 100 мкл пробы. В результате ВГЧ6А/В не выявлялся в пробах надосадочной жидкости ни при количественном, ни при качественном варианте ПЦР-анализа. ВЭБ в надосадочной жидкости обнаруживался только в единичных пробах, в которых содержание вируса в цельной слюне составляло более 10000 копий/мл. В осадке слюны, наоборот, наблюдалось повышение количества копий ДНК всех вирусов по сравнению с цельной слюной – от недетектируемого уровня до 134 копий в пробе. В сравнении, если из объема 300 мкл цельной слюны копийность ДНК составляла 14–41 копий в 100 мкл проб осадка, то из 1000 мкл увеличивалось до 56–78 копий. Однако стабильное воспроизведение результатов в триплетах при дальнейшей постановке однораундовой ПЦР наблюдалось преимущественно при исследовании осадка слюны, полученного из 300 мкл образца. Установлено, что объем образца более 300 мкл значительно изменял качественные характеристики большинства проб осадка, поскольку в этом случае отмечалось снижение специфичности и воспроизводимости выявления ДНК в триплетах на этапе дифференциальной детекции ВГЧ6А и ВГЧ6В, ВЭБ1 и ВЭБ2 (появление шмеров на электрофореграммах и отсутствие специфических фрагментов в повторах). Полученные данные указывают на возможное концентрирование ингибирующих компонентов слюны, что препятствует качественному ПЦР-анализу, несмотря на достаточное число копий ДНК-матрицы.

При сравнении разных коммерческих систем для выделения ДНК «Рибо-преп» и «ДНК-Сорб-В» установлено, что способ выделения нуклеиновой кислоты не оказывал существенного влияния на содержание целевой ДНК в пробе. Вместе с тем, по результатам типирования выявлено преимущество использования набора «ДНК-Сорб-В», поскольку при постановке проб в триплетах отмечалось отсутствие ингибирования ПЦР, а при детекции результатов анализа методом электрофореза в агарозном геле во всех треках отсутствовали шмеры.

Заключение. В результате выполнения базового протокола количественного ПЦР-анализа и генотипирования вирусов из цельной слюны выявлено две основных проблемы – ингибирование и низкокопийные пробы. Как следствие, мало воспроизводимые и ложноотрицательные результаты. Разработанный способ обработки слюны в сочетании с однораундовым ПЦР-анализом отличается стабильной воспроизводимостью в триплетах и может быть применен для дифференциальной детекции ВЭБ1 и ВЭБ2, ВГЧ6А и ВГЧ6В в диагностических и научно-исследовательских целях.

Литература:

1. Aitken C., Sengupta S. K., Aedes C., et al. Heterogeneity within the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 gene in different strains of Epstein-Barr virus // J. Gen. Virol. 1994. V. P. 95–100. https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-1-95.

2. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // Archives of Virology. 2014. V. 159. P. 863–870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. Доступно по:

https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Ссылка активна на 26 февраля 2021 г.
4. Ikuta K., Satoh Y., Hoshikawa Y., et al. Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children // Microbes Infect. 2000. V. 2, № 2. P. 115–120. doi: 10.1016/s1286-4579(00)00277-x.
5. Magalhães I.M., Martins R.V., Cossatis J.J., et al. Detection of human herpesvirus 6 and 7 DNA in saliva from healthy adults from Rio de Janeiro, Brazil // Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010. V. 105, № 7. P. 925–927. doi: 10.1590/s0074-02762010000700015.
6. Методические рекомендации от 16.01.2012 г. «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики». Доступно по: http://www.crie.ru/pdf/clinmat.pdf. Ссылка активна на 26 февраля 2021 г.

УДК 578.72

АНАЛИЗ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ПТИЦ И АМФИБИЙ К ВИРУСУ ЗАПАДНОГО НИЛА

Прилепская Д.Р., Негоденко А.О., Лучинин Д.Н., Молчанова Е.В.
ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Волгоград, Россия

Аннотация. В работе исследованы два вида перелетных птиц – чиж обыкновенный (*Carduelis spinus*), перепел обыкновенный (*Coturnix coturnix*) и один вид амфибий – лягушка озёрная (*Rana ridibunda*) в качестве потенциальных резервуаров вируса Западного Нила. Экспериментальное инфицирование чижей приводило к быстрому летальному исходу, в результате патогистологического анализа обнаружены изменения в сердце, почках, печени и стволе головного мозга. У перепелов и амфибий на фоне отсутствия клинических симптомов, антиген ВЗН обнаруживался в клоакальных мазках, а уровень вирусемии был достаточным для заражения насекомых переносчиков при кровососании. В сыворотке крови перепелов обыкновенных обнаруживались специфические иммуноглобулины к вирусу в период с 4 по 20 день.

ANALYSIS OF SENSITIVITY OF INDIVIDUAL SPECIES OF BIRDS AND AMPHIBIANS TO THE WEST NILE VIRUS

Prilepskaya D.R., Negodenko A.O., Luchinin D.N., Molchanova E.V.
Federal Government Health Institution "Volgograd Plague Control Research Institute" of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd Region, Russia

Abstract. Two species of migratory birds – the Eurasian siskin (*Carduelis spinus*), the common quail (*Coturnix coturnix*) and one species of amphibians – the marsh frog (*Rana ridibunda*) were investigated as reservoirs of the West Nile virus. Experimental infection of siskins led to a rapid lethal outcome; as a result of histopathological analysis, changes were found in the heart, kidneys, liver and brain stem. In quails and amphibians, against the background of clinical symptoms, the WNV antigen was detected in cloacal smears, and the level of viremia was sufficient to infect insect vectors during bloodsucking. In the blood of common quails, specific immunoglobulins to the virus were found in the period from 4 to 20 days.

Введение. Вирус Западного Нила (ВЗН) относится к роду *Flavivirus*, антигенному комплексу японского энцефалита семейства *Flaviviridae* и является возбудителем лихорадки Западного Нила (ЛЗН). ВЗН поддерживается в энзоотическом цикле передачи между птицами и орнитофильными комарами [1], также в циркуляции участвуют пойкилотермные

животные – рептилии и амфибии [2]. Согласно литературным данным, по отношению к инфекции ВЗН все птицы условно подразделяются на три группы: толерантные, умеренно чувствительные и высоко чувствительные [3]. Виды, относящиеся к группе толерантных, являются потенциальными резервуарами вируса в природе в связи с устойчивостью к заражению ВЗН в высоких дозах и уровнем вирусемии, достаточным для заражения насекомых переносчиков при кровососании.

Перепел обыкновенный (*Coturnix coturnix*) является представителем семейства курообразных (*Galliformes*), относящихся к группе толерантных к ВЗН птиц. Чиж обыкновенный (*Carduelis spinus*) один из видов певчих птиц из семейства вьюрковых (*Fringillidae*), отряда воробьинообразных (*Passeriformes*), входящих в группу высоко чувствительных к вирусу. Лягушка озёрная (*Rana ridibunda*) – многочисленный и широко распространенный вид бесхвостых земноводных.

Цель: проанализировать восприимчивость перепела обыкновенного, чижа обыкновенного и лягушки озёрной к вирусу Западного Нила.

Материалы и методы. В работе использовали штаммы II генотипа ВЗН Volgograd723/18 (выделен из комаров *Culex pipiens*) и Volgograd624/18 (выделен из крови пациента с диагнозом ЛЗН) ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Обыкновенных перепелов содержали в вольерах, чижей – в просторных клетках, лягушек озёрных – в террариумах на соответствующем виду пищевом рационе. Животных заражали подкожно в дозе, превышающей в два раза LD_{50} для нелинейных белых мышей (с учетом коррекции на вес особей: чижи – 12–14 г, перепела – 200–250 г, лягушки – 50–55 г), составляющей 1×10^6, 1×10^8, 1×10^7 БОЕ, соответственно. Зараженных животных наблюдали в течение 45 дней, ежедневно отбирали кровь и брали клоакальные мазки для исследования на наличие ВЗН.

Наличие вируса Западного Нила в материале от птиц и амфибий и в культуральной питательной среде клеток Vero подтверждали методом ИФА («БиоСкрин-ВЗН» комплект «AG», ЗАО БТК «Биосервис», Россия).

Клеточную линию Vero выращивали в среде DMEM (БиолоТ, Россия) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Sigma Aldrich, США), 1% L-глутамина (Gibco, Бельгия) и 1% антибиотика/антимикотика (Sigma Aldrich, США) при 37ºС, 5,5% CO_2 и 70% влажности, заражали пробами сыворотки крови и образцами различных тканей экспериментальных животных согласно классическому протоколу [4]. Для определения концентрации вирусного изолята использовали метод бляшкообразования по стандартным методикам [4].

Сыворотки крови животных исследовали на обнаружение специфических антител методом ИФА с использованием ветеринарных тест-систем ID Screen West Nile Competition Multi-species» («ID VET», Франция), клоакальные мазки – с помощью тест-систем «БиоСкрин-ВЗН» в соответствии с прилагаемыми к препаратам инструкциями. Учёт результатов осуществляли при помощи микропланшетного ридера Infinite F50 («Tecan», Австрия).

Результаты и обсуждение. При использовании разных штаммов ВЗН II генотипа различий в развитии инфекционного процесса не наблюдалось. В результате заражения экспериментальных моделей клинические симптомы (обезвоживание, взъерошенность перьев, аномальное положение и движения головы, дезориентация) и смертность наблюдались у чижей. Перечисленные признаки отмечались с третьего дня после заражения у 60% чижей, которые пали в течение суток. В последующие четыре дня заболевание завершилось летальным исходом остальных особей. Антиген ВЗН был выявлен в материале сердца, почек, печени и головного мозга павших чижей.

У перепелов обыкновенных и лягушки озерной клинические проявления отсутствовали, тем не менее, наблюдалась вирусемия (у перепелов со второго по 7 день, у лягушек – с 4 по 10 день). Максимальная концентрация ВЗН была установлена в крови

амфибий на 6–8 сутки и равнялась $1{,}1\times10^4\pm 0{,}05\times10^4$ БОЕ/мл ($p\leq0{,}05$), в крови перепелов – на 3–4 сутки и составляла $1{,}5\times10^4\pm 0{,}01\times10^4$ БОЕ/мл. Антиген вируса обнаруживался в клоакальных мазках (у перепелов с третьего по 10-й день после заражения, у амфибий с 5 по 14-й день).

Согласно литературным данным, минимальная концентрация вируса, достаточная для инфицирования комаров при кровососании – $10^{1,5}$ БОЕ/мл. Птицы, у которых развивается вирусемия в диапазоне 10^4–10^6 БОЕ/мл, считаются компетентными резервуарами и способствуют поддержанию активного очага инфекции [3]. Установленные титры ВЗН в крови экспериментально зараженных моделей позволяют предполагать их участие в циркуляции вируса.

Для исследования формирования иммунитета у птиц сыворотки крови, взятые с интервалом в четыре дня, начиная с четвертого дня (на 4, 8, 12, 16, 20, 24 день) после экспериментального заражения ВЗН, исследовали на обнаружение специфических антител методом ИФА. В результате в сыворотках крови перепелов обыкновенных специфические иммуноглобулины к вирусу обнаруживались в период с 4 по 20 день. В работе Ziegler с соавторами высокие титры антител к ВЗН у соколов выявлялись с 6 по 21 день [6].

Заключение. При экспериментальном заражении ВЗН двух видов перелетных птиц – чижа обыкновенного, перепела обыкновенного и одного вида амфибий – лягушки озёрной, у чижей наблюдалось развитие заболевания, при котором были обнаружены патологические изменения в сердце, почках, печени и стволе головного мозга. Несмотря на отсутствие клинических проявлений у перепелов и амфибий, антиген ВЗН обнаруживался в клоакальных мазках, а также регистрировалась вирусемия, достаточная по титру вируса для заражения насекомых переносчиков при кровососании.

Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что перепел обыкновенный и лягушка озерная могут являться резервуарами ВЗН и играть определенную роль в его циркуляции.

Литература:

1.Львов, Д.К. Особенности циркуляции вируса Западного Нила (*Flaviviridae, Flavivirus*) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных аридных ландшафтах (2000–2002 гг.). / Д.К. Львов, А.И. Ковтунов, К.Б. Яшкулов, В.Л. Громашевский, А.Ф. Джаркенов, М.Ю. Щелканов // Вопросы вирусологии. – 2004. – № 3. – С. 45–51.

2.Klenk, K. Poor replication of *West Nile* virus (New York 1999 strain) in three reptilian and one amphibian species / K. Klenk, N. Komar // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2003. – 69(3). – С. 260-262.

3.Tantely, M.L. Review of *West Nile* virus circulation and outbreak risk in Madagascar: entomological and ornithological perspectives / M.L. Tantely, S.M. Goodman, T. Rakotondranaivo, S. Boyer. // Parasite. – 2016. – С. 23–49.

4.Colpitts, T.M. West Nile virus: methods and protocols // Methods in molecular biology. – 2016. – С. 14–35.

5.Byas, A.D. Comparative pathology of West Nile virus in humans and non-human animals / A.D. Byas, G.D. Ebel // Pathogens. – 2020. – V. 9. – № 1. – С. 48.

6.Ziegler, U Pathogenesis of West Nile virus lineage 1 and 2 in experimentally infected large falcons / U. Ziegler, J. Angenvoort, D. Fischer, C. Fast, M. Eiden, A.V. Rodriguez // Vet Microbiol. – 2013. – 161. – С. 263–273.

УДК 578.52

ОЦЕНКА НЕОБХОДИМОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ АЛГОРИТМА ИАГНОСТИКИ ВГВ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ПРИБЫВАЮЩИХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИНОСТРАННЫХ РАЖДАН

Серикова Е.Н., Останкова Ю.В.
ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Вирус гепатита В (ВГВ) – гепатотропный вирус, вызывающий как острые, так и хронические инфекции. Миграционные процессы в настоящее время являются одним из ведущих факторов изменения характера циркуляции ВГВ. Полученные данные о распространенности диагностических маркеров ВГВ свидетельствуют о необходимости включения в алгоритм медицинского освидетельствования трудовых мигрантов скрининга на наличие не только ВИЧ-инфекции, но и гепатита В.

THE IMPORTANCE OF OPTIMIZATION THE HBV INFECTION DIAGNOSTIC ALGORITHM AMONG LABOR MIGRANTS ARRIVING IN THE RUSSIAN FEDERATION

Serikova E.N., Ostankova Yu.V.
St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Abstract. Hepatitis B virus (HBV) is a hepatotropic virus that causes both acute and chronic infections. Migration processes are currently one of the leading factors in changing the pattern of HBV circulation. The obtained data on the prevalence of HBV diagnostic markers indicate the need to include screening for the presence of not only HIV infection, but also hepatitis B in the algorithm of medical examination of labor migrants.

Введение. Вирус гепатита В (ВГВ) – гепатотропный вирус, вызывающий как острые, так и хронические инфекции, может приводить к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме [1]. Для определения распространенности активной инфекции ВГВ обычно используется выявление поверхностного антигена гепатита В (HBsAg). Однако одной из форм естественного течения хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) является HBsAg-негативный ХВГВ, который определяется наличием кольцевой ковалентно замкнутой ДНК в клетках печени при отсутствии HBsAg в периферической крови [2]. В настоящее время широко применяются молекулярно-биологические исследования, однако в случае HBsAg-негативной формы заболевания из-за подавленной экспрессии генов и сниженной репликативной способности вируса сывороточная ДНК ВГВ обычно присутствует только в очень низких концентрациях.

Миграционные процессы в настоящее время являются одним из ведущих факторов изменения характера циркуляции вируса гепатита В (ВГВ), являясь причиной изменения структуры и динамики заболеваемости, распространения атипичных для конкретного региона генотипов вируса. Россия входит в тройку стран-лидеров по количеству мигрантов. В отчете Института Роберта Коха (Германия, 2017) подчеркивается роль миграционных процессов в заболеваемости, в том числе такими опасными инфекционными заболеваниями как вирусные гепатиты (ВГ), СПИД, туберкулез [3]. Похожие наблюдения демонстрируют с применением регрессионного анализа и российские авторы – показатели миграции с учетом социально-экономических факторов коррелируют, в частности, с выявлением хронических вирусных гепатитов [4]. Поскольку уровень распространенности инфекционных заболеваний в странах, обеспечивающих основной поток иммигрантов, как правило, выше уровня средней распространенности среди населения РФ, иностранные граждане, прибывшие в РФ с целью заработков, представляют потенциальную угрозу распространения ВГВ. В связи с этим

целью настоящего исследования стал анализ распространенности серологических и молекулярных маркеров ВГВ, а также оценка необходимости оптимизации алгоритма медицинского освидетельствования трудовых мигрантов.

Материалы и методы. Тестирование на присутствие серологических маркеров ВГВ производили качественным методом определения HBsAg, анти-HBs IgG, анти-HBcore IgG (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест») согласно инструкциям производителя.

Экстракцию ДНК проводили с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва), согласно инструкции производителя. Детекцию ДНК ВГВ в плазме крови проводили с помощью набора для качественного определения нуклеиновых кислот в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» «АмплиСенс® HBV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва), в соответствии с рекомендациями производителя. Для выявления ВГВ в плазме крови при низкой вирусной нагрузке использовалась ранее разработанная во ФБУН «Санкт-Петербургском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» методика, позволяющая выявлять ДНК ВГВ в биологическом материале при низкой вирусной нагрузке, на основе «гнездовой» ПЦР с электрофоретической детекцией [5].

Были исследованы образцы плазмы крови 493 иностранных граждан, проходящих медицинское освидетельствование для получения разрешений на работу в Управлении по вопросам миграции СЗФО, которые были обследованы на присутствие серологических (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcore IgG) и молекулярно-биологических маркеров (ДНК ВГВ).

Результаты и обсуждение. Мужчины и женщины в обследуемой группе представлены в равных соотношениях (50,2 и 49, 8%) в возрастном диапазоне от 18 до 90 лет. Более 77% обследованных граждан принадлежали к 9 из 44 представленных стран, среди которых, Украина, Узбекистан, Казахстан, Беларусь, Молдова, Армения, Таджикистан, Азербайджан, Китай.

С использованием иммунологических методов в обследованной группе серопозитивных пациентов по всем трем диагностическим маркерам ВГВ не выявлено. Показаны следующие частоты встречаемости маркеров: HBsAg(+) – 2,4%, анти-HBs(+) – 29,2%, анти-HBcore IgG(+) – 16,4%, представленные в указанных комбинациях: HBsAg(+) и анти-HBcore IgG(+) – 2,0%, анти-HBs(+) и анти-HBcore IgG(+) – 9,5%. Внутри подгруппы женщин частота встречаемости HBsAg (1,6%) более чем в 2 раза ниже, по сравнению с подгруппой мужчин (3,3%).

Интересно, что более 75% всех HBsAg+ случаев в исследуемой группе приходится на граждан трех стран: Молдовы (12,0% внутри подгруппы), Таджикистана (11,1% внутри подгруппы), Узбекистана (6% внутри подгруппы), что согласуется с представленными в литературе данными о высокой частоте встречаемости ВГВ в указанных странах. При этом среди женщин, прибывших из Узбекистана (n=33) – 3,0%, среди мужчин (n=34) – 8,8%, что может объясняться большей информированностью женщин об инфекционных заболеваниях и мотивированностью на сохранение своего здоровья, согласно социологическим данным по иностранным работникам Санкт-Петербурга [6]. Маркер анти-HBcore IgG наиболее распространен среди лиц, прибывших из Таджикистана (50%), Киргизии (33,3%), Азербайджана (30,8%), Узбекистана (28,4%). На них приходится 43,2% всех анти-HBcore IgG-положительных образцов.

С использованием коммерческого набора, чувствительность 50 МЕ/мл, ДНК ВГВ выявили в 1,6% случаев. Методом выявления ДНК ВГВ в биологическом материале при низкой вирусной нагрузке на основе «гнездовой» ПЦР, разработанным в ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», ДНК ВГВ детектирована еще в 7,3% случаев, таким образом, с применением молекулярно-биологических методов удалось обнаружить 8,9% позитивных случаев. Из них 6,5% образцов относятся к скрытой (оккультной, HBsAg-негативной) форме. Значительным потенциалом к распространению оккультной формы заболевания обладают мигранты из

стран с высокой распространенностью ВГ не только Юга и Юго-Востока (Вьетнам, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан), но и Северо-Запада (Латвия, Литва, Белоруссия).

Заключение. Изучение миграционных процессов и связанных с ними потоков социально значимых инфекций играет ключевую роль в контроле распространения инфекционных заболеваний на территории РФ, в том числе укреплении стратегии РФ по элиминации вируса гепатита В. В перспективе выявление маркеров не только ВИЧ-, но и ВГВ-инфекции, может также способствовать контролю эпидемиологической обстановки и существенной экономии бюджетных средств за счет снижения нагрузки на систему здравоохранения, опосредованного своевременным выявлением ВГВ. В связи с широкой распространенностью HBsAg-негативной формы инфекции ВГВ, оценка распространенности вируса гепатита В требует применения современных высокочувствительных методов молекулярной диагностики. Полученные данные демонстрируют высокую распространенность маркеров вирусного гепатита В среди трудовых мигрантов, подчеркивают необходимость оптимизации алгоритма медицинского освидетельствования иностранных граждан на наличие инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих, и могут использоваться специалистами соответствующего профиля при составлении методических рекомендаций и указаний.

Литература:

1.Liang T.J. Hepatitis B: the virus and disease // Hepatology. 2009. V. 49. № S5. P. S13–S21.

2.Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Chen D.S., Colombo M. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 2008; 49: 652–657.

3.Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016 Robert Koch-Institut, Berlin, 2017 [Электронный ресурс].
URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf

4.Лифшиц М.Л., Неклюдова Н.П. Влияние международной и внутренней миграции на распространение некоторых инфекционных заболеваний и наркомании в регионах РФ // Экономика региона. 2019. Т. 15. В. 4. С. 1184–1198.

5.Останкова Ю.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Выявление вируса гепатита В в плазме крови при низкой вирусной нагрузке // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. № 10. С. 635–640.

6.Иванова Л.Ю. Информированность трудовых мигрантов из разных регионов об опасных инфекционных заболеваниях: ВИЧ, ИППП, туберкулез, гепатит (на материалах опроса иностранных работников в Санкт-Петербурге) // Социальные аспекты здоровья населения. 2015. № 4.

УДК 543.51:577.1:579

РЕЗУЛЬТАТЫ БЕЛКОВОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ШТАММОВ *BACILLUS ANTHRACIS*, ПРИНАДЛЕЖАЩИХ К ДВУМ ОСНОВНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ЛИНИЯМ А И В

Ульшина Д.В., Ковалев Д.А., Еременко Е.И., Рязанова А.Г., Семенова О.В., Бобрышева О.В., Аксенова Л.Ю., Жиров А.М., Писаренко С.В.

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. *Цель.* Оценить результаты масс-спектрометрического исследования штаммов возбудителя сибирской язвы, принадлежащих к двум основным генетическим линиям А и В. *Материалы и методы.* Анализ канонических SNP штаммов *Bacillus anthracis* проводили с применением сконструированного *in house* ПЦР-набора с детекцией в режиме реального времени и флуоресцентно-мечеными LNA зондами, прибор Rotor-Gene Q

(QIAGEN). Белковое профилирование проводили на MALDI-TOF масс-спектрометре Microflex (Bruker Daltonics). *Результаты*. Оценку внутривидового положения штаммов возбудителя сибирской язвы на основании белковых профилей проводили в сравнении с результатами canSNP-генотипирования. Было выявлено несоответствие для двух штаммов, принадлежащих к основной канонической линии B (подгенотип B.Br.002), и для трех штаммов линии A (A.Br. 001 и A.Br. 008). *Заключение.* На основании результатов сравнительного анализа полученных данных canSNP-генотипирования и белкового профилирования можно заключить, что использование метода MALDI-TOF MS при осуществлении дифференциации штаммов возбудителя сибирской язвы может быть эффективным только в комплексе с методами молекулярного типирования, характеризующихся наибольшей разрешающей способностью.

RESULTS OF PROTEIN PROFILING OF *BACILLUS ANTHRACIS* STRAINS BELONGING TO TWO MAIN CANONICAL GROUPS A AND B

Ulshina D.V., Kovalev D.A., Eremenko E.I., Ryazanova A.G., Semenova O.V., Bobrisheva O.V., Aksenova L.U., Zhirov A.M., Pisarenko S.V.
FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. *Purpose.* To assess the results of mass spectrometric studies of *Bacillus anthracis* belonging to the two main genetic lineage A and B. *Materials and methods.* Analysis of canonical SNPs was carried out using an *in-house* PCR kit with real-time detection and fluorescently labeled LNA probes, a Rotor-Gene Q device (QIAGEN). Protein profiling was performed on a Microflex MALDI-TOF mass-spectrometer (Bruker Daltonics). *Results*. Evaluation of the intraspecific location of anthrax pathogen strains based on protein profiles was carried out in comparison with the results of canSNP genotyping. A discrepancy was found for two strains belonging to the main canonical group B (subgenotype B.Br.002) and for three strains of subgenotype A (A.Br. 001 and A.Br. 008). *Conclusion*. Based on the results of a comparative analysis of the obtained data from canSNP genotyping and protein profiling, it can be concluded that the use of the MALDI-TOF MS method in differentiating strains of the anthrax pathogen is possible only in combination with molecular typing methods characterized by the highest resolution.

Введение. *Bacillus* (*B.*) *anthracis* – возбудитель сибирской язвы, относится к зоонозным инфекциям и представляет проблему общественного здравоохранения и ветеринарии в силу малой предсказуемости нередких эпизоотических проявлений, часто сопровождающихся заболеваемостью людей [1]. Внутривидовое типирование бактерий *B. anthracis* приобретает важное значение при анализе вспышек сибирской язвы, в частности, когда нужно провести сравнение генетических линий изолятов, выделенных из материала от животных или объектов внешней среды, с культурами, изолированными от заболевших людей с целью установления источника инфекции.

CanSNP-генотипирование (от англ. single nucleotide polymorphisms) позволяет определить местоположение конкретного изолята в глобальной структуре популяции *B. anthracis*, предоставленной тремя генетическими линиями (кладами) – A, B, C, и насчитывающей 12 «канонических» SNP-групп.

В то же время, наблюдается активное применение времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для индикации, идентификации и типирования микроорганизмов рода *Bacillus* [2, 3, 4].

CanSNP13-генотипирование, как правило, используется в качестве предварительного этапа анализа и позволяет достоверно установить принадлежность штамма к основным генетическим линиям и canSNP группам [5]. В свою очередь, MALDI-TOF MS успешно используется для дифференциации видов и подвидов патогенных микроорганизмов на основе уникальных профилей высоко консервативных рибосомных белков. Осуществление

дифференциации штаммов возбудителя сибирской язвы на основании результатов времяпролетной масс-спектрометрии представляется актуальным, так как позволит оценить дискриминирующий потенциал этого метода.

Цель исследования: оценить результаты масс-спектрометрического исследования штаммов возбудителя сибирской язвы, принадлежащих к двум основным каноническим группам А и В.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали вегетативные культуры 75 штаммов *B. anthracis* из коллекции патогенных микроорганизмов ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора.

Для анализа канонических SNP в соответствии со схемой [6] использовали сконструированный *in house* ПЦР-набор с детекцией в режиме реального времени и флуоресцентно-мечеными LNA зондами, прибор Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия) и соответствующее программное обеспечение. Для построения дендрограммы на основании результатов canSNP-анализа использовали программу «MEGA X» с использованием алгоритма «UPGMA».

Для MALDI-TOF MS анализа использовали 18–24 ч культуры *B. anthracis*, выращенные из отдельных колоний на пластинках BHIA при 37ºС. Вся работа с исследуемым материалом проводилась в соответствии с СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)».

Масс-спектры получали на масс-спектрометре Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в диапазоне масс 2000–20000 Да. Визуализацию и анализ данных осуществляли с применением прикладных пакетов в статистическом программном обеспечении «R» (https://cran.r-project.org/) и «Mass-Up» [http://sing.ei.uvigo.es]. Построение дендрограммы на основании масс-спектрометрических данных проводили средствами программного пакета «MALDIquant» (cluster method: «ward.D2») [7, 8].

Результаты и обсуждение. По итогам кластерного анализа на основе данных canSNP13-генотипирования была построена дендрограмма в соответствии с принадлежностью штаммов *B. anthracis* к основным генетическим линиям А (подгенотипы A.Br.001, A.Br.082, A.Br.014 и A.Br.008) и В (B.Br.002). В наиболее представительную ветвь основной генетической линии А (подгенотип A.Br.008) вошли 42 штамма. Во вторую ветвь объединились штаммы трех подгенотипов A.Br.001, A.Br.014 и A.Br.082, включая штамм I-45, выделенный на территории Республики Тыва в 1966 г., и вакцинный штамм Sterne 34F2. Каноническая группа В была представлена отдельной субгруппой из 18 штаммов.

В ходе настоящего исследования были получены и исследованы масс-спектры 75 штаммов *B. anthracis*. На дендрограмме, построенной по результатам кластерного анализа белковых профилей возбудителя в диапазоне 2–20 кДа, наблюдалось разделение всех штаммов на две основные группы. Оценку результатов внутривидовой дифференциации штаммов возбудителя сибирской язвы на основании соответствующих белковых профилей проводили в сравнении с данными canSNP13-генотипирования.

В I группу вошло 56 штаммов, принадлежащих к основной генетической линии А, подгенотипам A.Br. 008, A.Br. 001, A.Br. 082 и A.Br. 014. Исключение составили два штамма: I-373 и I-362, изолированные в Алтайском крае и Республике Бурятия соответственно, для которых была установлена принадлежность к канонической линии В (подгенотип B.Br.002).

Штаммы возбудителя сибирской язвы, принадлежащие к основной генетической линии В подгенотипу B.Br.002, по данным времяпролетной масс-спектрометрии формировали отдельную группу. В указанную группу также вошли 3 штамма, относящиеся к подгенотипам A.Br. 001 и A.Br. 008: I-360, I-19 и I-361.

Выявленное несоответствие результатов кластеризации отдельных штаммов на основании результатов canSNP-генотипирования и времяпролетной масс-спектрометрии является следствием штаммовых отличий характера экспрессии белков, что может не выявляться методами SNP типирования, но подтверждается результатами белкового профилирования.

Заключение. На основании результатов сравнительного анализа полученных данных canSNP-генотипирования и белкового профилирования можно заключить, что использование метода MALDI-TOF MS при осуществлении дифференциации штаммов возбудителя сибирской язвы может быть эффективным только в комплексе с методами молекулярного типирования, характеризующихся большей разрешающей способностью.

Литература:

1. Абакин, С.С. Эпизоотическая ситуация по отдельным зооантропонозам в Российской Федерации и Ставропольском крае / С.С. Абакин, В.А. Оробец, Д.Г. Пономаренко, И.В. Климанович, В.И. Заерко // Ветеринарный врач. 2020. №. 1.
2. Wei, J. Novel Strategy for Rapidly and Safely Distinguishing Bacillus anthracis and Bacillus cereus by Use of Peptide Mass Fingerprints Based on Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry / J.Wei, H. Zhang, H. Zhang, E. Zhang, B. Zhang, F. Zhao, D. Xiao //Journal of Clinical Microbiology. 2020. V. 59. №. 1.
3. Sato, J. Evaluation of repetitive-PCR and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for rapid strain typing of Bacillus coagulans / J. Sato, M. Nakayama, A. Tomita, T. Sonoda, M. Hasumi, T. Miyamoto // Plos one. 2017. V. 12. № 10.
4. Takahashi, N. Discrimination of psychrotolerant Bacillus cereus group based on MALDI-TOF MS analysis of ribosomal subunit proteins / N. Takahashi, S. Nagai, A. Fujita, Y. Ido, K. Kato, A. Saito, H. Tamura // Food Microbiology. 2020. V. 91.
5. Wang, D. Genotyping and population diversity of Bacillus anthracis in China based on MLVA and canSNP analysis / D. Wang, B.Wang, L. Zhu, S. Wu, Y. Lyu, E. Feng, H. Wang // Microbiological research. 2020. V. 233. P. 126414.
6. Van Ert M.N., Global genetic population structure of *Bacillus anthracis* / M.N. Van Ert, W.R. Easterday, L.Y. Huynh, R.T. Okinaka, M.E. Hugh-Jones, J. Ravel, S.R. Zanecki, T. Pearson, T.S. Simonson, J.M. U'Ren // PLoS One. 2007. V. 2 (5). P. 461.
7. URL: http://www.maluty.pl/pub/mirrors/CRAN/web/packages/MALDIquant/MALDIquant.pdf (дата обращения 01. 03. 2021 г.).
8. Gibb, S. Mass spectrometry analysis using MALDIquant. Statistical Analysis of Proteomics, Metabolomics, and Lipidomics Data Using Mass Spectrometry / S. Gibb, K. Strimmer // Springer. Cham. 2017. P. 101–124.

РАЗДЕЛ 6. ДОСТИЖЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ

УДК 579.61

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Колесникова Е.А., Гординская Н.А., Барышева Н.Н., Черневская О.М.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. В статье представлена молекулярно-генетическая характеристика двух клинических полирезистентных, включая устойчивость к карбапенемам, штаммов *Klebsiella pneumoniae*. На основании анализа результатов полногеномного секвенирования описана структура генома *K. pneumoniae*. Установлено, что все исследуемые штаммы относятся к серотипу К39 и распространенному во всем мире сиквенс-типу 395. Среди детерминант патогенности у обоих штаммов выявлены гены, кодирующие фимбрии, белки-сидерофоры иерсинеобактин и аэробактин, а также ген регулятора мукоидного фенотипа *rmpA2-like*. У штаммов выявлены гены эпидемически значимых бета-лактамаз: OXA-48 карбапенемазы и CTX-M-15 цефалоспориназы. Обнаружены также гены, кодирующие устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам, фениколу, тетрациклинам, тиметоприму и макролидам. В результате поиска *in silico* выявлены репликоны плазмид групп несовместимости IncHI1B, IncR, Col440II, Col(pHAD28), один из исследуемых штаммов клебсиелл NNKP343 содержит дополнительно репликоны IncL, ColpVC, IncQ1.

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF CLINICAL POLYRESISTANT STRAINS OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Alekseeva A.E., Brusnigina N.F., Kolesnikova E.A., Gordinskaya N.A., Barysheva N.N., Chernevskaya O.M.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The article presents the molecular-genetic characteristics of two clinical polyresistant, including resistance to carbapenems, *Klebsiella pneumoniae*. strains. Based on the analysis of the results of genome-wide sequencing, the structure of the genome is described. It was found that all the studied strains belong to the K-39 serotype and the worldwide spread 395 sequence type. Among the determinants of pathogenicity in both strains, genes encoding fimbriae, siderophore proteins yersineobactin, aerobactin, as well as the gene regulating mucoid phenotype *rmpA2-like*, were identified. The strains were found to have genes of endemic significant beta-lactamases: OXA-48 carbapenemase and CTX-M-15 cephalosporinase. Genes encoding resistance to aminoglycosides, fluoroquinolones, phenicol, tetracyclines, thymetoprim, and macrolides were also found. As a result of *in silico* search, replicons of plasmids of incompatibility groups Inch 1, Inch, Col1440II, Cool (pad 28) were identified; one of the studied strains of *Klebsiella* NNKP343 additionally contains replicons IncL, ColpVC, IncQ1.

Введение. В этиологической структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, бактерии вида *K. pneumoniae* занимают одну из лидирующих позиций. Причиной быстрого увеличения числа ИСМП, ассоциированных с *K. pneumoniae*, является способность данных бактерий быстро эволюционировать за счет приобретения детерминант

множественной лекарственной устойчивости [1]. Последние локализованы, в первую очередь, на мобильных генетических элементах, в частности, плазмидах. Плазмиды у штаммов клебсиелл являются комбинированными и принадлежат одновременно к нескольким группам несовместимости, их количество может достигать шести и более [2, 3]. В настоящее время в России имеется существенный недостаток в публикациях, посвященных детальной характеристике генетической структуры популяции полирезистентных штаммов бактерий – возбудителей ИСПМ, включая *K. pneumoniae*. Практически отсутствуют сведения о молекулярно-генетической характеристике лекарственно-устойчивых штаммов *K. pneumoniae,* циркулирующих в различных регионах России. В литературе наиболее широко представлена информация о нозокомиальных штаммах, распространенных в Москве и Санкт-Петербурге.

Целью данного исследования является анализ структуры генома полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных хирургического отделения, на основании результатов полногеномного секвенирования.

Материалы и методы. Объектом исследования служили два клинических изолята *K. pneumoniae NNKP315* и *NNKP343*, выделенных из раневой поверхности пациентов хирургического отделения и характеризующиеся множественной антибиотико-резистентностью, включая устойчивость к карбапенемам. ДНК чистых культур *K. pneumoniae* выделяли с помощью коммерческого набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ЦНИИЭ, Россия). Полногеномное секвенирование штаммов K. pneumoniae проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США). При подготовке библиотеки ДНК для секвенирования использовали набор NebNext Ultra II FS DNA sample preparation kit (New Ingland Biolabs, США), секвенирование проводили с использованием набора MiSeq reagent kit v3 (Illumina, США) на 150 циклов. Сборку чтений de novo, полученных в результате секвенирования, осуществляли с помощью сервиса Genome Assembly Service (программа SPAdes), расположенном на сервере PATRIC [4]. Аннотирование проводили с использованием NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_prok/). С помощью сервиса BLASTN осуществляли поиск гомологичных последовательностей, принадлежащих плазмидам. Типирование репликонов плазмид *in silico* проводили с использованием web-сервиса PlasmidFinder [5]. Поиск детерминант антибиотикорезистентности и патогенности осуществляли с помощью базы данных Klebsiella Sequence Typing (http://bigsdb.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html) и сервера Center for Genomic Epidemiology (https://cge.cbs.dtu.dk/services/).

Результаты и обсуждение. В результате полногеномного секвенирования и биоинформационного анализа была получена молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Klebsiella pneumoniae* (таблица 1).

Согласно результатам типирования оба исследуемых штамма принадлежат эпидемически-значимому сиквенс-типу 395, представители которого имеют глобальное распространение [1]. Штаммы характеризуются сходной структурой генома и обладают одинаковым набором детерминант патогенности, включающий гены фимбрий 1-го и 3-го типов, белка-сидерофора иерсинеобактина. Наибольшую значимость для проявления вирулентных свойств клебсиелл имеет продукция аэробактина [6], наличие генов которого выявлено у обоих штаммов. Геном исследуемых штаммов содержит большое количество детерминант антибиотикорезистентности, обеспечивающих устойчивость к широкому спектру лекарственных препаратов. Эпидемически значимым является наличие генов карбапенемазы blaOXA-48 и бета-лактамазы расширенного спектра blaCTX-M-15. Большинство детерминант устойчивости локализованы на мобильных элементах, в частности, плазмидах. Так, в структуре генома исследуемых изолятов выявлены репликоны плазмид, относящихся к группам несовместимости IncHI1B(pNDM-MAR), IncR, Col440II, Col(pHAD28). Штамм *K. pneumoniae* NNKP343 характеризовался наличием дополнительных репликонов IncL, ColpVC, IncQ1, чем объясняется больший размер его мобилома (таблица 1).

Таблица 1. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Показатели	Характеристика штаммов *Klebsiella pneumoniae*	
	NNKP315	*NNKP343*
Размер генома, п.н.	5 200 884	5 307 895
Кол-во белок кодирующих послед-ей	5 514	5 565
Количество тРНК	49	47
Количество рРНК	4	3
Размер мобилома, п.н.	347 732	393 440
Сиквенс-тип	395	395
Капсульный тип	K39	K39
Репликоны плазмид	IncHI1B(pNDM-MAR), IncR, Col440II, Col(pHAD28)	IncHI1B/FIB (pNDM-Mar)/IncL, IncR, Col440II, Col(pHAD28), ColpVC, IncQ1
Детерминанты патогенности	Фимбрии (*mrkABCDIJ*), иерсинеобактин (*fyuA,irp1, irp2, ybtAEPOSTUX*),аэробактин (*iutAiucABCD*), регулятор мукоидного фенотипа (*rmpA2-like*)	Фимбрии (*mrkABCDIJ*), иерсинеобактин (*fyuA,irp1, irp2, ybtAEPOSTUX*), аэробактин (*iutAiucABCD*), регулятор мукоидного фенотипа (*rmpA2-like*)
Детерминанты антибиотико-резистентности	Бета-лактамазы	
	blaSHV-182, blaOXA-48, blaCTX-M-15, blaOXA-1, blaTEM-1B	*blaSHV-11,blaOXA-48, blaCTX-M-15,blaOXA-1, blaTEM-1B*
	Аминогликозидазы	
	(ant(2")-Ia, ant(3")-Ia, aac(6')-Ib-cr)	aac(6')-Ib-cr, aph(3')-VIa, Δaph(6)-Id
	Устойчивость к фторхинолонам	
	oqxAB, qnrS1, aac(6')-Ib-cr)	oqxAB, qnrS1,aac(6')-Ib-cr
	Устойчивость к фосфомицину	
	fosA	fosA
	Устойчивость к фениколу	
	ΔcatB3, catA1	ΔcatB3, catA1
	Устойчивость к тетрациклину	
	tet(A)	tet(A)
	Устойчивость к триметоприму	
	dfrA1	dfrA1
	Устойчивость к макролидам	
	mdf(A)	mdf(A)

Заключение. Таким образом, полученная с использованием полногеномного секвенирования молекулярно-генетическая характеристика полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, включающая оценку по множеству параметров, существенно расширяет границы понимания популяционной структуры штаммов полирезистентных клебсиелл – возбудителей ИСМП.

Литература:

1.Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования марафон 2015–2016 // КМАХ. 2019. № 2. С. 147–159

2. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance// FEMS Microbiol. Rev. 2017. Vol. 41. № 3. P. 252–275.
3. Фурсова Н.К., Прямчук С.Д., Абаев И.В. и др. Генетическое окружение генов bla_{CTX-M}, локализованных на конъюгативных плазмидах нозокомиальных изолятов *Enterobacteriaceae*, выделенных в России в 2003–2007 гг. // Антибиотики и химиотерапия. 2010. Т. 55. № 11–12. С. 3–10.
4. Davis J.J., Wattam A.R., Aziz R.K. et al. The PATRIC Bioinformatics Resource Center: expanding data and analysis capabilities.// Nucleic Acids Res. 2020. Vol. 48. P. 606-612.
5. Carattoli A., Zankari E., Garcia-Fernandez A. et al. PlasmidFinder and pMLST: *in silico* detection and typing of plasmids // Antimicrob. Agents Chemother. 2014. V. 58. No. 7. P. 3895–3903.
6. Russo T.A., Olson R., Macdonald U. et al. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae // Infect. Immun. 2014. V. 82, No. 6. P. 2356–2367.

УДК 616.98:579.842.23

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШТАММОВ *YERSINIA PESTIS* ИЗ ОЧАГОВ СЕВЕРНОГО И СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ПРИКАСПИЯ

Балыкова А.Н., Куклева Л.М., Ерошенко Г.А.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт "Микроб"» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. Проведено комплексное исследование фенотипических и молекулярно-генетических свойств 72 штаммов *Yersinia pestis* из очагов Северного и Северо-Западного Прикаспия. Установлено, что штаммы из этих природных очагов имеют одинаковые питательные потребности по аминокислотам – метионину, цистеину и треонину. Штаммы из природных очагов Прикаспия степного типа дополнительно нуждаются в фенилаланине и некоторые – в лейцине и аргинине, а песчаного – в лейцине. Выявлено 5 SNP-генотипов, распространённых среди штаммов Северного и Северо-Западного Прикаспия. Доказано, что штаммы 2.MED4 могли также вызывать случаи чумы совместно с 2.MED1 в начале 20 века на территории очагов Северного и Северо-Западного Прикаспия. Полученные данные могут быть использованы для выяснения направлений микроэволюции средневекового биовара на территории Прикаспия и для прогнозирования возможных путей его распространения в северной подзоне пустынь Восточной Европы.

Abstract. A comprehensive study of the phenotypic and molecular-genetic properties of 72 *Yersinia pestis* strains from the Northern and Northwest Caspian-Sea plague foci was carried out. It has been established that strains from these natural foci have the same nutritional requirement for amino acids – methionine, cysteine and threonine. The strains from the Caspian-Sea natural foci of the steppe type additionally require phenylalanine and partly leucine and arginine, and sandy strains require leucine. The five common SNP-genotypes were revealed among the strains of the Northern and Northwestern Caspian-Sea regions. It was proved that strains 2.MED4 could also cause cases of plague together with 2.MED1 at the beginning of the 20th century in the territory of the foci of the Northern and Northwestern Caspian regions. The data obtained can be used to elucidate the directions of microevolution of medieval biovar on the territory of the Caspian-Sea region and to predict possible ways of its spread in the northern subzone of the deserts of Eastern Europe.

Введение. Возбудитель чумы, грамотрицательная бактерия *Yersinia pestis*, является одним из наиболее известных примеров этиологических агентов зоонозных инфекций, причинивших глобальное эпидемическое бедствие человечеству. Основной подвид *Y. pestis*, вирулентный для человека, представлен тремя биоварами: античным, средневековым и

восточным. Ранее проведенные нами исследования показали, что в большинстве природных очагов стран СНГ циркулирует средневековый биовар. Штаммы этого биовара являются вирулентными и эпидемически значимыми. Они распространены в различных ландшафтно-географических зонах, включая территории с высокоаридным климатом, где отсутствуют штаммы других биоваров и подвидов [1]. В конце 18 – начале 20 веков в Прикаспии на территории России и Казахстана происходили многочисленные вспышки чумы с высоким процентом летальности. По нашим данным, по крайней мере, с начала XX века этиологическим агентом вспышек чумы в северной части Прикаспия были штаммы филогенетической ветви *Y. pestis* − 2.MED1 [2]. Высокая вирулентность и широкая распространенность штаммов средневекового биовара в очагах России и сопредельных государств требует углубленного изучения их фенотипических и генетических особенностей. С помощью усовершенствованных биоинформационных методов анализа нуклеотидных последовательностей стало возможным получение ответа на вопросы, касающиеся популяционной генетики, филогеографии и молекулярной эпидемиологии *Y. pestis*.

Цель работы: изучить фенотипические и молекулярно-генетические характеристики штаммов *Y. pestis* из очагов Северного и Северо-Западного Прикаспия для определения закономерностей пространственно-временной циркуляции средневекового биовара на этих территориях.

Материалы и методы. Исследовано 72 штамма *Y. pestis* основного подвида, выделенных из природных очагов чумы Северного и Северо-Западного Прикаспия, выделенных в 1912–2015 гг. от носителей, переносчиков, человека. Штаммы получены из Государственной коллекции патогенных бактерий ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб». Штаммы культивировали на агаре LB или бульоне LB (pH 7,2) при температуре 28ºС или 37ºС на протяжении 24–48 часов. Анализ культурально-морфологических и биохимических свойств штаммов *Y. pestis* выполняли в соответствии со стандартными методами лабораторной диагностики чумы. Определение питательных потребностей штаммов проводили по способу, предложенному R. Brubaker [3], с некоторыми изменениями [4]. ДНК штаммов *Y. pestis* выделяли с помощью набора PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США). Полногеномное секвенирование штаммов *Y. pestis* выполняли в Ion PGM system. Для обработки данных использовали Ion Torrent Suite software package, 3.4.2 и Newbler gsAssembler 2.6. Для филогенетической реконструкции и поиска маркерных SNPs применялся ряд биоинформационных программ (snippy 4.6., jModelTest, PAUP 4.0, PhyML 3.1, MEGA X, FigTree 1.4.3.). Расчёт праймеров для ПЦР проводили с помощью программы Vector NTI 10. Секвенирование ПЦР-фрагментов проводили на генетическом анализаторе «Applied Biosystems 3500xL». Анализ полученных последовательностей проводили при помощи программы Mega X и алгоритма BLAST.

Результаты и обсуждение. По культурально-морфологическим и биохимическим свойствам все изученные штаммы принадлежали к средневековому биовару *Y. pestis*. Питательные потребности были исследованы у 72 штаммов *Y. pestis,* изолированных в очагах чумы Северного и Северо-Западного Прикаспия: Прикаспийский Северо-Западный степной (14), Волго-Уральский степной (15), Волго-Уральский песчаный (16), Зауральский степной (17), Прикаспийский песчаный (43). При культивировании штаммов на искусственных питательных средах с различным составом аминокислот выявлены некоторые общие питательные потребности в факторах роста. Независимо от особенностей ландшафтно-географического распространения штаммы средневекового биовара из Северного и Северо-Западного Прикаспия имели одинаковые питательные потребности по аминокислотам – метионину, цистеину и треонину. У штаммов из очагов степного типа присутствует дополнительная зависимость от фенилаланина, а также вариабельная потребность в лейцине и аргинине (Прикаспийский Северо-Западный степной, Волго-Уральский степной, Зауральский степной). В очагах песчаного типа некоторые штаммы дополнительно зависимы от лейцина (Волго-Уральский песчаный, Прикаспийский песчаный). Полученные результаты согласуются с имеющимися сведениями об ауксотрофности штаммов чумы средневекового биовара [4].

Так как фенотипические признаки отличаются вариабельностью, для более глубокого понимания механизмов циркуляции средневекового биовара важно выявить генотипические особенности штаммов. По результатам полногеномного и фрагментного секвенирования нами проведен молекулярно-генетический анализ 53 штаммов *Y. pestis* средневекового биовара из очагов Прикаспия и сопредельных очагов стран СНГ. В результате проведенной филогенетической реконструкции по данным анализа коровых SNP штаммы *Y. pestis* средневекового биовара разделились на 5 филогенетических ветвей: 2.MED0 (Центрально-Кавказский высокогорный очаг РФ), 2.MED1 (большинство очагов РФ и других стран СНГ, Иран. Китай), 2.MED2 и 2.MED3 (очаги Китая) и 2.MED4. Несмотря на мономорфную структуру генома штаммов средневекового биовара анализ коровых SNPs выявил 5 SNP-генотипов, характерных для очагов Северного и Северо-Западного Прикаспия. На выявленные SNP-маркеры были рассчитаны праймеры и подобраны оптимальные условия проведения ПЦР. Полученные ампликоны секвенированы для выявления наличия маркерных замен нуклеотидов.

На ветвь 2.MED4 подобраны три маркерные мишени, представляющие генотип Pricasp-1: *priA*(A→G), *apaH*(C→A), *phnL*(G→A), с помощью которых найдено 12 штаммов, относящиеся к этому генотипу. На генотип Pricasp-2 (*asnA,* A →T*; ssrA,* C →T) найдено еще 11 штаммов. Генотип Pricasp – 3 (*YPO0842,* A →T; *narP,* C→A) составили 4 штамма средневекового биовара. По мишеням, маркерным для генотипа Pricasp-4 (*flg8,* C→ T, *YPO1240,* A →G) кластера штаммов из Прикаспийского Северо-Западного степного и Прикаспийского песчаного очагов, по результатам фрагментного секвенирования найдено 35 штаммов, соотносящихся по географическим и временным параметрам. Крупный кластер, который составили штаммы из Волго-Уральского песчаного и Зауральского степного очагов, представляет генотип Pricasp-5, содержащий три маркерных SNPs, в качестве маркеров были выбраны белок-кодирующие гены (*selD,* C→ T, *YPO4015,* A→ C), с помощью которых найдены 15 штаммов по результатам фрагментного секвенирования. По результатам молекулярно-генетического исследования по 5 SNP-генотипам выявлены новые штаммы и определено распространение этих генотипов. Найдены штаммы филогенетической линии 2.MED4, выделенные на территории Северного и Северо-Западного Прикаспия не только от основных носителей- грызунов, но и от человека. Это доказывает, что штаммы 2.MED4, которые циркулировали в период 1917–1950 гг. в очагах Прикаспия, также могли вызывать случаи чумы в этот период. В дальнейшем эти данные могут быть использованы для детализации молекулярно-генетических процессов эволюции средневекового биовара *Y pestis* в очагах Северного и Северо-Западного Прикаспия в конце XVIII – начале XX веков.

Заключение. Проведена комплексная характеристика фенотипических и молекулярно-генетических свойств штаммов *Y. pestis* из очагов Северного и Северо-Западного Прикаспия. Выявлено, что штаммы из этих природных очагов проявляют одинаковые питательные потребности по аминокислотам метионину, цистеину и треонину. Штаммы из природных очагов Прикаспия степного типа дополнительно нуждаются в фенилаланине, вариабельно – в аргинине и лейцине, а песчаного – в лейцине. Выявлены 5 SNP-генотипов и определено их распространение в очагах Прикаспия. Показано, что штаммы 2.MED4 также могли вызывать случаи чумы совместно с 2.MED1 в 20 веке. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования методов молекулярно-генетической идентификации *Y. pestis* и выявления закономерностей эволюции средневекового биовара возбудителя чумы на территории Прикаспия.

Литература:

1.Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., et al. (2018) Phylogenyand Classification of Yersinia pestisThrough the Lens of Strains Fromthe Plague Foci of Commonwealthof Independent States.Front. Microbiol. 9:1106.doi: 10.3389/fmicb.2018.01106

2.Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., et al. (2021) Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral

Sea regions in the 20th–21st centuries. PLoS ONE 16(2): e0244615. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244615
3.Brubaker *R.* Interconversion of Purine Mononucleotides in *Pasteurella pestis* // Infect. Immun. 1970; 1(5):446–54.
4.Куклева Л.М., Одиноков Г.Н., Шавина Н.Ю., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Сравнительный анализ питательных потребностей штаммов *Yersinia pestis* основного и неосновных подвидов и генетические причины их ауксотрофности // Проблемы особо опасных инфекций. 2013;(2):33–36. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2013-2-33-36

УДК 616.98:579.842.23

MLVA25-ГЕНОТИПЫ ШТАММОВ *YERSINIA PESTIS* ИЗ ОЧАГОВ ПРИКАСПИЯ И ПУСТЫННЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

Балыкова А.Н., Сидорин А.С., Карапетян Л.А., Горюнова П.А., Куклева Л.М., Ерошенко Г.А.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт "Микроб"» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis* из пустынных очагов чумы Центральной Азии и очагов Прикаспия методом мультилокусного анализа числа вариабельности тандемных повторов (VNTR) – MLVA25. По результатам фрагментного и полногеномного секвенирования определены MLVA25-генотипы 35 изолятов с указанных территорий. В программе Bionumerics 7.6.3 (Applied Maths) создана база данных MLVA25-профилей для исследованных штаммов. Полученные данные могут быть полезны для дифференциации генетически однородных штаммов *Y. pestis* средневекового биовара при проведении молекулярно-эпидемиологического мониторинга очаговых территорий и для молекулярной экспертизы случаев эпидемических осложнений в очагах.

MLVA25- GENOTYPES OF *YERSINIA PESTIS* STRAINS FROM THE CASPIAN AND DESERT PLAGUE FOCI OF CENTRAL ASIA

Balykova A.N., Sidorin A.S., Karapetyan L.A., Goryunova P.A., Kukleva L.M., Eroshenko G.A.
Federal State Healthcare Institution “Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe” Saratov, Russia

Abstract. The paper presents the results of molecular typing of *Yersinia pestis* strains from the desert plague foci of Central Asia and the foci of the Caspian-Sea region by the method of multilocus variable-number tandem-repeat analysis (VNTR) – MLVA25. Based on the results of fragment and whole-genome sequencing, the MLVA25 genotypes of 35 isolates from these territories were determined. A database of MLVA25 profiles for the studied strains was created in the Bionumerics 7.6.3 (Applied Maths) program. The obtained data can be useful for the differentiation of genetically homogeneous strains of *Y. pestis* of the medieval biovar during the molecular-epidemiological monitoring of focal areas and for the molecular examination of cases of epidemic complications in foci.

Введение. Этиологическим агентом чумы является бактерия – *Yersinia pestis*. По данным молекулярно-генетического анализа возбудитель чумы является клоном *Yersinia pseudotuberculosis*, отделившимся от своего предка около 15000–20000 лет назад. Эволюционный процесс становления *Y. pestis* как отдельного вида сопровождался комплексом генетических событий: приобретением нового генетического материала в результате горизонтального переноса и последующей редукции части генов [1]. Внутривидовая таксономия возбудителя чумы представлена основным подвидом (античный,

средневековый, восточный биовары), вирулентным для человека, и неосновными подвидами с избирательной вирулентностью [2]. Несмотря на разнообразие подвидов, вид *Y. pestis* отличается генетической мономорфностью, что осложняет его молекулярное типирование.

Эффективность выбранного метода определяется его разрешающей способностью и межлабораторной воспроизводимостью, возможностью интеграции получаемых результатов в существующие базы данных. Благодаря развитию молекулярно-генетических методов, включая высокопроизводительное секвенирование, значительно возросло число методов, эффективных для проведения внутривидовой дифференциации возбудителя чумы [3, 4]. Широко применяемым, высокоразрешающим и доступным методом для определения подвидовой, биоварной и очаговой принадлежности штаммов *Y. pestis* является метод мультилокусного анализа числа вариабельных тандемных повторов (MLVA) [5]. Полногеномные нуклеотидные последовательности штаммов совместно с результатами фрагментного секвенирования для локусов, утерянных в результате сборки генома, позволяют исследователю получить более полную картину при анализе MLVA-генотипов.

На территории пустынных очагов чумы Центральной Азии и Прикаспия циркулирует средневековый биовар основного подвида. Для этих очагов характерна четко выраженная периодичность высокой активности и отсутствия эпизоотических проявлений. К существованию в условиях высокой аридизации приспособились штаммы *Y. pestis* средневекового биовара филогенетической ветви 2.MED1. Именно штаммы 2.MED1 вызывали вспышки чумы с высокой летальностью в очагах Прикаспия в первой половине XX века [6]. В настоящее время большинство пустынных очагов Центральной Азии и Прикаспия находятся в состоянии депрессии, вызванной циклическим потеплением климата. Эпизоотически активными остаются пустынные очаги Приаралья и Прибалхашья в Казахстане. До 2015 г. эпизоотическая активность регистрировалась также в Прикаспийском песчаном очаге в России. На ближайшие годы прогнозируется сохранение эпизоотической активности в Северо-Приаральском, Приаральско-Каракумском пустынных очагах Приаралья, а также в Прибалхашском, Мойынкумском, Таукумском пустынных очагах в регионе Прибалхашья. Активные экономические, культурные и туристические связи между Россией и Казахстаном создают опасность завоза чумы из этих эпизоотически активных очагов, что требует совершенствования методов лабораторной диагностики и генетического отслеживания высоковирулентных штаммов *Y. pestis* средневекового биовара.

Цель работы: определение MLVA25-генотипов штаммов *Y. pestis* из пустынных очагов чумы Центральной Азии и Прикаспия для повышения эффективности молекулярно-эпидемиологического мониторинга этих территорий.

Материалы и методы. Исследовано 35 штаммов *Y. pestis* из пустынных очагов чумы Центральной Азии (Северо-Приаральский пустынный, Прибалхашский пустынный) и очагов Прикаспия (Прикаспийский песчаный). Все штаммы получены из Государственной коллекции патогенных бактерий РосНИПЧИ «Микроб». Штаммы *Y. pestis* культивировали на LB агаре и LB бульоне (pH 7,2) при 28°C в течение 24–48 ч. ДНК штаммов выделяли с помощью набора AxyPrep производства AXYGEN Biosciences (Китай). Типирование проводили по 25 VNTR-локусам (Variable Number Tandem Repeats – вариабельное число тандемных повторов). Амплификацию VNTR-локусов с традиционно-используемыми праймерами проводили в следующих условиях: 1 цикл 95°C в течение 5 мин, затем 35 циклов – 95°C 40 сек, 57°C 45 сек, 72°C 35 сек и завершающий цикл 2 мин при 72°C [5]. Фрагментное секвенирование полученных ампликонов выполняли на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500XL (Applied Biosystems, США). Полногеномное секвенирование проводили в системе Ion PGM (Life Technologies, США). Для обработки данных секвенирования применяли пакет программ Ion Torrent Suite software 4.2. и Newbler gsAssembler 2.6. Полученные MLVA25-генотипы вносили в созданную базу данных в программе Bionumerics 7.6.3. (Applied Maths, https://www.applied-maths.com/) для последующего филогенетического анализа методом UPGMA и определения внутри- и межочаговой кластеризации.

Результаты и обсуждение. Для детального исследования штаммов *Y. pestis* средневекового биовара методом MLVA25 была сформирована выборка из 35 штаммов из природных очагов Центральной Азии и Прикаспия, выделенных от носителей, переносчиков и человека за период 1945–2015 гг. Получение данных по VNTR-локусам у исследуемых штаммов проводили двумя способам – поиском в полногеномных последовательностях секвенированных штаммов и путем ПЦР-амплификации 25 VNTR локусов со специфическими праймерами [5] и секвенированием полученных ПЦР продуктов. Анализ полученных MLVA25-генотипов выполняли в программе Bionumerics 7.6.3 (Applied Maths, https://www.applied-maths.com/), в которой была создана база данных VNTR-профилей, характерных для исследуемых территорий.

По результатам сравнительного анализа полученных последовательностей тандемных повторов у штаммов, выделенных из одного очага чумы, независимо от сроков их выделения и источников происхождения, выявлены сходные MLVA25 генотипы. Отличия наблюдались по VNTR-локусам: ms45, ms46, ms56, ms62, ms70, ms74. У штаммов из разных природных очагов обнаружены существенные различия по VNTR-локусам: ms05, ms06, ms07, ms 45, ms46, ms62, ms69, ms70, ms74.

Филогенетический анализ 51 штамма по данным MLVA25 проводили методом UPGMA. В анализ были включены также штаммы других биоваров и подвидов, взятые из базы данных NCBI GenBank, а также − штаммы из сопредельных очагов чумы для более достоверной кластеризации. Штаммы из очагов Центральной Азии образовали отдельный крупный кластер, который подразделяется на штаммы из Прибалхашского пустынного очага и из Северно-Приаральского пустынного очага. Отдельно на дендрограмме расположены штаммы из очагов Прикаспия, что свидетельствует о принадлежности этих штаммов к разным популяциям 2.MED1 средневекового биовара. Из анализа полученной дендрограммы следует, что MLVA25 является высокоразрешающим методом молекулярного типирования генетически мономорфных штаммов *Y. pestis* средневекового биовара по подвидовой и очаговой принадлежности.

Полученные MLVA25-профили исследованных штаммов чумы, циркулирующих на природно-очаговых территориях Центральной Азии и Прикаспия, могут быть полезны как в ключе фундаментальных исследований, так и для практического применения: для поиска источника инфекции и путей ее распространения при эпидемиологическом мониторинге.

Заключение. Выявлены MLVA25-генотипы штаммов *Y. pestis* из пустынных очагов чумы Центральной Азии и очагов Прикаспия. Создана база данных MLVA25-генотипов в программе Bionumerics 7.6.3. (Applied Maths). Кластерный анализ выявил, что штаммы, принадлежащие к одному MLVA25-генотипу, как правило, происходят из одного природного очага. Последующее наполнение базы данных обеспечит повышение эффективности эпидемиологического мониторинга природных очагов чумы и может быть полезно для ретроспективного анализа пространственно-временных закономерностей циркуляции *Y. pestis* средневекового биовара в Восточной Европе и Центральной Азии.

Литература:

1.Achtman M., Zurth K., Morelli G. et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96:14043–14048

2.Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V et al. Phylogeny and classification of Yersinia pestis through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States // Front. Microbiol. 2018; 9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106

3.Morelli G., Song Y., Mazzoni C. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // Nat. Genet. 2010; 42, №12: 1140–1143.

4.Cui Y., Yu C., Yan Y. et al. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis* // Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110, №2: 577–582.

5.Le Flèche P., Hauck Y., Onteniente L. et al. A tandem repeats database for bacterial genomes: application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis* // BMC Microbiol. 2001; 1:2–11. doi: 10.1186/1471-2180-1-2.

5.Eroshenko GA, Popov NV, Al'khova ZV, Kukleva LM, Balykova AN, Chervyakova NS, et al. (2021) Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th–21st centuries // PLoS ONE 16(2): e0244615. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244615

УДК 575.22:579.852.11

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ШТАММА *BACILLUS ANTHRACIS 1385*, ВЫДЕЛЕННОГО В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН В 2020 ГОДУ

Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Рязанова А.Г., Семенова О.В., Еременко Е.И., Куличенко А.Н.

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Цель. Изучение генетических особенностей генома и филогенетической *принадлежности* штамма *B. anthracis 1385, выделенного в Республики Дагестан. Материалы и методы. Секвенирование генома исследуемого штамма проводили с использованием платформы для* высокопроизводительного секвенирования Ion Torrent PGM (Life Technologies, США). *Филогенетическая принадлежность штамма B. anthracis 1385 была определена с использованием метода полногеномного SNP анализа.* Результаты и обсуждение. В геноме было обнаружено 13 генов вирулентности характерных для вида *B. anthracis*, а также 7 генов устойчивости к антибактериальным препаратам. *Заключение. В результате проведенного анализа особенностей полногеномного SNP профиля штамма B. anthracis 1385, выделенного на территории Республики Дагестан, было определено его место в глобальной популяции возбудителя сибирской язвы.*

STUDY OF GENETIC FEATURES AND PHYLOGENETIC APPLICATION OF BACILLUS ANTHRACIS 1385 STRAIN ISOLATED IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN IN 2020

Bobrysheva O.V., Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Ryazanova A.G., Semenova O.V., Eremenko E.I., Kulichenko A.N.

Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. Purpose. Study of the genetic characteristics of the genome and phylogenetic affiliation of the *B. anthracis* 1385 strain isolated in the Republic of Dagestan. Materials and methods. Sequencing of the genome of the strain under study was performed using the Ion Torrent PGM high-throughput sequencing platform (Life Technologies, USA). The phylogenetic affiliation of the *B. anthracis* 1385 strain was determined using the method of genome-wide SNP analysis. Results and discussion. In the genome, 13 genes of virulence characteristic of the *B. anthracis* species, as well as 7 genes of resistance to antibacterial drugs were found. Conclusion. As a result of the analysis of the features of the whole genome SNP profile of the *B. anthracis* 1385 strain isolated on the territory of the Republic of Dagestan, its place in the global population of the anthrax pathogen was determined.

Введение. Сибирская язва – особо опасная зоонозная инфекция, распространенная во всем мире и представляющая серьезную проблему для служб здравоохранения и ветеринарии многих стран, в том числе и России. Ежегодно в мире регистрируется от 20 000 до 100 000 случаев заболевания сибирской язвой [1]. Наиболее эндемичными регионами по заболеваемости сибирской язвой в России являются Сибирь и Северный Кавказ. Республика Дагестан, входящая в состав Северо-Кавказского федерального округа, относится к

регионам, в которых вспышки сибирской язвы часто возникали в прошлом и нередко регистрируются в настоящее время [2, 3].

Цель работы заключалась в изучении генетических особенностей генома и филогенетической принадлежности штамма *B. anthracis 1385*, выделенного 28 октября 2020 года во время вспышки сибирской язвы в селе Какамахи, Карабудахкентского района Республики Дагестан. Для реализации поставленной цели было проведено полногеномное секвенирование ДНК изолята *B. anthracis 1385* и комплексный анализ полученной геномной нуклеотидной последовательности.

Материалы и методы. Секвенирование генома исследуемого штамма проводили с использованием платформы для высокопроизводительного секвенирования Ion Torrent PGM (Life Technologies, США). Подготовку ДНК библиотек с длиной ридов 400 п.н., для полногеномного секвенирования осуществляли с помощью набора реагентов Ion XpressTM Plus Fragment Library Kit (Life Technologies, США) в соответствии с протоколом производителя. Разделение фрагментов библиотек ДНК проводили в 2% агарозном геле с помощью E-Gel SizeSelect (Invitrogen, США). Для контроля качества и определения размера готовых библиотек ДНК использовали Experion™ Automated Electrophoresis System и наборы реагентов Experion DNA 1K Reagents and Supplies и Experion DNA Chips (Bio-Rad, США). Концентрацию ДНК в готовых библиотеках определяли флуориметрическим методом с использованием набора для анализа dsDNA HS Qubit (Life Technologies, США). Эмульсионную ПЦР и обогащение микросфер проводили в соответствии с протоколом Ion PGM™ Hi-Q™ View OT2 (Life Technologies, США). Секвенирование геномов осуществляли в соответствии с инструкцией производителя с использованием чипов Ion 318 v2 и набора реагентов Ion PGM™ Hi-Q™ View Sequencing Kit (Life Technologies, США). Филогенетическая принадлежность штамма *B. anthracis 1385* была определена с использованием метода полногеномного SNP анализа.

Результаты и обсуждение. В результате сборки генома *de novo* была получена геномная последовательность ДНК длиной 5 440 135 п.н. включающая 96 контигов (фрагментов длиной >500 п.н.) со средним покрытием x76, доля GC нуклеотидов составляет 35,1%. Геном штамма *B. anthracis 1385* содержит 1 хромосому и 2 плазмиды, несущих 5 842 гена. В геноме было обнаружено 13 генов вирулентности характерных для вида *B. anthracis* (таблица), а также 7 генов устойчивости к антибактериальным препаратам, обуславливающих устойчивость микроорганизма к бета-лактамным антибиотикам, макролидам, карбапенемам, фосфомицину, ванкомицину и стрептотрицину.

Генотипирование штамма *B. anthracis 1385* на основе полногеномного SNP анализа позволило установить его филогенетическую связь с другими штаммами *B. anthracis*, изолированными в Российской Федерации. Было установлено, что изолят *B. anthracis 1385* относится к генетической группе TEA Br.008/011, и тесно связан с изолятами 1373/865, 1374/873, 1375/874 и 1376/875, вызвавшими вспышку в Новолакском районе Республики Дагестан в 2019 году. Штаммы 1385, 1373/865, 1374/873, 1375/874 и 1376/875 образуют отдельную ветвь, связанную с кладой «STI», штаммы которой были обнаружены в Грузии, Китае, на Дальнем Востоке, а также на территории Восточной и Западной Сибири.

Заключение. Данное исследование демонстрирует возможность использования *полногеномного секвенирования* в качестве основного инструмента молекулярно-генетических исследований в ходе расследования вспышек заболевания сибирской язвой. Применение анализа данных полногеномного секвенирования позволило обнаружить у исследуемого штамма 13 генов вирулентности характерных для вида *B. anthracis*, а также 7 генов устойчивости к антибактериальным препаратам. В результате проведенного анализа особенностей полногеномного SNP профиля штамма *B. anthracis 1385*, выделенного на территории Республики Дагестан, было определено его место в глобальной популяции возбудителя сибирской язвы.

Литература:
1.Shandomy AE, Raizman E, Bruni M, Palamara E, Pittiglio C, Lubroth J. Anthrax outbreaks: A Warning for Improved Prevention, Control and Heightened Awareness. P. 37. 2016. Available from: http://www.fao.org/ag/empreshtml.
2.Куличенко А.Н., Буравцева Н.П., Антюганов С.Н., Омариева Э.Я., Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Мезенцев В.М., Цыганкова О.И., Брюханова Г.Д., Гаджиева А.А., Алжанбекова И.Г., Бамматов Д.М. Сибирская язва в Дагестане // Проблемы особо опасных инфекций. 2013; (2): 22–25. DOI:10.21055/0370-1069-2013-2-22-25
3.Еременко Е.И., Писаренко С.В., Аксенова Л.Ю., Рязанова А.Г., Жиров А.М., Семенова О.В., Бобрышева О.В., Ковалев Д.А., Куличенко А.Н. Филогенетика, эволюция и филогеография *Bacillus anthracis* // Бактериология. 2018; 3 (2): 57–63. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-57-63

УДК 616:579.61

РОЛЬ АТИПИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ПАТОГЕНОВ В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Бруснигина Н.Ф., Сперанская Е.В., Махова М.А., Черневская О.М., Орлова К.А., Барышева Н.Н.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Цель работы – оценка роли атипичных бактериальных и вирусных возбудителей в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей у детей.

Объектом исследования являлись клинические образцы, взятые у 175 детей (48,9% мальчики) в возрасте от 23 дней до 17 лет (средний возраст 9,34 лет; медиана 9 лет 8 месяцев), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ НО Кстовская ЦРБ с рентгенологически подтвержденными диагнозами: внебольничная пневмония (ВП) – у 152 детей, острым бронхитом (ОБ) – у 21 ребенка и бронхиолитом у 2 детей.

Детекцию нуклеиновых кислот бактериальных и вирусных патогенов – возбудителей инфекций нижних дыхательных путей проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов реагентов «АмплиСенс®» производства ЦНИИЭ (г. Москва).

Этиологический агент был обнаружен у 70,3±3,5% пациентов. Доля детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, у которых были выявлены респираторные вирусы, составила 25,1±3,3%. Наиболее часто выявлялись риновирусы (9,7%) и респираторно-синцитиальный вирус (5,7%). Частота обнаружения бокавируса составила 3,4%, вируса парагриппа и аденовирусов – 2,9%. Коронавирусы, метапневмовирус выявлялись реже – в 2,3% и 1,7% случаев соответственно. Следует отметить высокую частоту обнаружения *Mycoplasma pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией как дошкольного (15,7%), так и школьного возрастов (61,0%). Данный факт следует учитывать при назначении эффективной этиотропной терапии, включающей использование препаратов группы макролидов. Показана широкая распространенность ассоциаций бактериально-вирусных и вирус-вирусных агентов при внебольничной пневмонии и остром бронхите у детей во всех возрастных группах.

Таким образом, метод ПЦР является высокоэффективным методом для этиологической диагностики инфекций нижних дыхательных путей у детей, незаменимым при определении вирусных и бактериальных патогенов, особенно в период эпидемического подъема заболеваемости.

THE ROLE OF ATYPICAL BACTERIAL AND VIRAL PATHOGENS IN THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

Brusnigina N.F., Speranskaya E.V., Makhova M.A., Chernevskaya O.M., Orlova K.A., Barysheva N.N.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The aim of this work is to assess the role of atypical bacterial and viral pathogens in the etiological structure of the lower respiratory tract in children.

The object of the study was clinical samples taken from 175 children (48.9% boys) aged from 23 days to 17 years (average age – 9.34 years; median – 9 years 8 months) who were on inpatient treatment at the State Budgetary Health Institution of the Nizhny Novgorod region Kstovskaya Central District Hospital with radiologically confirmed diagnoses: community-acquired pneumonia (CAP) in 152 children, acute bronchitis (AB) – in 21 children and bronchiolitis – in 2 children.

Detection of nucleic acids of bacterial and viral pathogens - causative agents of infections of the lower respiratory tract was carried out by real-time PCR using commercial kits of reagents “AmpliSens®”manufactured by the Central Research Institute of Epidemiology (Moscow).

The etiological agent was detected in 70.3±3.5% of patients. The proportion of children with lower respiratory tract diseases who were diagnosed with respiratory viruses was 25.1±3.3%. Rhinoviruses (9.7%) and recurrent syncytial virus (5.7%) were most frequently detected. The detection rate of bokavirus was 3.4%, parainfluenza virus and adenoviruses – 2.9%. Coronaviruses and metapneumovirus were detected less frequently – in 2.3% and 1.7% of cases, respectively. Rhinoviruses (9.7%) and recurrent syncytial virus (5.7%) were most frequently detected. The detection rate of bokavirus was 3.4%, parainfluenza virus and adenoviruses – 2.9%. Coronaviruses and metapneumovirus were detected less frequently – in 2.3% and 1.7% of cases, respectively.

It should be noted the high frequency of detection of *Mycoplasma pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia of both preschool (15.7%) and school age groups (61.0%). This fact is to be considered when prescribing effective etiotropic therapy, including the use of macrolide group preparations. The wide prevalence of associations of bacterial-viral and virus-viral agents in community-acquired pneumonia and acute bronchitis in children of all age groups is shown.

Thus, the PCR method is a highly effective method for the etiological diagnosis of lower respiratory tract infections in children, irreplaceable, in determining viral and bacterial pathogens, especially during the period of an epidemic rise in the incidence.

Введение. Пневмония является одним из распространенных заболеваний органов дыхания у детей и взрослых как в развивающихся, так и в развитых странах [1]. В 2018 г. среди всего населения Российской Федерации из 721 926 случая заболеваний ВП (заболеваемость 492,2 на 100 тыс. населения) на детей и подростков до 17 лет пришлось 270 453 случаев (заболеваемость 923,23 на 100 тыс. населения), из них на детей до 14 лет 246 749 случая (заболеваемость 976,6 на 100 тыс. населения) (Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 1) //URL: http://www.rospotrebnadzor.ru). Следует отметить, что заболеваемость ВП среди детей более, чем в 2 раза превышает заболеваемость населения в целом. По данным ВОЗ пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. Среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5%, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн. случаев. При этом 99% летальных случаев от пневмонии у детей до 5 лет приходится на слабо и среднеразвитые страны (ВОЗ. Информационный бюллетень №331 (ноябрь 2014 г.)//URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru).

Эффективность лечения и исход пневмонии в значительной степени определяются успешностью этиологической диагностики, значимость которой для выбора адекватной

антибактериальной терапии является бесспорной. Трудности этиологической диагностики пневмонии у детей обусловлены ее полиэтиологичностью. Возбудителями пневмонии могут быть как типичные бактериальные агенты (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. pyogenes, S. aureus и др.*), так и атипичные возбудители (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila*). Вклад каждого инфекционного агента в этиологию внебольничных пневмоний зависит от возрастной группы пациентов, а периодически наблюдаемые подъемы заболеваемости часто обусловлены атипичными труднокультивируемыми возбудителями [2, 3]. Высокая чувствительность и специфичность молекулярной диагностики инфекций нижних дыхательных путей с целью выявления ДНК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* привлекают особое внимание в связи с ограниченными возможностями серологического метода для ранней диагностики атипичных инфекций и принятия быстрых терапевтических решений.

В то же время большое значение в этиологии внебольной пневмонии, особенно у детей раннего возраста, имеют вирусы, которые могут быть единственными возбудителями или играть роль копатогена при пневмонии бактериальной этиологии. Вирусные инфекции часто предшествуют развитию бактериальных пневмоний, вызывая воспалительные и деструктивные изменения слизистой оболочки дыхательных путей, нарушая мукоцилиарный клиренс и способствуя проникновению бактериальных патогенов в легочную паренхиму [4, 5, 6].

Цель работы – оценка роли атипичных бактериальных и вирусных возбудителей в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей у детей.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись клинические образцы, взятые у 175 детей (48,9% мальчики) в возрасте от 23 дней до 17 лет (средний возраст 9,34 лет; медиана 9 лет 8 месяцев), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ НО Кстовская ЦРБ с рентгенологически подтвержденными диагнозами: внебольничная пневмония (ВП) – у 152 детей, острым бронхитом (ОБ) – у 21 ребенка и бронхиолитом у 2 детей. 77,4% детей относились к группе организованных. Пробы респираторных мазков отбирали у детей, поступивших в стационар, в среднем на 8,6±2,4 день острого респираторного заболевания.

Мазки из ротоглотки забирали у пациентов сухим стерильным зондом из полистирола с вискозным тампоном вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки в первые сутки госпитализации, что позволяло исключить внутрибольничное инфицирование. После забора материала рабочую часть зонда с тампоном помещали в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой для хранения и транспортировки респираторных мазков (ФБУН ЦНИИЭ, Россия).

Выделение нуклеиновых кислот и реакцию обратной транскрипции проводили с использованием наборов «РИБО преп» и «Реверта-L» соответственно, согласно инструкции производителя (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Нуклеиновые кислоты вирусных возбудителей ОРЗ обнаруживали методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени с применением набора реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» для обнаружения респираторно-синцитиального вируса (*hRSv)*, вирусов парагриппа *(hPiv)* с идентификацией 1–4 типов, коронавирусов (*hCov 229E, OC43, NL63, HKU*), риновируса (*hRv)*, аденовирусов B, C, E *(hAdv)*,метапневмовирусов *(hMpv)* и бокавирусов *(hBov)* (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophilla pneumoniae* определяли методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией по «конечной точке» с использованием набора реагентов «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae*-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Статистическую обработку данных проводили с помощью общепринятых алгоритмов в программах Microsoft office (Excel), пакета статистических программ Statz, Statistica 6,0, Biostat.

Результаты и обсуждение. Среди больных ВП, ОБ и бронхиолитом доминировала группа детей в возрасте от 7 до 17 лет (60,0%), пациенты в возрасте до года составили 9,1%, от 1 года до трех лет – 10,3%, от трех до семи лет – 20,3%. ВП характеризовалась среднетяжелым течением.

У 70,3±3,5% пациентов были обнаружены «атипичные» бактериальные и вирусные патогены или их сочетание (таблица 1).

Таблица 1. Частота выявления инфекционных агентов у детей с ВП и ОБ (n=175)

Возбудитель	Частота выявления	
	Абс.	M±m(%)
M. pneumoniae	75	42,9±3,7
C. pneumoniae	0	0
L. pneumophila	0	0
hRSv	10	5,7±1,8
hPiv	5	2,9±1,3
hCov (229E, OC43, NL63, HKU)	4	2,3±1,1
hRv	17	9,7±2,2
hAdv	5	2,9±1,3
hMpv	3	1,7±1,0
hBov	6	3,4±1,4
Смешанное инфицирование	13	7,4±2,0
Не выявлено возбудителей	63	36±3,6

Доля детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, у которых были выявлены респираторные вирусы, составила 25,1±3,3%. Наиболее часто выявлялись риновирусы (в 9,7±2,2% случаев) и респираторно-синцитиальный вирус (в 5,7±1,8% случаев). Бокавирус обнаруживался с частотой 3,4±1,4% случаев. Вирусы парагриппа и аденовирусы выявлялись с частотой 2,9±1,3%. Коронавирусы, метапневмовирус выявлялись реже – в 2,3% и 1,7% случаев соответственно. У шести человек (3,4%) были обнаружены одновременно два вирусных возбудителя. Частота обнаружения респираторных вирусов в виде смешанной вирус-вирусной инфекции составила 7,4%.

Примечательно, что респираторно-синцитиальный вирус и бокавирус обнаруживались у пациентов с ВП, ОБ и бронхиолитом только у детей в возрасте до 7 лет. Так, респираторно-синцитиальный вирус выявлялся у 33,3±12,2% детей возрастной группы до года; у 15,8±8,4% детей возрастной группы от 1 года до 3 лет; у 5,6±3,0% детей возрастной группы от 3 до 7 лет и не обнаруживался ни у одного ребенка старше 7 лет ($p<0,01$). Бокавирус детектировался только в возрастных группах от 1 года до 3 лет (21,1±9,4%) и от 3 до 7 лет (5,6±3,8%). Коронавирусы и аденовирусы обнаруживались только в возрастных группах от 3 до 7 и от 7 до 17 лет; метапневмовирус – во всех возрастных группах, за исключением группы детей до года. Вирусы парагриппа выявлялись в возрастной группе до года – в 13,3% случаев и в группе от 3 до 7 лет – в 8,3% случаев. Риновирусы обнаружены во всех возрастных группах, частота выявления варьировала от 6,7 до 15,8% случаев.

ДНК *M. pneumoniae* выявлена у 42,3±4,2% детей. *C. pneumoniae* и *L. pneumophila* не были выявлены ни у одного ребенка.

M. pneumoniae обнаруживалась во всех возрастных группах пациентов, но значительно чаще у детей в возрасте от 7 до 17 лет, что составило 61,0±4,8%. У детей от 3-х до 7 лет *M. pneumoniae* выявлялась достоверно реже – в 22,2±6,9% случаев ($p<0,01$), а у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет и у детей до года – еще реже (10,5±7,0% и 6,7±6,5% случаев соответственно) ($p<0,001$).

Анализ структуры инфицирования атипичными патогенами и респираторными вирусами детей с заболеваниями нижних дыхательных путей показал, что в ряде случаев (7,4%) имела место сочетанная инфекция, обусловленная наличием вирус-вирусных и вирус-бактериальных ассоциаций. Наиболее распространенные варианты смешанного инфицирования были следующие: *M. pneumoniae+риновирус (30,8%); M. pneumoniae + коронавирусы (15,4%); риновирус + бокавирус (15,4%).*

С целью определения потенциальной циркуляции нового коронавируса SARS-COV2 у детей с внебольничной пневмонией в предпандемический период нами ретроспективно были исследованы ранее полученные образцы кДНК от 152 детей с ВП, находящихся на хранении в лаборатории при – 72ºС. Для тестирования были использованы ПЦР тест-системы «Вектор ПЦР рВ 2019-nCoVRG» производства ГЦ «Вектор» (Новосибирск). РНК SARS-COV2 не обнаружена ни в одном из образцов.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что современными особенностями этиологической структуры инфекций нижних дыхательных путей у детей являются высокая частота обнаружения *Mycoplasma pneumoniae* у детей с ВП как дошкольного (15,7%), так и школьного возрастов (61,0%); широкая распространенность ассоциаций бактериально-вирусных и вирус-вирусных агентов. Частота обнаружения *Mycoplasma pneumoniae* у детей разных возрастных групп в период с 2018 по 2020 гг. (42,9%) в Нижегородском регионе превысила средние многолетние показатели более, чем в четыре раза (по данным собственных многолетних исследований частота выявления респираторного микоплазмоза у детей составляла не более 10%). Данный факт следует учитывать при назначении эффективной этиотропной терапии, включающей использование препаратов группы макролидов. Установлена важная роль респираторно- синцитиального вируса в этиологии ВП, ОБ и бронхиолита у детей в возрасте до 7 лет и бокавирусов – у детей в возрасте до 3-х лет. Метод ПЦР является высокоэффективным методом для этиологической диагностики инфекций нижних дыхательных путей у детей, незаменимым при определении вирусных и бактериальных патогенов, особенно в период эпидемического подъема заболеваемости.

Литература:

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Под ред. А. Г. Чучалина. М.; 2010.
2. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Внебольничная пневмония у взрослых. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. А. Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2017. Т. 2. С. 29–67.
3. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012; 67: 71–79.
4. Nair G.B., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. Med Clin North Am 2011; 95 (6): 1143–1161.
5. Singanayagam A., Chalmers J.D., Welte T. Epidemiology of CAP in Europe. Eur Respir Monogr 2014; 63: 1–12.
6. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. Пульмонология 2012; 3: 5–16.
7. Колобухина Л.В. Вирусные инфекции дыхательных путей. Респираторная медицина: в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР– Медиа; 2017. №1: С.449–474.

УДК 001.891:575.22:616.98:578.835.1Enterovirus-036.2(571.6)"2014/2018"

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ЭНТЕРОВИРУСА КОКСАКИ А10, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е.
ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия

Аннотация. В Дальневосточном федеральном округе ежегодно наблюдаются подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией, при этом молекулярно-генетическими методами определяются порядка 20 различных типов неполиомиелитных энтеровирусов. Одним из наиболее часто выявляемых вирусов является Коксаки А10. Для работы использованы 117 полных нуклеотидных последовательностей гена VP1 энтеровирусов Коксаки А10, циркулировавших в Дальневосточном федеральном округе в 2014–2018 гг. По результатам филогенетического анализа выявлены две генетические линии Коксаки А10 – А и В, при этом в Сахалинской области в 2017 г. отмечена их одновременная циркуляция.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE COXSACKIEVIRUS A10 STRAINS CIRCULATING IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA

Butakova L.V., Sapega E.Yu., Trotsenko O.E.
Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russia

Abstract. Annual elevation of enterovirus infection incidence is registered in the Far Eastern Federal district of Russia and molecular-genetic methods revealed approximately 20 different types of non-polio enteroviruses. One of the most frequently detected viruses is Coxsackievirus A10. The research includes evaluation of 117 VP1 complete gene sequences of the Coxsackievirus A10 isolated in the Far Eastern Federal District during 2014–2018. Phylogenetic analysis revealed two Coxsackievirus A10 lineages – A and B, should be noted that in the Sakhalin Region in 2017 simultaneous circulation of two lineages was detected.

Введение. Дальневосточный федеральный округ (ДФО) является неблагополучной территорией по заболеваемости энтеровирусной инфекцией, регистрируемые показатели которой в сезонный период ежегодно значительно превышают общероссийские.

Энтеровирусы (ЭВ) входят в состав крупного семейства *Picornaviridae* и представляют собой мелкие безоболочечные вирусы с геномом в виде одноцепочечной положительно заряженной РНК. Энтеровирусы, вызывающие заболевания у человека, образуют 4 вида: A, B, C и D [1].

Энтеровирус Коксаки А10 является одним из наиболее часто выявляемых типов ЭВ и впервые был выделен Г. Далдорфом с сотр. в США в 1950 г. от больных серозным менингитом [2]. Кроме того, Коксаки А10 идентифицируют у пациентов с герпангиной, респираторной формой ЭВИ, экзантемой полости рта и конечностей (HFMD – hand, foot and mouth disease), плевродинией [3]. В последнее десятилетие энтеровирус Коксаки А10, наряду с энтеровирусом Коксаки А6, стал чаще выявляться при вспышках HFMD, которые ранее в основном вызывали энтеровирусы А71 и Коксаки А16 [4].

Цель: дать молекулярно-эпидемиологическую характеристику штаммам энтеровируса Коксаки А10, выявленным в циркуляции на территории ДФО в 2014–2018 гг.

Материалы и методы. Биологический материал от лиц с подозрением на ЭВИ, поступавший в Дальневосточный региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций из субъектов ДФО в 2014–2018 гг., был исследован молекулярно-генетическими методами. Для филогенетического анализа дальневосточных штаммов энтеровируса Коксаки А10 использовали полные нуклеотидные последовательности гена VP1 (894 н.о.). Референсные последовательности взяты из базы данных GenBank. Реконструкцию эволюционных взаимоотношений со статистической обработкой данных осуществляли с использованием байесовского алгоритма с методами Монте-Карло по схеме цепи Маркова, представленного в программном обеспечении BEAST v1.8.4. Для аннотирования применяли TreeAnnotator v1.8.4, последующую визуализацию дерева с максимальным доверием к кладам проводили в FigTree 1.4.3.

Результаты и обсуждение. Всего за период с 2014 по 2018 гг. в ДФО методом секвенирования было выявлено 120 штаммов энтеровируса Коксаки А10, для 117 из которых удалось получить полные нуклеотидные последовательности участка генома VP1 длиной 894 нуклеотидных основания (н.о.). Циркуляция Коксаки А10 зафиксирована во всех субъектах ДФО, за исключением Чукотского автономного округа, где из неполиомиелитных энтеровирусов молекулярно-генетическими методами был обнаружен лишь Коксаки А6.

Филогенетический анализ полученных нами полных нуклеотидных последовательностей участка генома VP1 энтеровируса Коксаки А10 показал, что с 2014 по 2018 гг. на территории ДФО циркулировали две разные генетические линии этого вируса.

Так как в настоящее время устоявшаяся система генотипов для энтеровируса Коксаки А10 отсутствует, для удобства представления полученных данных мы условно обозначили их как линии А и В. Различие между штаммами, относящимися к разным линиям, составило 18–21% по нуклеотидной последовательности. Причем дивергенция линий А и В произошла более полувека назад, около 1950 г. (95% доверительный интервал (ДИ) равен 1934–1966).

В состав генетической линии А вошли штаммы Коксаки А10, выявленные в Республике Саха (Якутия), Еврейской автономной и Сахалинской областях, Хабаровском и Приморском краях. На филогенетическом дереве штаммы линии А разделились на два кластера (условно А1 и А2) с отличием нуклеотидных последовательностей 7,0–8,0%. Расхождение между ними возникло приблизительно в 2003 г. (95% ДИ = 1999–2006). В состав кластера А1 вошли вирусы, изолированные в ЕАО и Республике Саха (Якутия) в 2014 г. и в Хабаровском крае в 2016 г. На дендрограмме с ними сгруппировались штаммы Коксаки А10, выделенные во Франции в 2010 г., что позволяет предполагать их «европейское» происхождение. Кластер А2 представлен вирусами, идентифицированными в Республике Саха (Якутия) в 2016 г., Сахалинской области в 2017 г. и Приморском крае в 2018 г. Кроме того, штамм Коксаки А10, относящийся к данному кластеру, был выявлен в субъекте Сибирского федерального округа РФ (Красноярском крае) в 2017 г. при расследовании завозного случая ЭВИ из Турции.

Генетическая линия В отличается более широким разнообразием относящихся к ней дальневосточных штаммов Коксаки А10 и также представлена двумя кластерами – условно В1 и В2. Расхождение между кластерами линии В произошло около 2002 г. (95% ДИ = 1999–2005), а различие между нуклеотидными последовательностями составило также 7,0–8,0%. В кластер В1 вошли большинство выделенных нами штаммов Коксаки А10. Это вирусы, циркулировавшие в 2015 г. в Хабаровском крае, в 2016 г. – в Приморском крае, в 2017 г. – в Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной, Сахалинской и Магаданской областях, в Республике Саха (Якутия). С ними сгруппировались Коксаки А10, изолированные в Китае в 2010–2018 гг., США в 2016 г., Австралии в 2016–2017 гг., а также другие российские штаммы 2013, 2016 и 2017 гг. Вероятнее всего, дальневосточные Коксаки А10 из кластера В1 были завезены на территорию округа из Китайской Народной Республики. В состав кластера В2 вошли штаммы Коксаки А10, изолированные в Республике Саха (Якутия) и Амурской области в 2016 г., которые сгруппировались с вирусами, выделенными во Вьетнаме в 2014 г. и Китае в 2017 г., соответственно. Дальневосточные вирусы Коксаки А10 из кластера В2 имеют общего предшественника с французскими вирусами 2010 г., который существовал приблизительно в 2004 г. (95% ДИ = 2001–2007).

Заключение. Таким образом, Коксаки А10 является одним из наиболее актуальных для ДФО типом неполиомиелитных энтеровирусов, учитывая его непрерывную циркуляцию в округе с 2014 по 2018 гг. Проведённый филогенетический анализ позволил выявить генетическое разнообразие этого энтеровируса в ДФО, а также одновременное присутствие вирусов из разных линий (А2 и В1) в одном субъекте – в Сахалинской области в 2017 г. Вероятнее всего, полученные дальневосточные штаммы Коксаки А10, имели как европейское, так и азиатское происхождение.

Литература:

1. Pallansch MA, Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE et al. Fields virology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 839–893.
2. http://www.picornaviridae.com/enterovirus/prototypes/ev-a_prototypes.htm
3. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases // Infect Genet Evol. 2013 Mar; 14: 282–93.
4. Lu QB, Zhang XA, Wo Y et al. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009–2011. PLoS One. 2012; 7 (12): e52073.

УДК 575.113.2

ЧАСТОТЫ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ MERTK (rs4374383) И IL-1B (rs1143634 И rs1143627) У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Власенко[1] Н.В., Чурилова[1] Н.С., Панасюк[1] Я.В., Дубоделов[1] Д.В., Клушкина[1] В.В., Корабельникова[1] М.И., Кудрявцева[1] Е.Н., Есьман[1] А.С., Солопова[2] Г.Г., Миронов[1] К.О., Кузин[1] С.Н.

[1]*ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия.*

[2]*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Аннотация. Вероятность возникновения заболевания вирусной или бактериальной этиологии, степень выраженности инфекционного процесса при воздействии патогена на организм человека являются индивидуальными характеристиками. Одним из ведущих факторов, определяющих восприимчивость человека к патогену, вероятность развития различных вариантов течения болезни и ее исходов, является вариабельность генома человека, в том числе и при вирусных гепатитах. Определение генетических маркеров человека, а именно, однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), весьма важная и актуальная тематика, которой посвящены работы многих исследовательских групп в мире. Информация о связи SNP с особенностями патологического процесса позволяет как персонифицировать лечебный процесс, так и в обобщенном виде существенно повысить качество информационно-аналитической базы системы эпидемиологического надзора, что важно при компьютерном моделировании эпидемического процесса с разработкой краткосрочных и среднесрочных сценариев его эволюции. Важным направлением поиска SNP, определяющих формы течения инфекционного процесса при вирусных гепатитах, являются сигнальные пути передачи, обусловливающие реализацию иммунного ответа.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, single nucleotide polymorphism (SNP), IL-1, MERTK, вирусные гепатиты В и С.

FREQUENCIES OF POLYMORPHISMS IN THE GENES MERTK (RS4374383) AND IL-1B (RS1143634 AND RS1143627) IN PATIENTS WITH HEPATITIS B AND C

Vlasenko[1] N.V., Churilova[1] N.S., Panasyuk[1] Ya.V., Dubodelov[1] D.V., Klushkina[1] V.V., Korabel`nikova[1] M.I., Kudryavceva[1] E.N., Es`man[1] A.S., Solopova[2] G.G., Mironov[1] K.O., Kuzin[1] S.N.

[1]*Central Research Institute of Epidemiology Rospotrebnadzor, Moscow, Russia*

[2]*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, Russia*

Abstract. The likelihood of a disease of viral or bacterial etiology, the severity of the infectious process when a pathogen is exposed to the human body are individual characteristics. One of the leading factors that determine a person's susceptibility to a pathogen, the likelihood of developing various variants of the course of the disease and its outcomes, is the variability of the human genome, including in viral hepatitis. Determination of human genetic markers, namely, single nucleotide polymorphisms (SNPs), is a very important and relevant topic, which is devoted to the work of many research groups in the world. Information about the relationship between SNP and the features of the pathological process allows both personalizing the treatment process and, in a generalized form, significantly improving the quality of the information and analytical base of the epidemiological surveillance system, which is important in computer modeling of the epidemic process with the development of short-term and medium-term scenarios of its evolution. An important direction in the search for SNPs that determine the forms of the course of the infectious process in viral hepatitis are signal transmission pathways that determine the implementation of the immune response.

Key words: simple nucleotide polymorphism, IL-1, MERTK, viral hepatitis B and C.

Цель исследования. Определение частот аллелей SNP rs4374383 (A>G) гена MERTK (ID: 10461), а также rs1143634 (G>A) и rs1143627 (G>A) гена IL-1B (ID: 3553) в группах доноров крови и пациентов с хроническими гепатитами В и С

Материалы и методы. Работа выполнена в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Методики для определения генетических полиморфизмов в генах MERTK (rs4374383) и IL-1B (rs1143634 и rs1143627) были разработаны и апробированы в научной группе разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии. Исследования проведены на базе лаборатории вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии. Материалом для исследования служили образцы периферической крови пациентов. Исследуемые группы: доноры крови, пациенты с хроническими гепатитами В и С (ХГВ и ХГС). SNP rs4374383 (A>G) гена MERTK (ID: 10461) определяли у доноров крови (N=101), пациентов ХГВ (N=36) и ХГС (N=82). SNP rs1143634 (G>A) определяли у доноров крови (N=110), пациентов ХГВ (N=26) и ХГС (N=80); rs1143627 (G>A) гена IL-1B (ID: 3553) определяли у доноров крови (N=108) и пациентов с ХГВ (N=26) и с ХГС (N=53).

Таблица 1. Сравнение частот аллелей и генотипов в исследовании с международной базой данных «Ensembl», «Hap Map», «AFD Eur Panel»

Доноры крови (контроль)	ХГВ	ХГС	Ensembl	Наименование базы данных
rs1143634				Hap Map
A=0,255(n=56) G=0,745(n=164)	A=0,25(n=13) G=0,75(n=39)	A=0,305(n=33) G=0,694(n=75)	A=0.343 (n=68) G=0.657 (n=130)	N(СУММ)=226 A=0.207 G= 0.792
AA= 0,036 (n=4) AG= 0,436 (n=48) GG= 0,527 (n=58)	AA 0,077 (n=2) AG 0,346 (n=9) GG 0,576 (n=15)	AA 0,111 (n=6) AG 0,388 (n=21) GG 0,5 (n=27)	AA: 0.051 (n=5) AG: 0.364 (n=36) GG: 0.586 (n=58)	N(СУММ)=226 AA= 0.053 AG= 0.309 GG =0.637
rs1143627				Hap Map
A=0,667(n=144) G=0,333(n=72)	A=0,692(n=36) G=0,308(n=16)	A=0,641(n=68) G=0,358(n=38)	A=0.646 (n=128) G= 0.354 (n=70)	N(сумм)=120 A= 0.633 G= 0.366
AA= 0,49 (n=53) AG 0,345 (n=38) GG 0,157 (n=17)	AA= 0,5 (n=13) AG 0,384 (n=10) GG 0,115 (n=3)	AA= 0,433(n=23) AG= 0,415(n=22) GG= 0,150(n=8)	AA= 0.414(n=41) AG= 0.465(n=46) GG= 0.121(n=12)	N(сумм)=120 AA= 0.4 AG= 0.466 GG =0.133
rs4374383				AFD Eur Panel
A=0,509(n=103) G=0, 491(n=99)	A=0. 389 (n=28) G=0. 611 (n=44)	A= 0. 463 (n=76) G= 0. 573 (n=88)	A=0.343 (n=68) G=0.657 (n=130)	N(сумм)=48 A= 0.437 G= 0.562
AA 0,267 (n=27) AG 0,485 (n=49) GG 0,247 (n=25)	AA 0,166 (n=6) AG 0,444 (n=16) GG 0,388 (n=14)	AA 0,219 (n=18) AG 0,488 (n=40) GG 0,293 (n=24)	AA= 0.121 (n=12) AG= 0.444 (n=44) GG= 0.434 (n=43)	N(сумм)=48 AA=0.208 AG= 0.458 GG= 0.333

Геномную ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью реагентов «Гемолитик» и «РИБО-преп» (производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Генотипирование полиморфизмов осуществляли ПЦР-Real-time методом при помощи прибора Rotor-gene 6000. Первичная оценка ассоциации вирусных гепатитов с изучаемыми SNP не требовала уточняющей дифференцировки пациентов с ВГВ и ВГС по стадиям развития

заболевания и наличию, либо отсутствию спонтанного сероклиренса. Достоверность различий в группах пациентов устанавливали по критерию χ^2 при помощи пакета программного обеспечения MS Excel и R Studio, version 1.3.1093. В учреждениях здравоохранения, где выполнялся забор периферической крови, направленной на настоящее исследование, были соблюдены все требуемые этические нормы, а также получено письменное согласие пациентов.

Результаты. По результатам проведенного исследования, не было выявлено статистически значимых различий распределения частот генотипов при ВГВ и ВГС по сравнению с контрольной группой ($p<0.05$). Распределение частот генотипов для изученных SNP соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Сопоставление частот аллелей в настоящем исследовании с частотами, представленными для популяции европеоидов в базах данных «Ensembl» «Hap Map» и «AFD Eur Panel», не выявило статистически значимых различий для rs4374383, rs1143634 и rs1143627 (таблица 1).

Заключение. Важным итогом данного исследования является установление SNP-пропорций для rs4374383 (A>G) гена MERTK (ID: 10461), а также rs1143634 (G>A) и rs1143627 (G>A) гена IL-1B (ID: 3553) на репрезентативной группе здорового населения Московского региона. Эти данные могут быть использованы для дальнейших исследований по установлению ассоциации аллелей полиморфизмов в качестве факторов риска при различных патологиях.

УДК 579.61

АНТИГЕННАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Гапонова И.И.[1], Миронов К.О.[1], Корчагин В.И.[1], Михайлова Ю.В.[1], Шеленков А.А.[1], Каптелова В.В.[1], Чагарян А.Н.[2], Иванчик Н.В.[2], Козлов Р.С.[2], Акимкин В.Г.[1]

[1]*ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия*

[2]*НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия*

Аннотация. Проведена антигенная и генетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными (68) и неинвазивными (90) инфекциями. Результаты типирования штаммов внесены в базу данных PubMLST. Использованные подходы позволили определить серотиповую принадлежность у всех штаммов, включенных в исследование. Генетическая характеристика изученной выборки демонстрирует отсутствие выраженной клональной структуры у возбудителей пневмококковых инфекций, циркулирующих на территории России.

ANTIGENIC AND GENETIC CHARACTERISTICS OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE STRAINS USING NEXT GENERATION SEQUENCING

Gaponova I.I.[1], Mironov K.O.[1], Korchagin V.I.[1], Mikhailova Y.V.[1], Shelenkov A.A.[1], Kaptelova V.V.[1], Chagaryan A.N.[2], Ivanchik N.V.[2], Kozlov R.S.[2], Akimkin V.G.[1]

[1]*Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia*

[2]*Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia*

Abstract. Antigenic and genetic characterization of Streptococcus pneumoniae strains isolated from patients with invasive (68) and non-invasive (90) infections was carried out by next generation sequencing. The results of typing were published into the PubMLST database. The NGS based approaches allow to determines the all strain’s serotypes. The genetic characteristics demonstrates the absence of clonal population of pneumococcal strains circulating in Russia.

Введение. Антигенная и генетическая характеристика могут быть определены с использованием молекулярно-биологических методов, таких как ПЦР и секвенирование. Применение полногеномного секвенирования является удобным методом анализа возбудителей инфекционных болезней. ПЦР позволяет быстро определить серотипы, но к его недостаткам следует отнести ограниченный охват существующих серотипов возбудителей пневмококковых инфекций – бактерий вида *Streptococcus pneumoniae*, вынужденных постоянно адаптироваться течение эпидемического процесса под давлением популяционного иммунитета, обусловленного, в том числе применением поливалентных вакцин.

Ранее нами были охарактеризованы 46 штаммов [1], полученных от больных инвазивными заболеваниями, в данном исследовании работа была дополнена и расширена за счет характеристики возбудителей неинвазивных пневмококковых инфекций.

Материалы и методы. Проведено исследование 68 инвазивных (выделены из крови или спинномозговой жидкости) и 90 неинвазивных (выделены из мокроты больных внебольничными пневмониями пневмококковой этиологии) штаммов *S. pneumoniae*. Все штаммы были получены при проведении многоцентровых исследований «ПеГАС» [2] в течение 2015–2020 годов, большинство штаммов, охарактеризованных в данном исследовании и ранее [1], были выделены в 2019 (58) и 2020 (47) годах.

Условия транспортировки и хранения, микробиологические методы, методы видовой идентификации, методика выделения ДНК, процедура полногеномного секвенирования и сборки генома описаны ранее [1]. Все штаммы были дополнительно исследованы с использованием методики ПЦР для определения 20 серотипов. Для определения серотипов на основе данных полногеномного секвенирования использовались программы «SeroBA» [3] и «PneumoCaT» [4]. Генетическая характеристика приводилась с использованием Интернет-ресурса https://pubmlst.org/.

Результаты и обсуждение. Всего у инвазивных и неинвазивных штаммов было найдено 28 и 33 вариантов серотипов соответственно (неповторяющихся – 42). С помощью ПЦР методики серотип был определен у 56 (82%) инвазивных и 61 (67%) неинвазивных штаммов соответственно. Использование программ «SeroBA» [3] и «PneumoCaT» [4] позволило определить серотип у всех штаммов, включенных в исследование. При этом в 8 случаях неоднозначно определены серотипы, входящие в сергруппы 6 и 15, и наблюдался один дискордантный результат. Наиболее часто (более чем у 5%) у инвазивных штаммов были найдены серотипы 3 (18%), 19F (9%) и 23F (7%) у неинвазивных – 3 (11%), 19F (10%), 15C и 11A (по 8%), и 23F (7%). Среди изученных штаммов найден 81 сиквенс-тип, из которых наиболее распространенными были ST-180 (6%), ST-505 (5%), ST-1025, ST-1262 и ST-6202 (по 4%), ST-81 и ST-239 (по 3%).

Не выявлено преобладающих клональных комплексов, что подтверждает полученные ранее выводы об отсутствии выраженной клональной структуры штаммов, ассоциированных с пневмококковыми инфекциями на территории России [1]. Полногеномные последовательности в совокупности с эпидемиологической информацией о штаммах (источник, дата и место выделения) опубликованы в базе данных PubMLST: идентификационные номера с 142542.

Заключение. Полногеномное секвенирование позволяет получить исчерпывающую информацию об антигенных и генетических свойствах возбудителей пневмококковой инфекции, и является полезным инструментом характеристики штаммов, вовлеченных в эпидемический процесс, с целью получения информации об антигенном составе циркулирующих возбудителей, что может быть использовано при планировании иммунопрофилактических мероприятий.

Литература:

1.Миронов К.О., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Янушевич Ю.Г., Шеленков А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Акимкин В.Г. Характеристика штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования // Журнал

микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.2020. – Т. 97. – № 2. – С. 113–118. DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118.
2.Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сивая О.В., Муравьев А.А., Стребкова В.В. и др. // Антимикробная резистентность клинических изолятов Streptococcus pneumoniae в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «PEHASus 20142017». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 230–237. DOI: 10.36488/cmac.2019.3.230-237.
3.Epping L., van Tonder A.J., Gladstone R.A., The Global Pneumococcal Sequencing Consortium, Bentley S.D., Page A.J., Keane J.A. SeroBA: rapid high-throughput serotyping of Streptococcus pneumoniae from whole genome sequence data. Microbial Genomics.2018. – V. 4 (7): e000186. DOI: https://doi.org/10.1099/mgen.0.000186.
4.Kapatai G., Sheppard C.L., Al-Shahib A., Litt D.J., Underwood A.P., Harrison T.G., Fry N.K. Whole genome sequencing of Streptococcus pneumoniae: development, evaluation and verification of targets for serogroup and serotype prediction using an automated pipeline. PeerJ.2016. – V. 4: e2477. DOI: https://doi.org/10.7717/peerj.2477.

УДК 576.18.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ИЗОЛЯТОВ *SALMONELLA ENTERICA* ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО СЫРЬЯ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2018–2020 гг.

Егорова А.Е., Шеленков А.А., Чернышков А.В., Куликова Н.Г., Михайлова Ю.В.
ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам имеет глобальное значение, в связи с чем необходим ее постоянный мониторинг и анализ детерминант резистентности. В данном исследовании были проанализированы 310 изолятов *Salmonella enterica*, выделенных из продуктов питания на территории РФ в 2018–2020 гг. С помощью фенотипического анализа было обнаружено 86% мультирезистентных изолятов. Для образцов с множественной резистентностью было проведено высокопроизводительное секвенирование для детальной характеристики исследуемых геномов, а именно, определение сиквенс типов, выявление генетических детерминант резистентности, факторов вирулентности, плазмидных последовательностей, а также филогенетический анализ.

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF ANTIBIOTIC-RESISTANT *SALMONELLA ENTERICA* FROM FOOD RAW MATERIALS AND FOOD PRODUCTS IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2018–2020

Egorova A.E., Shelenkov A.A., Chernyshkov A.V., Kulikova N.G., Mikhailova Yu.V.
Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

Abstract. The resistance of microorganisms to antimicrobial drugs is of global importance, and therefore its constant monitoring and analysis of the determinants of resistance is necessary. In this study, 310 *Salmonella enterica* isolates from food products in the Russian Federation in 2018–2020 were analyzed. Using phenotypic analysis, 86% of multi-resistant isolates were detected. For samples with multiple resistance, high-performance sequencing was performed for detailed characterization of the genomes under study, namely, the determination of sequence types, the identification of genetic resistance determinants, virulence factors, plasmid sequences, as well as phylogenetic analysis.

Введение. *Salmonella species* представляют собой глобально распространенную группу грамотрицательных бактерий, ассоциированных с пищевым гастроэнтеритом у людей [2]. В настоящее время было идентифицировано более 2500 сероваров, однако большинство человеческих инфекций вызывается их ограниченным числом. *Salmonella enterica* остается одним из наиболее важных глобальных патогенов пищевого происхождения. Патогенез зависит от множественных генов вирулентности и устойчивости к противомикробным препаратам [5]. Изменения в распространенности конкретных сероваров могут быть результатом передвижения людей, животных и пищевых продуктов между разными регионами земного шара. Корректное серотипирование необходимо для выявления таких изменений и, следовательно, для эффективного выявления инфекционных вспышек и принятия ответных мер. Кроме того, существует потребность в мониторинге роста и встречаемости сероваров *S. enterica*, так как они могут играть важную роль в распространении устойчивости к противомикробным препаратам.

Цель работы: молекулярно-генетический анализ мультирезистентных изолятов *Salmonella*, выделенных из продуктов питания на территории РФ, с помощью полногеномного секвенирования.

Материалы и методы. В настоящем исследовании было проанализировано 310 изолятов *S. enterica*, которые были выделены из пищевых продуктов и собраны в период с 2018 по 2020 год на территории РФ в рамках контрольных функций центрального и региональных референс-центров. Определение бактерий и исследование чувствительности осуществлялись с помощью MALDI-TOF MS (Bruker, США) и диско-диффузионного метода (Bio-Rad, США), соответственно. Геномную ДНК выделяли с использованием набора реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (Амплисенс, РФ) в соответствии с инструкциями производителя. Количество ДНК измерялось с помощью Qubit 4.0 (Invitrogen, США). NGS проводили на приборе Illumina HiSeq1500 (Illumina, США). Библиотеки для запуска были сконструированы с использованием набора Nextera DNA Flex (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты и обсуждение. Фенотипический анализ показал, что 86% всех исследованных изолятов были устойчивы к более чем трем группам антибиотиков. Из них 31% резистентен к группе пенициллинов, 21,8% к группе цефалоспоринов, 14% к тетрациклину, 26,8% к триметоприму, 46% к тигециклину. Наиболее часто резистентность отмечалась к ципрофлоксацину, хлорамфениколу и нитрофурантоину – 75%, 61% и 60%, соответственно.

Согласно данным полногеномного секвенирования все изоляты вне зависимости от географического происхождения разделились на 24 сиквенс-типа (ST), из которых ST32 установлен как превалирующий (201 образец / 64,8%), что чаще всего наблюдается в других европейских странах [1]. Другие многочисленные сиквенс-типы представлены ST11 (23 образца / 7.4%) и ST82 (15 образцов / 4.8%). Один образец принадлежал к новому сиквенс-типу.

Основной спектр генетических детерминант антибиотикорезистентности включал гены бета-лактамаз – преимущественно *blaTEM-1b*, гены различных аминогликозид-модифицирующих ферментов, включая *aac(3)-IId, aadA1, aadA2* и присутствующий у всех штаммов *aac(6')-Iaa*, а также гены резистентности к триметоприму (*dfrA25, dfrA14* и др.), тетрациклинам (*tetA, tetB* и др.), сульфониламидам (*sul1, sul2*) и хлорамфениколу *(floR*). Более чем для половины изучаемых изолятов удалось также выявить наличие плазмидных последовательностей, часть изолятов характеризовалась наличием нескольких типов плазмид одновременно. Все проанализированные гены вирулентности (129) для 310 изолятов были консервативными, среди них определены опероны гена фимбриальной адгезии *bcf, fim, csg,* ген *spiC/ssaB*, который участвует в экспрессии супрессора передачи сигналов цитокинов хозяина, гены *sipABC, sopA, sopB* и *spaOPQRS*, системы секреции 2 типа, а так же гены *pipB, B2* и *inv*, ответственные за успешную инвазию хозяина [3, 4].

Филогенетический анализ продемонстрировал гетерогенность изучаемой популяции *S. enterica*, а также выявил наличие групп высокого подобия, состоящих из изолятов, выделенных из одного географического региона.

Заключение. Сочетание данных фенотипического анализа и полногеномного секвенирования представляет собой качественный системный подход для мониторинга антибиотикорезистентных патогенов.

Следует отметить, что наличие того или иного гена резистентности не свидетельствует о его обязательной экспрессии в количестве, достаточном для фенотипического проявления, однако эта информация важна для эпидемиологических исследований и составления общих данных по генам резистентности, циркулирующих в популяции, поскольку эти гены могут подвергаться горизонтальному переносу и обеспечить в конечном итоге появление резистентного фенотипа.

Литература:

1.Alba P., Leekitcharoenphon P., Carfora V., Amoruso R., Cordaro G., Di Matteo P., Ianzano A., Iurescia M., Diaconu E. L., Study Group E. N., Pedersen S. K., Guerra B., Hendriksen R. S., Franco A., Battisti A. Molecular epidemiology of Salmonella Infantis in Europe: insights into the success of the bacterial host and its parasitic pESIlike megaplasmid // Microbial genomics. – 2020. – № 5. doi.org/10.1099/mgen.0.000365

2.Coburn B., Grassl G. A., Finlay B. B. Salmonella, the host and disease: a brief review / Coburn B., Grassl G. A., Finlay B. B. / Immunology and cell biology. – 2007. – №. 2. – P. 112–118.

3.Hassena A. B., Haendiges J., Zormati S., Guermazi S., Gdoura R., Gonzalez-Escalona N., Siala M. Virulence and resistance genes profiles and clonal relationships of non-typhoidal food-borne Salmonella strains isolated in Tunisia by whole genome sequencing // International Journal of Food Microbiology. – 2021. – P. 108941.

4.Mthembu T.P., Zishiri O.T., El Zowalaty M.E. Detection and molecular identification of Salmonella virulence genes in livestock production systems in South Africa // Pathogens. 2019. № 3. P. 124.

5.Ngoi S. T., Teh, C. S. J., Chai, L. C., Thong, K. L. Overview of molecular typing tools for the characterization of Salmonella enterica in Malaysia // Biomedical and Environmental Sciences. 2015. № 10. P. 751–764.

УДК 579.25:616.98:579.834.114(470.63)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТИПИРОВАНИЕ ИЗОЛЯТОВ ДНК БОРРЕЛИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ТЕРРИТОРИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ ПО УЧАСТКУ ГЕНА OspC

Зайцева О.А., Волынкина А.С., Васильева О.В., Алехина Ю.А., Куличенко А.Н.
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Иксодовый клещевой боррелиоз – природно-очаговая инфекция, передающаяся клещами рода *Ixodes*. Проведено молекулярно-генетическое типирование изолятов ДНК *Borrelia burgdorferi sensu lato* по гену OspC. Выявлено, что в Ставропольском крае циркулируют боррелии, относящиеся к инвазивным группам.

MOLECULAR TYPING OF BORRELIA DNA ISOLATES, DETECTED IN THE STAVROPOL TERRITORY OF THE OspC GENE

Zaitseva O.A., Volynkina A.S., Vasilieva O.V., Alekhina Yu.A., Kulichenko A.N.
FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. Lyme Disease is a natural focal infection transmitted by ticks of the genus *Ixodes*. Molecular typing of DNA isolates *Borrelia burgdorferi sensu lato* for the OspC gene was carried out. It was revealed that in the Stavropol Territory, borrelia belonging to the invasive groups circulate.

Введение. Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – природно-очаговое заболевание, вызываемое боррелиями группы *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передающиеся иксодовыми клещами. Важным фактором патогенности возбудителей ИКБ является белок OspC, доказано его значение для диссеминации заболевания. Отмечается высокая вариабельность гена OspC, дивергенция внутри группы составляет 2%. Выделяют не менее 69 OspC групп, 24 из которых инвазивны [1, 2, 3].

Цель. Исследование проб клещей, собранных в ходе эпизоотологического обследования территории Ставропольского края в 2018–2020 гг., на зараженность возбудителями ИКБ. Молекулярно-генетическое типирование изолятов ДНК боррелий по участку гена OspC, анализ данных.

Материалы и методы. Методом ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi s.l., A. phagocytophilum, E. chaffeensis* / *E. muris*-FL» (ЦНИИЭ, г. Москва, Россия) исследовано 160 пулов клещей рода *Ixodes* (937 экземпляров) в том числе 138 проб (891 экземляров) – *Ixodes ricinus*, 21 проба (44 экземпляра) – *I. redikorzevi*, 1 проба (2 экземпляра) – *I. kaiseri*. Клещи собраны на территории Андроповского, Апанасенковского, Георгиевского, Изобильненского, Ипатовского, Кочубевского, Красногвардеского, Курского, Минераловодского, Новоалександровского, Петровского, Предгорного, Шпаковского районов, городов Ставрополя, Невинномысска, Ессентуков, Железноводска, Лермонтова, Кисловодска, Пятигорска. Сбор клещей для исследования осуществлялся в период с марта по октябрь в 2018, 2019 гг., январе 2020 г.

Пробы, положительные на наличие 16S РНК *B. burgdorferi s.l.* использовали для проведения молекулярно-генетического типирования (66 проб). Наработку ПЦР фрагмента гена OspC для генотипирования боррелий проводили методом двухраундовой-ПЦР с использованием праймеров [4]:

F 5'-ATGAAAAAGAATACATTAAGTGC-3',

R 5'-ATTAATCTTATAATATTGATTTTAATTAAGG-3',

Fn 5'-TATTAATGACTTTATTTTTATTTATATCT-3',

Rn 5'-TTGATTTTAAGGTTTTTTTGG-3'.

Секвенирование проводили на приборе Applied Biosystems 3500. Сборку последовательности осуществляли в программе Contig Express. Построение дерева для филогенетического анализа выполняли в программе MEGA 5, референсные последовательности 69 OspC генотипов взяты из публикации [3].

Результаты и обсуждение. На наличие 16S РНК *B. burgdorferi s.l.* исследованы 160 пулов (937 экземляров) клещей, рода *Ixodes*. Выявлено 66 положительных проб (41,25%). Положительные пробы выявлены на территории Кочубеевского (7), Курского (4), Предгорного (4), Георгиевского (3), Петровского (2), Шпаковского (2), Андроповского (1), Ипатовского (1), Красногвардейского (1) районов, городов Кисловодска (11), Ставрополя (10), Пятигорска(10), Железноводска (4), Ессентуков (3), Невинномысска (2), Лермонтова (1).

Проведено секвенирование фрагмента гена OspC для 17 изолятов ДНК *B. burgdorferi s.l.* Последовательности гена OspC 9 изолятов ДНК боррелий принадлежали к инвазивным геногруппам, в том числе G2, G8, A4, A5, A8. Представители данных геновариантов *B. burgdorferi s.l.* способны вызывать заболевание у людей. Изоляты, относящиеся к OspC генотипу G2 циркулируют на территории г. Ставрополя и Пятигорска, к генотипу G8 – на территориях г. Ставрополя, Пятигорска, Георгиевского района. *B. burgdorferi s.l.* инвазивной группы A4, обнаружена в г. Железноводске, генотипа A5 – в г. Ставрополе, A8 – в Предгорном районе.

Последовательности гена OspC четырех изолятов *B. burgdorferi s.l.* обладали наибольшим генетическим сходством с последовательностями инвазивных генотипов A6 (три изолята, выделенные в Курском (сходство 97,4%), Предгорном (89,8%) районах, г. Ставрополе (84,4%)) и A1 (изолят, выделенный в Предгорном районе (сходство 89,9%)).

Для 4 изолятов возбудителей боррелиоза, выделенных в Петровском районе из клещей *I. redikorzevi*, и по одному в г. Железноводске и Кочубеевском районе из клещей *I. ricinus*,

установлена генетическая близость с представителями неинвазивных OspC групп (от 92,92 до 97,2%).

Заключение. Таким образом, на территории Ставропольского края установлена циркуляция инвазивных боррелий, принадлежащих к OspC генотипам A4, A5, A8, G2, G8. Кроме того, выявлены последовательности OspC гена, близкие к OspC генотипам A6 и A1, а также неинвазинвым генотипам, отличающиеся большим процентом нуклеотидных отличий от ранее секвенированных последовательностей. Необходимо проведение дальнейших исследований изолятов боррелий Ставропольского края, определение их видовой принадлежности и оценки эпидемического потенциала.

Литература:

1.Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4. № 2. С. 5–14.

2.Зверева Н.Н., Шакарян А.К., Сайфуллин Р.Ф., Россина А.Л., Ртищев А.Ю., Белялетдинова И.Х. Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей // Детские инфекции 2017. № 1. С. 27–31.

3.Lagal V., Postic D., Ruzic-Sabljic E., Baranton G. Genetic Diversity among Borrelia Strains Determined by Single-Strand Conformation Polymorphism Analysis of the ospC Gene and Its Association with Invasiveness JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. 2003. V. 41. №. 11. P. 5059–5065 DOI: 10.1128/JCM.41.11.5059–5065.2003

4.Bunikis J., Garpmo U., Tsao J., Berglund J., Fish D., Barbour A. G. Sequence typing reveals extensive strain diversity of the Lyme borreliosis agents Borrelia burgdorferi in North America and Borrelia afzelii in Europe // Microbiology 2004. 150. 1741–1755 DOI 10.1099/mic.0.26944-0

УДК 626.98(075.8)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *BRUCELLA MELITENSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ЮГЕ РОССИИ В 2001–2019 гг.

Сердюк Н.С., Жилченко Е.Б., Жаринова Н.В., Царева Н.С., Ковалев Д.А., Хачатурова А.А., Пономаренко Д.Г.

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Молекулярно-генетическая и фенотипическая характеристика изолятов бруцелл, выделяемых от различных природных хозяев, позволяет получать новые данные о генетическом родстве, систематизировать возбудителей бруцеллеза в каталоги, что приводит к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за бруцеллезной инфекцией. В данной работе представлены результаты изучения биохимических и ферментативных свойств, чувствительности к антибактериальным препаратам, а также молекулярно-генетического анализа изолятов *Brucella melitensis*, выделенных на Юге России.

BIOLOGICAL PROPERTIES AND MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF *BRUCELLA MELITENSIS*, STRAINS ISOLATED IN THE SOUTH OF RUSSIA IN 2001–2019

Serdyuk N.S., Zhilchenko E.B., Zharinova N.V., Tsareva N.S., Kovalev D.A., Khachaturova A.A., Ponomarenko D.G.

FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. The molecular-genetic and phenotypic characteristics of brucella isolates isolated from various natural hosts allow us to obtain new data on the genetic relationship, systematize the pathogens of brucellosis in catalogs, which leads to the improvement of the system of epidemiological surveillance of brucellosis infection. This paper presents the results of studying the biochemical and enzymatic properties, sensitivity to antibacterial drugs, as well as molecular genetic analysis of *Brucella melitensis* isolates isolated in the South of Russia.

Введение. Бруцеллез относится к наиболее распространенным и опасным заболеваниям, наносящим большой экономический ущерб животноводству. Проблема ликвидации болезней, вызываемых у животных бактериями рода *Brucella* в Российской Федерации, как и во многих других странах мира, несмотря на достигнутые успехи в этом в этом направлении, окончательно еще не решена [1, 2]. Остается много вопросов, требующих более углубленного исследования. В ряде случаев для правильной видовой идентификации используют микробиологические анализаторы, позволяющие одновременно изучать более 60 различных биохимических свойств бактерий [3]. В настоящее время генетическое типирование до уровня вида и биовара проводится с использованием ПЦР. Для идентификации до уровня штамма в эпидемиологической практике в лаборатории используют метод ПЦР, включающий амплификацию локусных вариабельных тандемных повторов ДНК возбудителя (MLVA). Этот метод используется для идентификации и кластеризации близкородственных штаммов бруцелл различного географического происхождения [4, 5].

В последние 10 лет наблюдается тенденция к увеличению числа случаев заболевания людей бруцеллезом, что существенно осложняет эпидемическую ситуацию по бруцеллезу в Российской Федерации. На территории Российской Федерации значительное количество очагов бруцеллезной инфекции расположено в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах [6, 7, 8].

Цель данного исследования – изучить комплекс фенотипических и молекулярно-генетических свойств *B. melitensis*, выделенных от больных людей в Ставропольском крае, Республике Дагестан и Республике Калмыкия.

Материалы и методы. В работе использовали 12 штаммов, из коллекции ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, из них три штамма выделены в Ставропольском крае С-496 (I биовар), С-576 (II биовар), С-500 (III биовар); три штамма в Республике Дагестан С-564 (I биовар), С-581 (II биовар) С-531 (III биовар); три штамма в Республике Калмыкия С-605 (I биовар), С-610 (II биовар), С-634 (III биовар). Для оценки воспроизводимости результатов и доказательства соответствия схемы типирования MLVA-16 фенотипическим методам идентификации были включены штаммы *B. melitensis* 16M (I биовар), *B. melitensis* 63/9 (II биовар), *B. melitensis* Ether 706 (III биовар) генотипы которых представлены в международной базе данных MLVA-генотипов MLVA bank for Microbes Genotyping (cited 01.03.2019).

Бактерии культивировали на среде Альбими при температуре 37°С, согласно МУ 3.1.7.1189-03. Выделение ДНК *Brucella* spp. из двухсуточной агаровой культуры осуществляли в присутствии гуанидинтиоцианата с использованием сертифицированных коммерческих наборов «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ» («ИнтерЛабСервис», Россия) в соответствии с инструкцией.

Ферментативные свойства штаммов *B. melitensis* определяли на биохимическом анализаторе Vitec 2 Compact (bioMerieux) с последующим проведением анализа полученных результатов в программе BioNumerics.

Чувствительность штаммов возбудителя бруцеллеза к антибиотикам определяли диско-диффузным методом (ДДМ) согласно МУК 4.2.2495-09 [9]. Для изучения чувствительности использовали коммерческие диски производства Научно-исследовательского центра фармакотерапии, г. Санкт-Петербург с девятью антибиотиками, которые используют для лечения бруцеллеза: препараты из групп аминогликозидов (гентамицин, канамицин, стрептомицин), тетрациклинов (доксициклин, тетрациклин), фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин), ансамицинов (рифампицин).

MLVA проводили по схеме, предложенной Le Fleche et al. [10], учитывая размер 16 VNTR-локусов *Brucella* spp. Размеры ампликонов определяли с помощью автоматизированной станции микрокапиллярного электрофореза «Experion System» («Bio-Rad Laboratories», США). Полученные данные сравнивали с базой MLVA Bank 5.0 tutorial version 1.6.

Результаты и обсуждение. Изученные штаммы *B. melitensis* на Vitec 2 по ферментативным свойствам соответствовали данному виду возбудителя.

Устойчивых штаммов в нашем исследовании не было выявлено, все они были высокочувствительными к вышеназванным антибактериальным препаратам.

Анализ полученной дендрограммы показал, что исследуемые штаммы *B. melitensis* формируют два кластера генетического родства. В состав первого кластера (А) вошел референтный штамм Ether 706 (3 биовар). Кластер В представлен двумя ветвями BI и BII.

В ветвь BI вошел референтный штамм 16M (I биовар). Ветвь BII представлена штаммами *B. melitensis* (С-576 (2015 г.), С-500 (2002 г.), С-496 (2001 г.) выделенные от больных людей Ставропольского края – в с. Александровском, Степновском районе (с. Иргаклы), г. Пятигорске, которые объединены в одну группу внутри кластера, однако в эту же подгруппу вошел штамм С-581 (2015 г.), республики Дагестан Акушинского района, с. Бургимак, что может свидетельствовать о циркуляции преимущественно одного геноварианта возбудителя бруцеллеза внутри граничащих между собой административных территорий.

Штаммы *B. melitensis* 605 (2016 г.) и С-634 (2019 г.), выделенные от больных людей в Республики Калмыкия Черноземельского района п. Кумской, оказались идентичными по MLVA-генотипу.

Заключение. В исследовании использовались культуры трех биоваров *B. melitensis,* циркулирующие на территориях ЮФО и СКФО. Необходимо отметить, что изученные штаммы, имеют высокую чувствительность к антибиотикам, применяемым для лечения бруцеллеза. MLVA-генотипы у анализируемых изолятов ассоциировались с регионом выделения, что позволяет решать задачи молекулярной эпидемиологии, связанные с мониторингом бруцеллезной инфекции, выявлением путей передачи и резервуаром конкретных изолятов бруцелл. На основе полученных данных по биохимическим и ферментативным свойствам, антибиотикочувствительности и генетического анализа усовершенствованы паспортные данные изученных штаммов возбудителя бруцеллеза.

Литература:

1.Садикалиева С.О., Строчков В.М., Орынбаев М.Б., и др. Молекулярно-генетическое типирование бактерии рода *Brucella*, циркулирующих в Республике Казахстан // Вестник Башкирского университета, 2017; 23–28.

2.Сыздыков М.С., Кузнецов А.М., Дуйсенова А.К., Шевцов А.Б. Фенотипические свойства и чувствительность к антибактериальным препаратам клинических изолятов бруцеллл. Вестник КазНМУ, 2016;3:32–35.

3.Червякова Н.С., Осин А.В. Установление аутентичности референтных штаммов патогенных микроорганизмов с применением автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 // Проблемы особо опасных инфекций 2017; 1:100–104.

4.Ковалев Д.А., Мисетова Е.Н., Писаренко С.В., и др. Мультилокусное генотипирование возбудителя бруцеллеза методом ПЦР и секвенирования / методические рекомендации. Ставрополь, 2012.

5.Кулаков Ю.К., Ковалев Д.А., Мисетова Е.Н., Головнева С.И., Ляпустина Л.В., Желудков М.М. Использование Multiple locus variable number tandem repeats analisis в систематике возбудителя бруцеллеза // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2012;2:30–33.

6.Лямкин Г.И., Пономаренко Д.Г., Худолеев А.А., Русанова Д.В., Вилинская С.В., Куличенко А.Н. Обзор эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 2: 11–13.

7.Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Бердникова Т.В., Хачатурова А.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Обзор эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз на 2018 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 2: 23–29.

8.Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Бердникова Т.В., Хачатурова А.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Анализ эпидемической и эпизоотической ситуации по бруцеллезу в мире в

2019 г. и прогноз на 2020 г. в Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 2: 48–56.
9.Le Flèche P., Jacques I., Grayon M., et al. Evaluation and selection of tandem repeat loci for a *Brucella* MLVA typing assay // BMC Microbiol. 2006; 6(9):1–14. DOI: 10.1186/1471-2180-6-9.
10.Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сап, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам: Методические указания. МУК 4.2.2495-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 59 с.

УДК 578.831.21

ГЕНОТИПЫ ВИРУСА КОРИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ИХ РАЗНООБРАЗИЕ В 2018–2020 гг.

Чехляева Т.С., Ерохов Д.В., Жердева П.Е., Тихонова Н.Т.
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. В 2018–2020 гг. в ходе мониторинга циркуляции диких штаммов вируса кори на территории РФ были выявлены вирусы, принадлежащие к генотипам B3 и D8. Установлена их принадлежность к 13 генетическим линиям и 38 генетическим вариантам. 9 генетических линий и 17 генетических вариантов вируса, вероятно, были импортированы и не циркулировали продолжительное время на территории РФ. Результатом активной местной циркуляции 4 генетических линий стало появление 21 уникального генетического варианта вируса кори. Установлено прерывание местной передачи вируса кори на территории РФ в середине 2020 г.

MEASLES VIRUS GENOTYPES AND THEIR DEVERSITY IN RUSSIA 2018–2020

Chekhlyaeva T.S., Erokhov D.V., Zherdeva P.E., Tikhonova N.T.
Federal Budgetary Institution of Science "Gabrichevsky Moscow Institute of Epidemiology and Microbiology" of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Abstract. In 2018–2020, during the monitoring of the circulation of wild strains of the measles virus (MeV) in the Russian Federation (RF), genotypes B3 and D8 were identified. Isolated strains were represented by 13 genetic lines and 38 genetic variants. 9 genetic lines and 17 genetic variants of the MeV were probably imported and did not circulate for a long time on the RF. The result of the active local circulation of 4 genetic lines was the appearance of 21 unique genetic variants of the MeV. The interruption of local transmission of the MeV in the RF in mid-2020 was established.

Введение. Актуальной задачей здравоохранения является достижение и поддержание элиминации кори на территории Российской Федерации. Верификация элиминации кори возможна при документальном подтверждении отсутствия эндемичной (местной) передачи вируса на территории страны в течение минимум 36 месяцев в условиях высококачественного эпидемиологического надзора [1]. Молекулярно-генетические исследования, являясь инструментом эпидемиологического надзора за корью, позволяют дать характеристику циркуляции вируса среди населения – эндемичная или неэндемичная. Кроме того, генетический мониторинг позволяет выявить доминирующие на той или иной территории штаммы, проследить пути их распространения, оценить время и продолжительность циркуляции. Динамическое наблюдение за вирусом на молекулярно-генетическом уровне является источником информации о его генетическом разнообразии, необходимой для совершенствования систематики, а также для разработки новых методов и подходов к осуществлению надзору за инфекцией.

Цель настоящего исследования – описать генетическое разнообразие вируса кори на территории Российской Федерации в 2018–2020 гг.

Материалы и методы. Для исследования было взято 1055 штамма вируса кори (2018 г. – 375 шт., 2019 г. – 586 шт., 2020 г. – 94 шт.), собранных от больных на территории Российской Федерации, в соответствии с принятыми методическими рекомендациями [2]. Экстракцию РНК проводили непосредственно из образцов биологических жидкостей больных (моча, назофарингеальные соскобы) с использованием набора Qiagen QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Участок для генопирования амплифицировали по методикам, рекомендованным в качестве рутинных при молекулярно-эпидемиологических исследований в надзоре за корью [3]. Секвенирование проводили по методу Сэнгера на генетическом анализаторе ABI 3500 (Thermo Scientific, США). Обработка полученных последовательностей и их картирование на референсные геномы проводилась в программе Seq Scape Software 3. Определение генетической принадлежности выделенных штаммов поводили с использованием алгоритма BLAST в базе данных GenBank. Филогенетическую реконструкцию проводили в программе MEGA-X по методу «neighborhood joining» [4]. Эволюционная дистанция между штаммами определена по трехпараметрическому методу Тамуры [5]. Анализ генетического разнообразия вируса кори проводили с использованием базы данных MeaNS (Measles Nucleotide Surveillance, http://www.who-measles.org/).

Результаты. В период с 2018 по 2020 гг. на территории РФ выявлены штаммы вируса кори, принадлежащие к генотипам B3 и D8. Наибольшее количество выявленных штаммов – 602 – относились к генотипу D8; генотип B3 представлен 453 штаммами. Все полученные нуклеотидные последовательности штаммов кори были депонированы в базу данных MeaNS.

Штаммы 3 генетических линий характеризовались продолжительной местной циркуляцией в течение проанализированного периода: D8 MVs/Gir Somnath.IND/42.16/ (8 неделя 2018 г. – 50 неделя 2019 г.), B3 MVs/Dublin.IRL/8.16/ (1 неделя 2018 г. – 53 неделя 2019 г.) и B3 MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 (4 неделя 2019 г. – 19 неделя 2020 г). Большинство штаммов, выделенных в 2018–2020 гг., относятся к указанным генетическим линиям; случаи регистрировались практически еженедельно в течение всего периода циркуляции, характеризовались широким географическим распространением.

Штаммы, принадлежащие к генетической линии D8 MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/, – четвертой по частоте изоляции, циркулировали на протяжении 2018–2019 гг. преимущественно в СКФО. В центральной части страны штаммы линии D8 MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/ были выделены в основном от случаев кори, завозных из республик СКФО или связанных с завозными.

В ходе мониторинга циркуляции выявлены уникальные генетические варианты вируса кори, которые были зарегистрированы на территории Российской Федерации, либо были импортированы в другие страны из России. Их появление, вероятно, явилось следствием активной местной передачи штаммов четырех вышеперечисленных предковых линий. К таким уникальным штаммам относятся субварианты линии D8 MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/: D8 5618, D8 4956, D8 5154, D8 5250, D8 5330, D8 5347, D8 6323; субварианты линии MVs/Kabul.AFG/20.2014/3: B3 6309, B3 6306, B3 6312, B3 6313, B3 6322, B3 6324, B3 6065; субварианты линии D8 MVs/Gir Somnath.IND/42.16/ D8 5482, D8 5825, D8 5886, D8 6148, D8 6155; субварианты линии B3 MVs/Dublin.IRL/8.16/: B3 5884, B3 6310.

Прочие генетические линии (D8 MVs/Samut Sakhon.THA/49.16, D8 MVs/Dagon Seikkan.MMR/5.18, D8 MVs/Cambridge.GBR/5.16/, D8 MVs/Southern Finland.FIN/49.18/, D8 MVs/Istanbul.TUR/28.18/, B3 MVi/Harare.ZWE/38.09/, B3 MVs/Bradford.GBR/13.18/, B3 MVi/Marikina City.PHL/10.18/, B3 MVs/Ljubljana.SVN/27.17) и генетические варианты (D8 2429, D8 5165, D8 5221, D8 5436, B3 6253, B3 6346, B3 2072, B3 5896, D8 5658, D8 5901, D8 5981, D8 5989, B3 6304, B3 6307, D8 6315, D8 6325, B3 5602) вируса кори характеризовались эпизодической изоляцией, что, возможно, связно с импортированием и повторным импортированием на территорию страны, и ограниченным временем циркуляции.

Выводы. Данные мониторинга циркуляции вируса кори в 2018–2020 гг. свидетельствуют о распространении в указанный период на территории Российской Федерации штаммов вируса, принадлежащих к генотипам B3 и D8. Появление уникальных штаммов на территории страны, вероятно явилось следствием активной местной трансмиссии вируса. Прерывание передачи вируса в середине 2020 г. может являться формальным критерием, указывающим на начало фазы элиминации инфекции.

Литература:

1. Программа «Элиминация кори и краснухи (2016–2020 гг.)» [электронный ресурс] https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/bcf/programma_elyuminatsii_kori_i_krasnukhi_v_rf_2016_2020_gg.pdf (дата обращения 08.02.2021).
2. Методические рекомендации МР 3.1.2.0135-18 «Генетический мониторинг циркуляции вирусов кори и краснухи».
3. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome [электронный ресурс] https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en/ (дата обращения 08.02.2021).
4. Saitou N., Nei M. The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees. Molecular Biology and Evolution, 1987, Vol. 4/ P. 406–425.
5. Tamura K. Estimation of the number of nucleotide substitutions when there are strong transition-transversion and G + C-content biases // Molecular Biology and Evolution, 1995, Vol. 9. P. 678–687.

РАЗДЕЛ 7. МИКРОЭКОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ БИОСИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

УДК 616.34–002.2

БАКТЕРИАЛЬНО-ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНВАЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Агафонова Е.В.[1,2], Исаева Г.Ш. [1,2], Исаева Р.А.[3]
[1]ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия
[3]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Цель – изучить распространенность инфицирования *Helicobacter pylori (H. pylori)*, бактериально-протозойных и протозойно-протозойных инвазий при хронической патологии желудочно-кишечного тракта. Среди пациентов, направленных на паразитологическую диагностику в поликлинику КНИИЭМ, с помощью специально разработанной анкеты верифицировались синдромы: болевой абдоминальный, диспептических расстройств, неврологической симптоматики, иммунных нарушений. В исследование были включены 244 пациента (взрослые 130; дети 114) с диагнозом “Хронический гастродуоденит” (82%), “Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки” (18%). При паразитологическом обследовании применяли “Комплексную систему паразитологической диагностики” (патент на изобретение). Моноинфицирование патогенами отмечено в 67,2%, полиинфицирование в 32,8%. Наиболее часто регистрировались микст инвазии *H. pylori* + *Lamblia intestinalis* (31,3%), *H. pylori* + *Blastocystis spp*. (28,8%), *Blastocystis spp.*+ *Lamblia intestinalis* (21,3%). Показано, что простейшие (*L. intestinalis, Blastocystis spp*.), а также бактериально-протозойные и протозойно-протозойные ко-инвазии (*H. pylori* + *L. intestinalis; H. pylori* + *Blastocystis spp., L. intestinalis* + *Blastocystis spp*.) являются важными этиопатогенетическими факторами при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Бактериально-протозойные и протозойно-протозойные инвазии приводят к нарастанию полисиндромной симптоматики, что необходимо учитывать при клиническом обследовании пациентов.

BACTERIAL-PROTOZOAL INFESTATIONS IN CHRONIC PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Agafonova E.V. [1,2], Isaeva G.Sh. [1,2], Isaeva R.A. [3]
[1]Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Kazan, Russian Federation
[2]“Kazan state medical University” Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation
[3]Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim is to study the prevalence of infection Helicobacter (H.) pylori, bacterial-protozoal and protozoal-protozoal infestations in chronic pathology of the gastrointestinal tract. Among the patients referred for parasitological diagnosis, the following syndromes were verified using a specially developed questionnaire: abdominal pain, dyspeptic disorders, neurological symptoms, and immune disorders. The study included 244 patients (130 adults; children 114) with a diagnosis of “Chronic gastroduodenitis” (82%), “Gastric ulcer and duodenal ulcer” (18%). During the parasitological examination, the “Complex system of parasitological diagnostics” (patent for the

invention) was used. Manipulirovanie pathogens observed at 67.2%, and polyesterurethane at 32.8%. Mixed infestations of H. pylori were most frequently recorded + Lamblia intestinalis (31.3%), H. pylori + Blastocystis spp. (28.8%), Blastocystis spp.+ Lamblia intestinalis (21.3%). It is shown that the simplest (L. intestinalis, Blastocystis spp.), as well as bacterial-protozoal and protozoal-protozoal co-invasions (H. pylori + L. intestinalis; H. pylori + Glastocystis spp., L. intestinalis + Glastocystis spp.) are important etiopathogenetic factors in diseases of the upper gastrointestinal tract. Bacterial-protozoal and protozoal-protozoal infestations lead to an increase in polysyndromic symptoms, which should be taken into account in the clinical examination of patients.

Введение. Типичным патогеном, ассоциированным с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, является *Helicobacter pylori* (HP). Этиологическая связь данного патогена с хроническими гастродуоденитами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки является общепризнанной [1, 2]. Однако, отдавая приоритет Hp-инфекции, нельзя не учитывать и другие причинно-значимые факторы. Показано участие глистных и протозойных инвазий, способствующих развитию девиаций в иммунной системе хозяина, в том числе гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа [3, 4, 5]. Особое внимание уделяется проблеме лямблиоза, что обусловлено широким распространением этого паразитарного заболевания [5, 6]. В некоторых исследованиях отмечается нарастание распространенности других комменсалов кишечника, в частности *Blastocystis spp*. – патогена со сложным, малоизученным циклом развития. Различная вирулентность изолятов бластоцист позволяет предположить их неодинаковую значимость в течении патологического процесса в ЖКТ. Кроме того, необходимо отметить, что в последние годы в нашей стране регистрируются «новые и возвращающиеся» протозоозы, заражение которыми происходит из-за контаминации их возбудителями среды обитания человека [5, 7, 8, 9]. Данную ситуацию поддерживают и изменившиеся социально-экономические условия: усилившаяся миграция населения, активный туризм по всему миру, развивающиеся международные торговые отношения. Учитывая также и высокую частоту HP в России, можно предполагать этиопатогенетическую значимость бактериально-протозойных инвазий при патологии желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования: изучить распространенность инфицирования HP, а также значимость протозойных и микст инвазий при хронической патологии желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. Проводилось обследование пациентов, направленных в консультативно-диагностическую поликлинику ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. На первом этапе перед проведением паразитологического обследования пациенты заполняли анкету, в которой были верифицированы синдромы: болевой абдоминальный (АБ, боли в эпигастрии, боли в животе, вокруг пупка); диспептических расстройств (ДР, тошнота, изжога, отрыжка, чувство переполнения после еды); неврологической симптоматики (НС, раздражительность, повышенная утомляемость); иммунных нарушений (ИН, частая заболеваемость ОРВИ, рецидивирующий герпес, фурункулез, хронические заболевания ЛОР органов, легких, кожи). На втором этапе было отобрано 244 пациента (взрослые 130; дети 114) с верифицированным диагнозом “Хронический гастродуоденит” (ХГД; 82%), “Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки” (ЯБ; 18%). Всем пациентам проводился иммунохроматографический тест для выявления антигена HP в кале (тест системы “РЭД HP”; ООО «Российская экспресс диагностика», Москва, Россия). Для проведения паразитологического лабораторного обследования использовали “Комплексную систему диагностики гельминтозов и протозоозов” (патент на изобретение № 2716816), которая разработана во ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. В основе “Комплексной системы паразитологической диагностики” лежит оптимальная комбинация методов и подходов к проведению прямых лабораторных паразитологических исследований – трехдневный сбор кала в консервант, забор кала из консерванта Турдыева, метод влажного мазка из

консерванта, комбинированные гельминтоовоскопические методы для диагностики протозоозов и гельминтозов [10]. При анализе результатов исследования рассчитывали: среднюю арифметическую (М), ошибку средней арифметической (m). Использовали факторный корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена).

Результаты и обсуждение. Анализ анкетирования пациентов с верифицированным диагнозом “ХГД” и “ЯБ” показал наличие ведущих синтромов – АБ и ДР (75,0%; 54,9% соответственно), а также НС в 12,3%, ИН в 30,2%. Моносиндромная симптоматика была представлена премущественно АБ (33,2%), ИН (8,2%) и ДР (7,8%). Полисиндромная симптоматика регистрировалась в 50,8%. Наиболее часто отмечались АБ + ДР (53,8%), АБ + ИН (26,9%), АБ + НР (9,2%). В целом, по группе пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта положительные реакции на антиген НР обнаружены у 116 (47,5%) пациентов. При применении “Комплексной системы паразитолоической диагностики“ в целом по группе выявлены *Lamblia intestinalis* в 22,3%, *Blastocystis spp*. в 13,1%, *Entamoeba coli* в 10,2%, другие виды простейших в 9,4% (*Entamoeba dispar* – 1,2%; *Iodamoeba buetschlii* 2,0%; *Entamoeba hartmani* 2,0%; *Entamoeba nana* 2,5%). Моноинфицирование патогенами отмечено в 67,2%, полиинфицирование – в 32,8%. Наиболее часто регистрировались микст инвазии *НР* + *Lamblia intestinalis* (31,3%), *НР* + *Blastocystis spp*. (28,8%), *Blastocystis spp.* + *Lamblia intestinalis* (21,3%). Для уточнения этиопатогенетической роли простейших при ХЗЖКТ проведена сравнительная характеристика распространенности в зависимости от наличия антигена НР в фекалиях. *Lamblia intestinalis* регистрировались в группе НР отрицательных пациентов в 18,8%, в группе НР-положительных в 27,6% ($p<0,05$), *Blastocystis spp.* в группе НР-отрицательных в 10,2% в группе НР-положительных в 16,4%, *Entamoeba coli* в группе НР-отрицательных пациентов в 9,4% в группе в группе НР-положительных в 11,2%. Таким образом, полученные данные о распространенности простейших и бактериально-протозоонозных инвазий при ХЗЖКТ свидетельствуют о их этиопатогенетической значимости при ХЗЖКТ. По нашему мнению, ассоциации патогенов, в том числе бактериально-протозойные и протозойно-протозойные не только оказывают прямое повреждающее действие при ХЗЖКТ, но и выступают в качестве триггерных факторов дебюта патологии, формируя порочный круг: желудочная диспепсия → хронический гастрит → язвенная болезнь. При изучении клинических ассоциаций хеликобактериоза и протозойных инвазий **в**ыявлены статистически значимые корреляции: моноинфицирование НР – АБ ($r=0,75$; $p<0,05$), ДР ($r=0,65$; $p<0,05$); моноинфицирование *Lamblia intestinalis* – АБ ($r=0,55$; $p<0,05$), ИН ($r=0,77$; $p<0,05$); моноинфицирование *Blastocystis spp.* – АБ ($r=0,55$; $p<0,05$), ИН ($r=0,77$; $p<0,05$). При проведении факторного корреляционного анализа значимые корреляционные плеяды имели место при сочетанном инфицировании *НР* + *Lamblia intestinalis* – АБ ($r=0,62$; $p<0,05$); АБ и ДР ($r=0,71$; $r=0,65$; $p<0,05$); АБ синдром и синдром ИН ($r=0,59$; $r=0,68$; $p<0,05$). *НР* + *Blastocystis spp*. – АБ синдром и синдром ДР ($r=0,75$; $r=0,55$; $p<0,05$); АБ синдром и синдром ИН ($r=0,45$; $r=0,55$ $p<0,05$) . *Lamblia intestinalis* + *Blastocystis spp*. – АБ синдром ($r=0,48$; $p<0,05$) , АБ синдром и синдром ИН ($r=0,61$; $r=0,61$; $p<0,05$), АБ синдром и синдром НР ($r=0,45$; $r=0,59$; $p<0,05$). Таким образом, при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта бактериально-протозойные и протозойно-протозойные инвазии приводят к нарастанию полисиндромной симптоматики, что необходимо учитывать при клиническом обследовании пациентов и составлении алгоритмов диагностического поиска.

Заключение. Простейшие (*L. intestinalis, Blastocystis spp.*) а также бактериально-протозойные и протозойно-протозойные ко-инвазии (*H. pylori +L. intestinalis; H. pylori + Blastocystis spp., L. intestinalis + Blastocystis spp.*) являются важными этиопатогенетическими факторами ХЗЖКТ. При клинической симптоматике абдоминального болевого, а также при наличии полисиндромной клинической симптоматики, необходим тшательный поиск патогенов и расширение диагностических алгоритмов с включением «Комплексной системы диагностики гельминтозов и протозоозов».

Литература:
1.Баранов А.А., Щербаков П.Л. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе // Вопросы современной педиатрии. 2007; 6: 5: 5–14.
2. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщённых данных // Лечащий врач. 2009. № 6. С. 14–17.
3. Gökşen B., Appak Y.Ç., Girginkardeşler N. et al. Coexistence of Helicobacter pylori and Intestinal Parasitosis in Children with Chronic Abdominal Pain // Turkiye Parazitol Derg., 2016, Vol. 40, No. 1, P. 32–6. doi: 10.5152/tpd.2016.45083.
4. Ивлева Н.А., Сабирова З.Ф. Роль факторов риска в формировании хронических заболеваний органов пищеварения у детей // Гигиена и санитария 2000; 5: 5–7.
5. El-Badry A.A., Ghieth M.A., Ahmed D.A. et al. Giardia intestinalis and Helicobacter pylori co-infection: estimated risks and predictive factors in Egypt // Egypt Soc Parasitol. 2017 Apr; 47(1): 19–24.
6. Усенко Д.В., Конаныхина С.Ю. Современные аспекты диагностики и лечения лямблиоза // Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 108–113.
7. Yakoob J., Abbas Z., Khan R., Tariq K., Awan S., Beg M.A. Association of Helicobacter pylori and protozoal parasites in patients with chronic diarrhoea // Br J Biomed Sci. 2018, Vol. 75, No. 3, P. 105–109. doi: 10.1080/09674845.2017.1420129.
8. Moreira E.D., Nassri V.B., Santos R.S. et al. Association of Helicobacter pylori infection and giardiasis: Results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children // World J Gastroenterol., 2005, Vol. 11, No. 18, P. 2759–2763. doi:10.3748/wjg.v.11.i18.2759
9. Abou El-Hoda M.M., Osman H.M., Rasha M.M. et al. Impact of Helicobacter pylori infection on the activities of urease and lipase enzymes in patients with giardiasis // J Egypt Public Health Assoc. 2007; 82(3–4): 273–82.
10. Патент № 2716 816 Комплексная система диагностики гельминтозов и протозоозов / Агафонова Е.В., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш. G01N 33/48(2006.01) опубл. 17.03.2020. Бюлл. № 8.

УДК 616.61-008.64:616.345:615.241.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АВТОРСКОГО ИММОБИЛИЗОВАННОГО СИНБИОТИКА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Белова И.В.[1], Хрулев А.Е.[2], Точилина А.Г.[1], Соловьева И.В.[1], Жирнов В.А.[1], Молодцова С.Б.[1]

[1]ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

[2]Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение видового состава микробиоценоза толстой кишки больных ХБП, получающих лечение программным гемодиализом и оценка эффективности включения нового иммобилизованного синбиотика в комплексы стандартной диетотерапии. Научная новизна работы заключается в использовании разработанной авторами унифицированной методики исследования микробиоценоза и включении в диету больных пробиотического компонента – иммобилизованного синбиотика «LB-комплекс Л». В результате установлено, после комплексной терапии с использованием «LB-комплекс Л» в основной группе микробиоценоз восстановился до нормы у 56% обследованных, дисбиоз III степени не был выявлен ни у одного больного, также отмечалось улучшение клинических показателей в виде купирования диспепсических расстройств, уменьшение явлений хронической диареи, метеоризма и хронической обстипации.

Ключевые слова: микробиота, хроническая болезнь почек, программный гемодиализ, пробиотики.

THE EFFECTIVENESS OF AUTHOR'S IMMOBILIZED SYNBIOTIC USE IN PATIENTS RECEIVING PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Belova I.V.[1], Khrulev A.E.[2], Tochilina A.G.[1], Soloveva I.V.[1], Zhirnov V.A.[1], Molodtsova S.B.[1]

[1]*Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia*

[2]*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

Abstract. The aim of the study was to investigate the species composition of the microbiocenosis of the colon of patients with chronic kidney disease receiving programmed hemodialysis and to evaluate the effectiveness of the inclusion of a new immobilized synbiotic in the complexes of standard diet therapy. The use of the unified methodology developed by the authors for the study of microbiocenosis and the inclusion of a probiotic component in the diet of patients – the immobilized synbiotic "LB-complex L" is a scientific novelty of the work. As a result, it was discovered that after using "LB-complex L" in the main group, microbiocenosis was restored to normal in 56% of the examined patients, dysbiosis of the III degree was not detected in any patient, there was also an improvement in clinical indicators in the form of relief of dyspeptic disorders, a decrease in the events of chronic diarrhea, flatulence and chronic constipation.

Key words: microbiota, chronic kidney disease, program hemodialysis, probiotics.

Введение. У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии, выявляются выраженные изменения в составе кишечной микробиоты. Это обусловлено изменениями гемодинамики в пищеварительном тракте во время самой процедуры диализа, постоянными колебаниями концентрации уремических токсинов вследствие интермиттирующих процедур гемодиализа, жесткой диетой и недостатком пищевых волокон, приемом ряда лекарственных средств, в том числе антибиотиков, препаратов железа, фосфат-связывающих лекарств [1]. Развитию дисбиоза способствуют метаболический ацидоз, уменьшение моторики толстой кишки, увеличение роли в кишечном микробиоме условно-патогенных бактерий, утилизирующих мочевину, вследствие чего увеличивается продукция уремических токсинов и усугубляется состояние хронической уремической интоксикации, что способствует поддержанию дисбиоза и усугублению течения ХБП [2, 3]. Кишечный дисбиоз проявляется не только пищеварительными расстройствами, но и системными нарушениями, возникающими вследствие транслокации кишечного микробиоценоза через кишечный барьер, что может привести к возникновению инфекционных осложнений, в том числе, сепсиса у больных на диализе [4, 5].

В настоящее время в клинических рекомендациях по лечению пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии методами гемодиализа и гемодиафильтрации [6] отсутствуют средства, влияющие на кишечный микробиоценоз. Однако, в действующих методических рекомендациях МЗ РФ «Стандарты лечебного питания» [7], в разделе «Назначение диетической терапии при заболеваниях почек и мочевыделительного тракта», указано на целесообразность использования в комплексной диетотерапии БАД к пище как источников витаминов, минеральных веществ, незаменимых и заменимых аминокислот, пищевых волокон, пре- и пробиотиков. Также результаты целого ряда исследований свидетельствуют о повышении эффективности лечения ХБП и профилактике прогрессирования заболевания при включении пробиотиков в схемы лечения [8, 9].

Исходя из вышеизложенного целью настоящей работы стало изучение видового состава микробиоценоза толстой кишки больных ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, и оценка эффективности включения нового иммобилизованного синбиотика в комплексы стандартной диетотерапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 62 пациента, находившихся на лечении методом программного гемодиализа в течение 1 года и более. Пациенты были разделены на две группы, рандомизированные по полу, возрасту, тяжести и длительности

течения основного заболевания и сопутствующей патологии. Основную группу составили 32 пациента на фоне базовой терапии авторский пробиотик «LB-комплекс Л». В группу сравнения вошли 30 пациентов, получавших базовую терапию и плацебо.

Изучение видового состава микробиоты кишечника и оценку состояния микробиоценоза проводили с помощью разработанной авторами унифицированной методики и ОСТ 91500.11.0004–2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [10, 11], в качестве пробиотического компонента диетотерапии использовали авторский иммобилизованный мультиштаммовый синбиотик «LB-комплекс Л», выпускающийся в ННИИЭМ. Жидкий синбиотик содержит шесть штаммов лакто- и бифидобактерий, иммобилизованных на сорбенте из группы природных цеолитов (СГР RU.77.99.88.003.E.002522.06.18) [12–14].

Результаты и обсуждение. В результате углубленного изучения микробиоты пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе установлено, что дисбиотические изменения микробиоценоза толстой кишки различной степени присутствуют у 100% обследованных больных, при этом дисбиоз I степени отмечался у 37,5%, II степени – у 50%, III степени – у 12,5%. Было отмечено, что при отсутствии или угнетении лакто- и бифидофлоры увеличивалось количество и видовое разнообразие других микроорганизмов, в том числе и протеолитических бактерий (*B.fragilis, B.thetaiotaomicron, Enterobacter spp., Citrobacter spp*. и др.). Эти данные можно объяснить с точки зрения теории функциональной избыточности микробиоты, позволяющей обеспечить стабильность экосистемы кишечника в целом [15, 16]. Однако при ХБП избыточность микрофлоры может приводить к усугублению проявлений почечной недостаточности за счет трансформации избыточного креатинина в различные уремические токсины под действием ферментов протеолитических микроорганизмов [4].

После комплексной терапии с использованием пробиотика «LB-комплекс Л» бифидобактерии обнаруживались у 100% обследованных в обеих группах, но в основной группе они выделялись преимущественно в количествах 10^9–10^{10} КОЕ/г, тогда как в группе сравнения их количество было ниже и составляло 10^7–10^8 КОЕ/г ($p<0,05$). Лактобациллы выделялись в количествах 10^7–10^8 КОЕ/г у 100% пациентов основной группы и у 56,25% обследованных из группы сравнения, причем у 43,75% пациентов группы сравнения лактобациллы отсутствовали в составе микробиоценоза. Бактероиды определялись у 100% обследованных в количестве 10^8–10^9 КОЕ/г в основной группе и 10^6–10^7 КОЕ/г в группе сравнения ($p<0,05$).

Следует отметить, что в основной группе после курса лечения видовой состав анаэробной флоры был более разнообразен, чем в группе сравнения. Т.е. анаэробый компонент микробиоценоза толстой кишки в более полном объеме восстановился именно в основной группе. Что касается аэробного компонента, *E. coli* после лечения обнаруживалась в 100% случаев в обеих группах в количестве 10^6–10^7КОЕ/г, при этом только в группе сравнения у 25% обследованных были обнаружены гемолитические формы. В основной группе условно-патогенные микроорганизмы после лечения обнаруживались с меньшей частотой и в меньшем количестве, чем в группе сравнения.

Таким образом, в основной группе у 56% обследованных микробиоценоз восстановился, дисбиоз III степени не был выявлен ни у одного больного. В то время как в группе сравнения микробиологические показатели ухудшились: увеличилось число случаев выявления выраженных нарушений микробиоценоза II и III степени.

После проведенного лечения пациенты основной группы отметили улучшение клинических показателей в виде купирования диспепсических расстройств. Это можно объяснить восстановлением эволюционно обусловленного микробиоценоза, снижением количества протеолитических микроорганизмов и, как следствие, снижением уровня продукции токсинов, причем выведению токсинов способствовал и входящий в состав пробиотика в качестве матрицы-носителя уникальный сорбент – цеолит. Следствием нормализации видового состава кишечного микробиоценоза стало уменьшение явлений хронической обстипации за счет улучшения перистальтики толстой кишки и снижения количества уремических токсинов, уменьшение явлений хронической диареи, метеоризма и т.д.

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований получены новые знания о видовом разнообразии и видовой представленности микробиоценоза просвета толстой кишки больных ХБП, получающих программный диализ. Показана эффективность включения в диетическую составляющую базовой терапии авторского иммобилизованного мультиштаммового синбиотика «LB-комплекс Л».

Литература:

1.Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GFM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. Issue 5. Art. No. CD006258. DOI: 10.1002/14651858.CD006258.pub2.

2.Vaziri N.D. Gut microbial translocation in the pathogenesis of systemic inflammation in patients with end-stage renal disease // Dig. Dis. Sci. 2014. 59 (9). P. 2020–2. DOI:10.1007/s10620-014-3287-z

3.Khodor S., Shatat I. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship // Pediatr. Nephrol. 2017. 32. P. 921–31. DOI:10.1007/s00467-016-3392-7

4.Барилко М., Селиверстов П., Радченко В. Дисбиоз толстой кишки и хроническая болезнь почек // Врач. 2019. 30 (2). С. 14–19. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-02

5.Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции // РМЖ. 2016. 22 (3). С. 157–162. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-157-162

6.Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации: Клинические рекомендации/раб. группа: А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин, А.Ю. Денисов, А.Ю. Земченков, А.М. Андрусев, Е.В. Шутов, О.Н. Котенко, В.Б. Злоказов // Нефрология. 2017. Т. 21 (3). С. 92–111. DOI:10.24884/1561-6274-2017-3-92-111

7.Стандарты лечебного питания: Методическое руководство. Утв. 2017. М.: МЗ РФ, 2017. 313 с.

8.Anders H.J., Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease // Kidney Int. 2013. 83. P.1010-1016. DOI: 10.1038/ki.2012.440

9.Ramezani A., Massy Z.A., Meijers B., Evenepoel P., Vanholder R. Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target // Am.J. Kidney Dis. 2016. 67 (3). P. 483–498. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.027

10.Точилина А.Г., Белова И.В., Соловьева И.В., Жирнов В.А., Иванова Т.П. Критерии оценки состава биоценоза просвета толстой кишки // Справочник заведующего КДЛ. 2016. № 8. С. 54–78.

11.Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: Приказ МЗ РФ № 231. М., 2003. 112 с.

12.Safety Demonstration of Microbial Food Cultures (MFC) in Fermented Food Products //Bulletin of the Inetrnational Dairy Federation. 2012. № 455. 64 p.

13.Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Доп. и изм.5 к СанПин 2.3.2.1078-01: СанПиН 2.3.2.2227-07; Доп. и изм. 6 к СанПиН 2.3.2.1078-01: СанПиН 2.3.2.2340-08. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 63 с.

14.Соловьева И.В., Точилина А.Г., Белова И.В., Ефимов Е.И., Новикова Н.А., Иванова Т.П. Конструирование иммобилизованной формы жидкого пробиотика // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. 2012. № 2 (3). С. 85–93.

15.Ситкин, С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. В. 124, № 12. С. 6–29.

16.Mahowald M.A., Rey F.E., Seedorf H., et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009. 106(14). P.5859–64. doi:10.1073/pnas.0901529106.

УДК 579.61

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОАГУЛАЗОНЕГАТИВНЫХ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В СТАЦИОНАРАХ НИЖНЕГО НОВГОРОДА

Борискина Е.В., Кряжев Д.В., Гординская Н.А., Ермолина Г.Б., Беляева Е.В., Шкуркина И.С.

ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Несмотря на некоторое сходство со *S. aureus*, CoNS менее патогенны и представляют меньший набор факторов вирулентности. Однако эти виды заслуживают внимания. Колонизация поверхностей и образование биопленок долгое время считались их основным фактором вирулентности. Устойчивость к антибиотикам также вносит свой вклад в вирулентность CoNS. Целью работы являлось изучение видового разнообразия CoNS, выделенных в медицинских стационарах г. Нижнего Новгорода и комплексная оценка факторов их вирулентности. Объектом исследования были 1009 штаммов CoNS, выделенные от детей и взрослых пациентов различных стационаров г. Н. Новгорода. В работе использовались классические микробиологические методы, времяпролетная MALDI-TOF масс-спектрометрия, ПЦР-RT, хромогенный метод определения продукции пенициллиназ, спектрофотометрические методы определения протеолитической активности и способности к пленкообразованию. Оценку антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04 по критериям EUCAST 2021 г. Полученные результаты подтверждают доминирование стафилококков трех видов – *S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis*. Изученные CoNS, в 73% проявляли фенотипическую резистентность к метициллину, которая в 75% случаев подтверждена наличием mecA-гена и обусловлена продукцией пенициллинсвязывающего белка. Наибольший процент метициллинрезистентных штаммов был выявлен среди *S.haemolyticus* от пациентов детского стационара, также у них отмечена высокая степень пленкообразования. Среди изолятов обнаружены штаммы, устойчивые к ванкомицину и линезолиду, что представляет интерес для дальнейшего изучения.

BIOLOGICAL FEATURES OF COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS ISOLATED IN HOSPITALS IN NIZHNY NOVGOROD

Boriskina E.V., Kryazhev D.V., Gordinskaya N.A., Ermolina G.B., Belyaeva E.V., Shkurkina I.S.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Despite some similarities with *S. aureus*, CoNS are less pathogenic and present a smaller set of virulence factors. However, these types deserve attention. Colonization of surfaces and biofilm formation have long been considered their main virulence factors. Antibiotic resistance also contributes to the virulence of CoNS. The aim of this work was to study the species diversity of CoNS isolated in medical hospitals in Nizhny Novgorod and a comprehensive assessment of the factors of their virulence. The object of the study was 1009 CoNS strains isolated from children and adult patients of various hospitals in Nizhny Novgorod. The work used classical microbiological methods, time-of-flight MALDI-TOF mass spectrometry, PCR-RT, chromogenic method for determining the production of penicillinases, spectrophotometric methods for determining proteolytic activity and ability to film formation. Antibiotic susceptibility was assessed by the disk diffusion method in accordance with MUK 4.2.1890-04 according to the EUCAST 2021 criteria. The results obtained confirm the dominance of staphylococcus of three species – *S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis*. The studied CoNS showed phenotypic resistance to methicillin in 73% of cases, which in 75% of cases was confirmed by the presence of the mecA-gene and was due to the production of penicillin-binding protein. The highest percentage of methicillin-resistant strains was found among *S. haemolyticus* from pediatric patients, and they also had a high degree of film formation. Among the isolates, strains resistant to vancomycin and linezolid were found, which is of interest for further study.

Введение. Бактерии рода *Staphylococcus* составляют нормофлору различных локусов человеческого организма, но также они способны к инвазии любых органов и тканей, инициируя поверхностные и глубокие инфекционные процессы, вызывая поражения дыхательных и мочевыводящих путей, воспалительные процессы в кишечнике, катетерассоциированные инфекции и инфекции кровяного русла, а также пищевые токсикоинфекции. Это обусловлено наличием у них факторов вирулентности и токсинов. Данные литературы последних лет свидетельствуют о патогенности для человека не только *Staphylococcus aureus*, но и коагулазонегативных стафилококков (Coagulase negative staphylococcus – CoNS) [1, 2].

Несмотря на некоторое сходство со *S. aureus*, CoNS менее патогенны и представляют меньший набор факторов вирулентности. Тем не менее, эти виды заслуживают особого внимания. Колонизация поверхностей и образование биопленок долгое время считались их основным фактором вирулентности. Кроме того, устойчивость к антибиотикам вносит свой вклад в вирулентность CoNS [3]. По литературным данным для щтаммов MRCoNS помимо устойчивости к β-лактамным антибиотикам, обусловленной наличием гена MecA в стафилококковой хромосомной касете (SCC), отмечается устойчивость к препаратам других классов [4]. В последние годы во многих частях мира было зарегистрировано снижение восприимчивости и даже устойчивости к ванкомицину и другим антибиотикам, включая аминогликозиды, тетрациклины и линкозамиды. Устойчивость к линезолиду обусловлена связыванием с 50S рибосомной субъединицей молекулы 23S рРНК и подавлением синтеза белка, а также наличием гена *Cfr*, кодирующего метилтрансферазу, которая модифицирует сайт 23S рРНК 50S субъединицы рибосомы и препятствует связыванию линезолида с ней [5]. Описаны случаи возникновения устойчивости к ванкомицину (VIS) и гликопептидам (GIS). По данным исследований штаммы стафилококков чаще проявляют устойчивость in vitro к тейкопланину, вызванную генами VraS и WalK, чем к ванкомицину, в то время как штаммы устойчивые к ванкомицину перекрестно устойчивы к тейкопланину [6]. Сообщалось о мутации в *mep* R и *mep* B генах, которые приводят к сверхэкспрессии эффлюксных насосов и появлению устойчивых к тигециклину фенотипов [5].

Цель работы. Изучение видового разнообразия CoNS, выделенных в медицинских стационарах г. Нижнего Новгорода и комплексная оценка факторов их вирулентности.

Задачи:

1. Определить доминирующие виды CoNS выделенные в стационарах г. Нижнего Новгорода
2. Проанализировать частоту выявления «проблемных» метициллинрезистентных штаммов.
3. Изучить фенотип антибиотикорезистентности CoNS.
4. Охарактеризовать биологические особенности доминирующих CoNS.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 1009 штаммов CoNS, выделенные от детей и взрослых пациентов различных стационаров г. Н. Новгорода.

В работе были использованы классические микробиологические методы, времяпролетная MALDI-TOF масс-спектрометрия, ПЦР-RT, хромогенный метод определения продукции пенициллиназ, спектрофотометрические методы определения протеолитической активности и способность к пленкообразованию, и статистическая обработка результатов. Оценку антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом (тест-система Bioanalise Турция) на агаре Мюллер-Хинтона в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и критерии оценки чувствительности EUCAST 2021 года.

Результаты и обсуждение. При анализе видового разнообразия 1009 коагулазонегативных стафилококков выявлено 16 видов. *S. epidermidis, S. haemolyticus* и *S. hominis* как у детей, так и у взрослых пациентов в исследованных биосубтратах занимали доминирующие позиции.

При исследовании изолятов CoNS в детском стационаре выявлено, что высокой гемолитической активностью обладали 81,1% штаммов *S. haemolyticus,* 18,6% *S. hominis* и 11,6% *S. epidermidis*, а у взрослых пациентов – 73,9% штаммов *S. haemolyticus,* 41,2% *S. hominis* и 12,6% *S. epidermidis*. Большинство CoNS не проявляли высокой лизоцимной активности (ЛА). У взрослых пациентов штаммы *S. hominis* обладали значительно большей ЛА (0,83±0,42 мм), чем *S. epidermidis* (0,32±0,05 мм) и *S. haemolyticus* (0,05±0,05 мм), а в детском стационаре ЛА *S. epidermidis* (0,25±0,04 мм) была достоверно выше, чем *S. haemolyticus* (0,07±0,02 мм) и *S. hominis* (0,09±0,04 мм). Изученные *S. epidermidis* отличались более высокой протеолитической активностью, как у детей (0,18±0,02 е.а./мг) так и у взрослых (0,14±0,02 е.а./мг), а штаммы *S. haemolyticus* обладали большей способностью к пленкообразованию, при этом значения степени пленкообразования у штаммов *S. haemolyticus* из детского стационара были достоверно выше (6,7±0,2 е.а.ОП), чем у взрослых пациентов (4,8±0,4 е.а. ОП).

При подсчете ранговой корреляции Спирмена у вида *S. epidermidis* от взрослых больных была отмечена сильная обратная зависимость между удельной протеолитической активностью и способностью к пленкообразованию по шкале Чертока (r=-0.91), а у детей умеренная (r=-0.35). Это можно объяснить способностью протеолитических ферментов разрушать сформированные биопленки стафилококков.

В последние годы многими исследователями антибиотикорезистентность стафилококков отмечается как важный фактор их патогенности. У всех стафилококков провели изучение активности антимикробных препаратов разных классов: амоксициллин-клавуланата, ципрофлоксацина, моксифлоксациа, амикацина, тейкопланина и ванкомицина, азитромицина, доксициклина и тигециклина, линезолида, фузидиевой кислоты, рифампицина, триметоприл-сульфаметоксазола, для скрининга метициллинрезистентности (MR) – цефокситин. Было показано, что MR изолятов в детском стационаре было 74,6%, а во взрослых – 63,5%. При сравнении числа метициллинрезистентных изолятов у доминирующих видов выявлено, что MR штаммы наиболее часто в детском и взрослом стационарах встречались среди *S. haemolyticus* (85,8 и 81,0%, соответственно), а также у *S. epidermidis* (67,9 и 61,8%) и *S. hominis* (65,6 и 71,4%).

Продукция пенициллинсвязывающего белка у фенотипически MRCoNS подтверждена у 75% штаммов наличием гена mecA, а β-лактамазы – у 81% тестом с нитроцефином. В отношении β-лактамазопродуцирующих изолятов амоксициллин/клавуланат in vitro был активен в 34% случаев. Известно, что MRCoNS устойчивы не только к β-лактамным антибиотикам, но и могут проявлять ассоциированную резистентность к препаратам других классов: макролидам – 73%, аминогликозидам – 60% и фторхинолонам – 69%, триметоприл-сульфаметоксазолу – 41%.

Среди MRCoNS выделено два ванкомицинрезистентных штамма *S. haemolyticus* и *S. hominis*, кроме того, было выделено 2 штамма, устойчивых к линезолиду – *S. sciuri* и *S. epidermidis*. У двух изолятов *S. xylosus*, а также у *S. epidermidis, S. sciur*i и *S. caprae,* выявлена одновременная устойчивость и к ванкомицину, и к линезолиду. Единственным препаратов проявляющим 100% активность в отношении изученных CoNS является тигециклин.

Заключение. Полученные результаты подтверждают доминирование стафилококков трех видов – *S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis*. Изученные CoNS, в 73% проявляли фенотипическую резистентность к метициллину, которая в 75% случаев подтверждена наличием mecA-гена и обусловлена продукцией пенициллинсвязывающего белка. Наибольший процент метициллинрезистентных штаммов был выявлен среди *S. haemolyticus* от детей, также у них отмечена высокая степень пленкообразования. Среди изолятов детского стационара обнаружены штаммы, разных видов, не только доминирующих, устойчивые к ванкомицину и линезолиду, что представляет интерес для дальнейшего изучения.

Литература:
1. Argemi X., et al. Coagulase-negative staphylococci pathogenomics // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 5.
2. França A., et al. Virulence Factors in Coagulase-Negative Staphylococci // Pathogens. 2021. V. 10. № 2. P. 170.
3. Leitão J. H. Microbial virulence factors // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 15. P. 1–6.
4. Miragaia M. Factors contributing to the evolution of Meca-mediated β-lactam resistance in staphylococci: Update and new insights from whole genome sequencing (WGS) // Front. Microbiol. 2018. V. 9. № NOV.
5. Shariati A., et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci strains: A systematic review and meta-analysis // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2020. V. 9. № 1. P. 1–20.
6. Vimberg V., et al. Teicoplanin resistance in Staphylococcus haemolyticus is associated with mutations in histidine kinases VraS and WalK // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2018. V. 90. № 3. С. 233–240.

УДК 616.34-002:618.2

МЕСТНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Гапон[1] М.Н., Твердохлебова[1] Т.И., Логинов[2] И.А., Тагиров[3] З.Т.
[1]ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
[3]Колледж ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Работа посвящена исследованию местного цитокинового статуса у беременных с дисбиозом толстой кишки до и после его комплексной коррекции на разных сроках гестации. Установлено, что у беременных с дисбиозом отмечалась активная продукция провоспалительных цитокинов с широким разбросом значений, свидетельствующим о нестабильности местной иммунной защиты. Коррекция нарушений микробиома толстой кишки достигала полного восстановления местного микробного и цитокинового баланса только при её осуществлении в первом триместре беременности, что указывает на важность раннего проведения мероприятий.

LOCAL CYTOKINE STATUS IN PREGNANT WOMEN AFTER CORRECTION OF MICROECOLOGICAL DISORDERS OF THE COLON

Gapon[1] M. N., Tverdokhlebova[1] T. I., Loginov[2] I. A., Tagirov[3] Z. T.
[1]FBUN "Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology" of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia
[2]FGBOU VO "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia
[3]Colledge Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The work is devoted to the study of the local cytokine status in pregnant women with colonic dysbiosis before and after its complex correction at different gestational stages. It was found that pregnant women with dysbiosis had an active production of proinflammatory cytokines with a wide range of values, indicating the instability of the local immune defense. Correction of disorders of the colon microbiome achieved complete restoration of the local microbial and cytokine balance only when it was carried out in the first trimester of pregnancy, which indicates the importance of early intervention.

Введение. Актуальной проблемой современного здравоохранения является борьба с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в стационарах различного профиля. Поиск эффективных мер по профилактике распространения ИСМП в родовспомогательных учреждениях может снизить заболеваемость родильниц и смертность новорождённых.

Известно, что эпидемический процесс ИСМП определяется высокой концентрацией пациентов со сниженной иммунорезистентностью, обусловленной нарушением микроэкологического равновесия в толстой кишке человека. Вырабатываемые клетками кишечника цитокины, благодаря своей высокой биологической активности, осуществляют межклеточное взаимодействие в иммунной системе и играют ведущую роль в развитии транслокации условно-патогенной микрофлоры, приводящей к развитию воспалительного процесса [7, 8, 9]. Влияние цитокинового баланса на формирование и поддержание колонизационной резистентности кишечника [8] позволяет ориентироваться на него при оценке дисбиоза толстой кишки и его восстановлении.

Материалы и методы. Всего обследовано 90 женщин на разных сроках гестации: 32 – в первом триместре, 30 – во втором триместре, 28 – в третьем триместре. Оценку состояния микрофлоры толстой кишки проводили в соответствии с МР 2007 г. [4] и ОС 91500.110004-2003 МЗ России [6]. Содержание в копрофильтратах про- и противовоспалительных цитокинов (Ил-1β, Ил-2, Ил-4, Ил-6, Ил-8, Ил-10, γ-ИФН) определяли методом ИФА. Контролем служили показатели интерлейкинов в сыворотке крови, приведённые в инструкции по применению тест-систем «ИФА-БЕСТ». Цитокиновый индекс (Иц) вычисляли согласно МР 2.2.90049-11 [5]. Результаты исследования обработаны программой EXCEL с использованием библиотеки статистических функций. Для коррекции дисбиоза использовали комплекс препаратов разнонаправленного действия: ферменты, сорбенты, пробиотики, пребиотики, препараты, элиминирующие условно-патогенные микробы, а также продукты функционального питания. Исследование проведено в соответствии с положениями действующих международных и российских законодательных актов, при добровольном письменном согласии обследуемых.

Результаты и обсуждение. Результаты бактериологического исследования женщин показали, что не зависимо от срока беременности, выявлялось нарушение микробного состава толстой кишки разной степени тяжести. В большинстве случаев у беременных преобладала II и III степень дисбиоза: в первом триместре чаще встречалась II степень дисбиоза, во втором и третьем триместрах – III степень. На последнем сроке гестации у 93,75% беременных женщин общее число УПМ достоверно увеличивалось в 1,6 раза ($p<0,05$) относительно этих же показателей в первом триместре.

Проводимая коррекция I и II степени дисбиоза в I триместре имела положительную динамику восстановления микробного равновесия у 93,8% беременных. При этом отмечалось восстановление численности лакто- и бифидобактерий до возрастной нормы (Lg 7 и Lg 9 соответственно). Количество кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью сохранялось стабильным (Lg 7). Численность отдельных представителей УПМ (клебсиелл, лактозонегативных эшерихий, золотистого стафилококка) превышающая норму на порядок, возвращалась к референсным значениям (менее Lg 4).

Определение количества цитокинов в копрофильтратах беременных с дисбиозом толстой кишки позволило установить диапазон их величин. В таблице отражено содержание разных классов цитокинов в копрофильтратах беременных женщин до и после коррекции дисбиоза толстой кишки (таблица 1).

Так у беременных с дисбиозом среднее количество γ-ИФН находилось в диапазоне от 0 до 50 пг/мл; ИЛ-1β – от 0 до 250 пг/мл; ИЛ-2 – от 1 до 108 пг/мл; ИЛ-4 – от 0 до 15 пг/мл; ИЛ-6 – от 0 до 30 пг/мл; ИЛ-8 – от 0 до 200 пг/мл; ИЛ-10 – от 1 до 34 пг/мл. Очевидно, что большой разброс величин цитокинов у беременных с дисбиозом свидетельствует о нестабильности местной иммунной резистентности при данном состоянии. После положительно проведённой коррекции содержание γ-ИФН не определялось; количество

ИЛ-1β выявлялось в диапазоне от 0 до 3 пг/мл; ИЛ-2 – от 7 до 10 пг/мл; ИЛ-4 – от 0 до 4 пг/мл; ИЛ-6 – от 0 до 4 пг/мл; ИЛ-8 – от 0 до 6 пг/мл; ИЛ-10 – от 1 до 5 пг/мл.

Таблица 1. Среднее количество цитокинов в копрофильтратах беременных до и после успешно проведенной коррекции дисбиоза толстой кишки

Беременные	Средние показатели цитокинов (пг/мл)						
	γ-ИФН	ИЛ-1β	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
Референсные значения	0–10	0–11	0–10	0–4	0–10	0–10	0–20
До коррекции дисбиоза	4,8	12,5	31,2	1,59	1,23	9,45	0,64
Диапазон цитокинов	0–50	0–250	1–108	0–15	0–30	0–200	1–7
После коррекции дисбиоза	0	1,5	4,5	3,1	0,7	0,5	3,25
Диапазон цитокинов	0	0–3	7–10	0–4	0–4	0–6	1–5

Из данных, представленных в таблице, видно, что среднее содержание провоспалительных цитокинов γ-ИФН, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-6 наиболее велико у беременных до коррекции и составляет, соответственно, 4,8 пг/мл, 12,5 пг/мл, 9,45 пг/мл, 31,2 пг/мл, 1,23 пг/мл. После проведённой коррекции отмечалось более высокое содержание противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-4 (3,1 пг/мл против 1,59 пг/мл), ИЛ-10 (3,25 пг/мл против 0,64 пг/мл).

Рассчеты Иц в копрофильтратах беременных с дисбиозом выявили его высокий уровень от 1 у.е. до 36 у.е. Однако сопоставление значений Иц со степенью дисбиоза кишечника выявило их соответствие в 58% случаев, тогда как уровень γ-ИФН – в 96%. Ранее нами была установлена прямая связь показателей γ-ИНФ со степенью дисбиотических нарушений у разных гендерных групп [1, 2, 3], что позволило использовать этот показатель для оценки эффективности проводимой коррекции у беременных. Так при нормомикробиоценозе и I степени дисбиоза толстой кишки диапазон значений γ-ИФН находился в пределах от 0 до 10 пг/мл; при II степени – от 10 до 100 пг/мл; при III степени – от 100 до 1000 пг/мл. При этом среднее содержание γ-ИНФ составляло при I степени – 3,97 пг/мл, при II – 48,9 пг/мл, при III – 422,9 пг/мл.

У беременных с дисбиозом кишечника зафиксирована интенсивная продукция провоспалительных цитокинов – γ-ИФН, ИЛ-1β, ИЛ-8 и широкий разброс показателей цитокинов. Сравнение местного цитокинового баланса в динамике беременности показало, что к последнему сроку гестации у большинства беременных отмечалось повышенное содержание γ-ИФН, ИЛ-2 и ИЛ-10. На последнем сроке гестации среднее количество γ-ИФН превышало первоначальный уровень более чем в 2 раза ($p<0,05$). Цитокиновый дисбаланс у беременных с дисбиозом, указывает на слабость локального иммунитета и способность их являться переносчиками ИСМП в стационарах.

Успешный исход коррекции, проводимой во втором триместре, составил 56,7%. В третьем триместре лишь в 3,57% случаев, отмечалось незначительное увеличение числа нормальных эубионтов, при стабильно высоком содержании УПМ (Lg 6-7). После коррекции, осуществляемой в первом триместре, средние показатели γ-ИФН значительно изменились и достигли нулевых значений. При коррекции, проводимой во втором триместре средние значения γ-ИФН составили 12,7 пг/мл. Коррекция в третьем триместре не дала достоверно значимых изменений высокого количества γ-ИФН, составившего в среднем 375 пг/мл.

В результате исследования установлено, что на позднем сроке беременности коррекция микрофлоры является малопродуктивной, о чём свидетельствует стабильно высокий уровень γ-ИФН, отражающий наличие воспалительного процесса, препятствующего

восстановлению микробного равновесия. Максимальный эффект отмечен при коррекции дисбиоза на ранних сроках гестации. Микроэкологические нарушения, выявленные в начале беременности, не сопряжены с воспалительным процессом, что позволяет в большинстве случаев восстановить микробную экологию толстой кишки у беременных.

Заключение. Изучение состояния цитокинового профиля в копрофильтратах 90 женщин после коррекции дисбиоза толстой кишки, проводимой в разные триместры беременности, показало снижение количества γ-ИФН до физиологического уровня при отсутствии условно-патогенных микробов в 93,8% случаев в I триместре, в 56,7% случаев во II триместре, в 3,57% случаев в III триместре, что свидетельствует об эффективности проводимых мероприятий на ранних сроках беременности. Осуществление коррекции дисбиоза на поздних сроках беременности не привело к желаемым результатам.

Литература:

1.Гапон М. Н. Показатели иммунитета и локальной защиты у людей с дисбактериозом кишечника / М. Н. Гапон, Л. Н. Терновская, О. В. Денисенко и др. // ЖМЭИ. 2014. № 4. С. 65–68.

2.Гапон М. Н. Показатели местного цитокинового статуса людей с дисбактериозом толстой кишки / М. Н. Гапон, Л. Н. Терновская, О. В. Акелина и др. // ЖМЭИ. 2014. № 6. С. 73–77.

3.Гапон М. Н. Местный цитокиновый статус у беременных с дисбактериозом кишечника / М. Н. Гапон, В. Я. Зарубинский, И. С. Полищук и др. // MEDICUS. 2016. № 6. С. 58–61.

4.Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические рекомендации. М., 2007. 68 с.

5.Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий. Методические рекомендации 2.2.90049-11. М.: Федеральный Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011.

6.Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» Приказ Минздрава РФ № 231 от 09.06.2003. М., 2003.

7.Хаитов Р. М. Иммунная система и заболевания желудочно-кишечного тракта / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Вестник РАМН. 1997. № 11. С. 13–17.

8.Хромова С. С. Иммунорегуляция в системе микрофлора-интестинальный тракт / С. С. Хромова, Б. А. Ефимов, Н. П. Тарабрина и др. // Аллергология и иммунология. 2004. Т. 5. № 2. С. 265–271.

9.Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. Am. J. Physiol. 2004, 286: G367–G376.

УДК 579.61, 579.63

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ УРОПАТОГЕННЫХ *E. COLI* К КОММЕРЧЕСКИМ ФАГОВЫМ ПРЕПАРАТАМ

Колупаева Л.В.[1,2], Слукин П.В.[1], Фурсова Н.К.[1]

[1]ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск, Россия

[2]Пущинский государственный естественно-научный институт, Пущино, Россия

Аннотация. Препараты на основе бактериофагов в последние годы рассматриваются как перспективная альтернатива антибиотикам. Наиболее актуально использование бактериофагов против резистентных и полирезистентных штаммов патогенных микроорганизмов. В последние годы отмечается значительный рост антибиотико-резистентности у возбудителей урологических инфекций, в том числе у уропатогенных *E. coli* (УПЭК). В исследовании проведена оценка чувствительности клинических штаммов УПЭК к трем коммерческим бактериофаговым препаратам, показано, что чувствительные штаммы составили 87%, а нечувствительные к данным препаратам – 13%.

SENSITIVITY OF UROPATHOGENIC *E. COLI* TO COMMERCIAL PHAGE PREPARATIONS

Kolupaeva L.V.[1,2], Slukin P.V.[1], Fursova N.K.[1]
[1]*State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia*
[2]*Pushchino State Institute of Natural Science, Pushchino, Russia*

Abstract. In recent years, preparations based on bacteriophages have been considered as a promising alternative to antibiotics. The most important bacteriophages use is against drug-resistant and multidrug resistant strains of pathogenic microorganisms. In recent years, there has been a significant increase in antibiotic resistance in agents of urological infections, including uropathogenic *E. coli* (UPEC). The study evaluated the sensitivity of clinical UPEC strains to three commercial bacteriophage drugs. It was shown that 87% UPEC strains were sensitive to these preparations, and 13% of them were insensitive.

Введение. В последние годы в мире возросло число антибиотикорезистентных клинически значимых бактерий, в том числе и экстремально резистентных штаммов. Выделяемые из клинических материалов микроорганизмы, как правило, устойчивы к целому ряду лекарственных препаратов, что становится чрезвычайно актуальной проблемой для здравоохранения и медицины, в том числе при лечении урологических инфекций [1, 2]. Альтернативой антибиотикам в последние годы рассматриваются вирусы бактерий – бактериофаги (фаги) [3, 4]. В настоящее время бактериофаги уже используются для предупреждения и лечения различных бактериальных заболеваний. В России ведущим лидером фармацевтических компаний, производящих препараты на основе бактериофагов в качестве лекарственных средств, является компания НПО «Микроген» [5]. Целью данного исследования является оценка чувствительности клинических штаммов УПЭК, выделенных от пациентов с урологическими инфекциями, к трем коммерческим лекарственным препаратам бактериофагов.

Материалы и методы. В работе использовали штаммы УПЭК (n=244), выделенные от пациентов урологических отделений из разных регионов России. Чувствительность к 7 антибиотикам (АБ) пяти функциональных классов, применяемых в урологической практике – бета-лактамам, фторхинолонам, аминогликозидам, фосфомицину и нитрофуранам – определяли методом серийных разведений в бульоне, результаты интерпретировали по EUCAST 9.1 (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

Категорию резистентности штамма определяли в соответствии с Magiorakos et al., 2012 [6]. В исследовании использовали коммерческие препараты бактериофагов, которые способны проявлять активность в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*: «Сексатафаг®» (АО НПО «Микроген» «Пермское НПО «Биомед», Пермь, Россия), «Бактериофаг колипротейный» и «Пиобактериофаг комплексный» (АО НПО «Микроген» «ИМБИО», Нижний Новгород, Россия). Тестирование проводили *spot*-методом на плотной питательной среде ГРМ №1 (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия). Чашки Петри инкубировали в термостате при температуре 37°С в течение 24 ч. Учёт результатов производили по степени лизиса тест-культуры и оценивали по четырех-крестной системе (системе плюсов) [2].

Результаты и обсуждение. По результатам исследования 127 штаммов УПЭК (52%) были отнесены к категории резистентных (R) – имели устойчивость хотя бы к одному из использованных антибиотиков, 105 штаммов (43%) – к категории множественно лекарственно устойчивых (MDR) – имели устойчивость по крайней мере к одному антибиотику из трех функциональных классов, 12 штаммов (5%) – к категории чувствительных (S) – были чувствительны ко всем использованным антибиотикам.

Показано, что 27% штаммов УПЭК были чувствительны ко всем трем препаратам бактериофагов, с оценкой хорошо (++++ и +++), а 13% штаммов проявляли чувствительность только к одному бактериофагу из трех. Наибольшим спектром активности

обладал препарат «Пиобактериофаг комплексный» – к нему были чувствительны 80% штаммов УПЭК. При этом 61% штаммов хорошо лизировались данным фагом, тогда как 20% штаммов были устойчивы к этому лекарственному препарату (таблица 1). Менее чувствительными штаммы УПЭК оказались к препаратам «Секстафаг®» и «Бактериофаг колипротейный» (69% и 66%, соответственно). Однако 31 штамм УПЭК (13%), в изучаемой коллекции были устойчивы ко всем использованным препаратам бактериофагов.

Показано, что лизировались хотя бы одним из препаратов бактериофагов с оценкой «хорошо» 65% MDR штаммов УПЭК, 74% R-штаммов и 67% S-штаммов. В то же время среди штаммов УПЭК, которые не лизировались коммерческими препаратами бактериофагов, были 16 MDR-штаммов, 14 R-штаммов и 1 S-штамм.

Таблица 1. Доля клинических штаммов УПЭК (n=244), чувствительных к препаратам бактериофагов

Препарат/Показатель	Доля штаммов, %		
	«Бактериофаг колипротейный»	«Сексатафаг®»	«Пиобактериофаг комплексный»
Хорошо лизируют (++++ и +++)	37	43	61
Слабо лизируют (++ и +)	29	26	19
Не лизируют (-)	34	31	20

Заключение. Большинство использованных в работе клинических штаммов уропатогенных *E. coli* были чувствительны к коммерческим препаратам бактериофагов «Бактериофаг колипротейный», «Сексатафаг®» и «Пиобактериофаг комплексный»: к одному из препаратов были чувствительны 13% штаммов, к двум препаратам одновременно – 15% штаммов, ко всем трем препаратам – 57% штаммов. Доля не чувствительных ни к одному из названных препаратов штаммов УПЭК составила 13%. Полученные данные указывают на необходимость поиска новых бактериофагов для создания комплексных препаратов с расширенным литическим спектром против современных клинических штаммов УПЭК.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Литература:

1.Fauconnier A, Nagel TE, Fauconnier C, Verbeken G, De Vos D, Merabishvili M and Pirnay J-P. The Unique Role That WHO Could Play in Implementing Phage Therapy to Combat the Global Antibiotic Resistance Crisis // Frontiers in Microbiology. 2020. V. 11:1982. doi: 10.3389/fmicb.2020.01982.

2.Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Sulham K. and A.F. Shorr A.F. Multiple antimicrobial resistance and outcomes among hospitalized patients with complicated urinary tract infections in the US, 2013–2018: a retrospective cohort study // BMC Infectious Diseases. 2021. № 159. https://doi.org/10.1186/s12879-021-05842-0.

3.Асланов Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глабальной устойчивости к антибиотикам // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 106–110.

4.Зубров А.Ю., Каркищенко Н.Н., Папов Д.В., Жиленков Е.Л., Папова В.М. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно профилактических фаговых препаратов // Биомедицина. 2012. № 1. С. 134–138.

5.Бактериофаги. [Электронный ресурс] АО «НПО» «Микроген» – 2017: [сайт]. URL: http://www.microgen.ru/products/bakteriofagi/ (дата обращения: 16.02.2021).

6.Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // Clin Microbiol Infect. 2012. V. 18. № 3. P. 268–281.

УДК 571.27

ОЦЕНКА ВИРУЛЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN VIVO*

Колупаева Н.В., Рудницкая Т.И., Фурсов М.В.
ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск, Московская область, Россия

Аннотация. Штаммы семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis*, обладающие высокой трансмиссивностью и лекарственной устойчивостью, составляют большой процент среди пациентов с тяжелыми формами туберкулеза в России. Для оценки вирулентности была использована мышиная модель. Изученные штаммы обладали множественной (120/26) и широкой (267/47) лекарственной устойчивостью. Оценка показателя бактериальной нагрузки паренхиматозных органов мышей выявил достоверные различия между штаммами. Анализ гистологический картины органов показал, что все штаммы были способны вызывать специфический туберкулезный процесс у мышей. Показано, что наиболее вирулентным среди изученных штаммов, являлся штамм *M. tuberculosis* 267/47.

ASSESSMENT OF THE VIRULENCE OF CLINICAL STRAINS *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN VIVO*

Kolupaeva N.V., Rudnitskaya T.I., Fursov M.V.
State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow region, Russia

Abstract. The strains of the Beijing genotype family of Mycobacterium tuberculosis have caused large outbreaks of tuberculosis, sometimes involving multidrug resistance in Russia. The mouse model was used to assess the virulence. The studied strains were assigned to MDR (120/26) and XDR (267/47). The bacterial loads in the parenchymal organs were significantly different between studied groups. Histological analysis showed that all strains caused a specific tuberculosis process. It was shown that the M. tuberculosis strain 267/47 was the most virulent among the studied strains.

Введение. Туберкулез – инфекционное заболевание, вызывающее миллионы смертей по всему миру. По данным ВОЗ в 2019 г. в мире было зарегистрировано 10 млн случаев заболевания туберкулезом, и этот параметр в последнее время остается на сравнительно стабильном уровне [1]. В России большинство случаев заболевания связано с инфицированием штаммами генетического семейства Beijing (50–80% от общего числа зарегистрированных случаев туберкулеза) [2]. По литературным данным, в сравнении с другими генетическими семействами, штаммы данного семейства обладают высокой вирулентностью и высоким уровнем устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Цель данного исследования: изучение вирулентных свойств клинических штаммов *M. tuberculosis*, принадлежащих к генетическим семействам Beijing на мышиной модели.

Материалы и методы. В работе были использованы 2 клинических штамма *M. tuberculosis* 267/47 и 120/26, относящихся к генетическому семейству Beijing, выделенных из мокроты двух пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, 18.04.2018 и 17.05.2018, соответственно. Для сравнения использовали вирулентный лабораторный штамм *M. tuberculosis* H37Rv, полученный из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов «ГКПМ-Оболенск» (В-4825).

Чувствительность к противотуберкулезным препаратам проводили нитратредуктазным методом [3], XDR-тест и PZA-тест (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия). Лекарственные препараты использовали в критических концентрациях: изониазид (1 мкг/мл), рифампицин (40 мкг/мл), стрептомицин (10 мкг/мл), этамбутол (2 мкг/мл), амикацин (30 мкг/мл),

канамицин (30 мкг/мл), капреомицин (30 мкг/мл), офлоксацин (3 мкг/мл) и пиразинамид (1000 мкг/мл) [4].

Все эксперименты на животных проводились в полном соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых в научных целях), а также требований Санитарных правил 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и возбудителями паразитарных болезней» и Ветеринарного протокола № ВП-2020/10. по биоэтике Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии.

Мыши линии C57BL/6 возрастом 14–15 недель и весом 22–27 г. (n=132) были получены в питомнике «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Для оценки вирулентности клинических штаммов проводили внутривенное заражение мышей взвесью клеток штаммов *M. tuberculosis* в дозе 5×10^6 КОЕ/животное, в объеме 100 мкл. Ежедневно осуществляли контроль изменения веса и выживаемости животных. Для оценки степени вирулентности клинических штаммов проводили анализ микобактериологической нагрузки и изменений гистологической картины паренхиматозных органов (селезенки, печени, легкого) на 30, 60 и 90 сутки. Все эксперименты по оценке вирулентности клинических штаммов *M. tuberculosis* проводились в 3 повторностях.

Результаты и обсуждение. Определена лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам. Штамм 120/26 отнесен к группе МЛУ (устойчив к изониазиду 10 мкг/мл, рифампицину 40 мкг/мл, стрептомицину 10 мкг/мл, этамбутолу 2мкг/мл), штамм 267/47 отнесен к группе ШЛУ (устойчив к изониазиду 10 мкг/мл, рифампицину 40 мкг/мл, стрептомицину 10 мкг/мл, этамбутолу 2 мкг/мл, канамицину 30 мкг/мл, амикацину 30 мкг/мл, капреомицину 40 мкг/мл, офлоксацину 3 мкг/мл, пиразинамиду 1000 мкг/мл).

Выживаемость мышей на 150 сутки после инфицирования штаммами 267/47, 120/26 и H37Rv, составила 10%, 40% и 70%, соответственно. При этом инокуляция мышей микобактериальными клетками вызвала снижение массы тела животных, что значительно отличало экспериментальные группы от контрольной группы неинфицированных мышей. Бактериальная нагрузка в легких мышей, инфицированных штаммами 267/47, 120/26 и H37Rv увеличивалась с 14-го по 60-й день. На 90-й день бактериальная нагрузка легких микобактериясми штаммов H37Rv и 120/26 была снижена до исходного уровня, в то время как при заражении клетками штамма *M. tuberculosis* 267/47 наблюдалось увеличение обсемененности легких. Микобактериальная нагрузка в селезенке увеличивалась к 30-му дню и снижалась к 90-му во всех группах. Однако, на 90-й день показатель обсемененности у группы животных, инфицированных *M. tuberculosis* 267/47, был значительно выше, в отличие от групп, зараженных H37Rv ($p\leq0,05$) и 120/26 ($p\leq0,01$). Согласно полученным данным, уровень бактериальной нагрузки печени на 90-е сутки после заражения штаммом 267/47 был значительно выше ($p\leq0,01$) по сравнению остальными группами животных.

Анализ гистопатологических изменений в легочной ткани мышей на 90 сутки после инфицирования штаммом H37Rv выявил типичную картину для мышей, зараженных туберкулезом, обширные клеточные инфильтраты (в основном макрофаги) по всей доле легкого. При изучении гистологических срезов тканей легких мышей, зараженных клиническими штаммами микобактерий 267/47 и 120/26 помимо типичной картины были обнаружены фибробласты, в большей степени в тканях легких у мышей, зараженных штаммом 267/47. Гистологическое исследование селезенки выявило, что заражение штаммом 267/47 существенно изменило соотношение красной и белой пульпы в селезенке. Ткани печени мышей, инфицированных клетками штаммов *M. tuberculosis* H37Rv и 120/26, вызывали сходные гистологические изменения: наличие небольших размеров одиночных гранулем. Штамм 267/47 вызывал образование инфильтратов в паренхиме печени, содержащих различные клетки (в основном полиморфно-ядерные лейкоциты).

Заключение. В исследовании было установлено, что наибольшей вирулентностью обладает ШЛУ штамм *M. tuberculosis* 267/47, отнесенный к генетическому семейству Beijing Europe/Russia W148 outbreak. Об этом свидетельствуют данные выживаемости животных, показатели микобактериальной обсемененности и гистологической картины паренхиматозных органов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Литература:

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Беспятых Ю.А. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* генотипа Beijing в условиях *in vivo* / Ю.А. Беспятых, Т.И. Виноградова, О.А. Маничева, Н.В. Заболотных, М.З. Догонадзе, М.Л. Витовская, А.С. Гуляев, В.Ю. Журавлев, Е.А. Шитиков, Е.Н. Ильина // Инфекция и иммунитет. – 2019. Т 9. № 1. С. 173–182.
3. Domotenko L.V. Experience of using TB test kit for the rapid drug susceptibility testing of M. tuberculosis / L.V. Domotenko, T.P. Morozova, I.G. Shemyakin, A.P. Shepelin // Klin. Lab. Diagnos. (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). – 2020. V. 65. No. 2. P. 122–130.
4. Angeby K.A. Rapid and inexpensive drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis with a nitrate reductase assay / K.A. Angeby, L. Klintz, S.E. Hoffner // J. Clin. Microbiol. – 2002. V. 40. No. 2. P. 553–553.

УДК 616-093/-098

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И РОТОГЛОТКИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, СЕРОПОЗИТИВНЫХ И СЕРОНЕГАТИВНЫХ К *SARS-COV-2*

Решетникова И.Д.[1,2], Тюрин Ю.А.[1,3], Баязитова Л.Т.[1,3], Халдеева Е.В.[1], Лисовская С.А.[1,3], Куликов С.Н.[1,2], Агафонова Е.В.[1,3], Исаева Г.Ш.[1,3], Зиатдинов В.Б.[1]

[1]*ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, г. Казань, Россия*

[2]*ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия*

[3]*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия*

Аннотация. Изучены особенности микробиоты верхних дыхательных путей и ротоглотки у медицинских работников многопрофильного стационара г. Казани, который был перепрофилирован для оказания медицинской помощи больным COVID-19, серопозитивных (n=28) и серонегативных к *SARS-CoV-2* (n=33) и рассчитаны факторы риска для микроорганизмов, потенциальных источников внутрибольничного инфицирования. Определение антител IgG к SARS-CoV-2 проводили методом двухстадийного непрямого варианта твердофазного ИФА с использованием тест системы «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ». Идентификация микроорганизмов выполнена в соответствии с нормативными документами. Проведен статистический анализ: расчет отношения шансов методом четырехпольной таблицы с 95% достоверным интервалом. У серопозитивных медицинских работников отмечена высокая значимость колонизации верхних дыхательных путей и ротоглотки представителями β-гемолитических стрептококков, а также *Staphylococcus aureus*; меньшая значимость – для бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий, в т.ч., *Pseudomonas aeruginosa.*

Необходимо своевременное выявление микст-инфицирования у медицинских работников с последующей санацией верхних дыхательных путей и ротоглотки с целью предупреждения возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

THE STUDY RESULTS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND OROTOPHARYNGS MICROBIOTA IN MEDICAL WORKERS, SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE TO SARS-COV-2

Reshetnikova I.D.[1,2], Tyurin Yu. A.[1,3], Bayazitova L.T.[1,3], Khaldeeva E.V.[1], Lisovskaya S.A.[1,3], Agafonova E.V.[1,3], Kulikov S.N.[1,2], Isaeva G.Sh.[1,3], Ziatdinov V.B.[1]

[1]*Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia*

[2]*Kazan Federal University, Kazan, Russia*

[3]*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

Abstract. The features of the microbiota of the upper respiratory tract and oropharynx were studied in medical workers of a multidisciplinary hospital in Kazan, which was redesigned to provide medical care to patients with COVID19, seropositive (n=28) and seronegative to SARS-CoV-2 (n=33), and risk factors were calculated for microorganisms, potential sources of nosocomial infection. Determination of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was carried out by the method of a two-stage indirect variant of solid-phase ELISA using the test system "SARS-CoV-2-IgG-ELISA-BEST". The identification of microorganisms is carried out in accordance with the regulatory documents. Statistical analysis was carried out: calculation of the odds ratio by the method of a four-field table with a 95% reliable interval. In seropositive medical workers, a high significance of colonization of the upper respiratory tract and oropharynx by representatives of β-hemolytic streptococci, as well as *Staphylococcus aureus*; less significance for bacteria of the *Enterobacteriaceae* family and non-fermenting gram-negative bacteria, including Pseudomonas aeruginosa.It is necessary to timely identify mixed infection in medical workers with subsequent sanitation of the upper respiratory tract and oropharynx in order to prevent the occurrence of infections associated with medical care.

Введение. По данным научных публикаций, бактериальное коинфицирование пациентов, больных пневмонией новой коронавирусной этиологии, в целом, развивается в 7% случаев [1]. Однако показано, что у пациентов с наличием SARS-CoV-2, находящихся в отделениях интенсивной терапии, бактериальная коинфекция развивалась в 3,5 раза чаще, чем у больных, получающих лечение в других общих отделениях. Необходимо отметить различную роль патогенов, выявляемых при коинфекции, среди которых доминируют *S. aureus, S. pneumoniae, P. aeruginosa, H. influenzae, Candida albicans, C. glabrata, Aspergillus spp.* и др., что определяет необходимость уделять внимание не только диагностике COVID-19, но и возможных бактериальных осложнений, вызванных оппортунистическими патогенами. Сочетанное инфицирование синегнойной палочкой, патогенными грибами косвенно указывает на значительный вклад внутрибольничного инфицирования вследствие длительной госпитализации пациентов с SARSCoV-2 [2, 3]. В связи с этим возникает актуальная необходимость оценить состояние микробиоты верхних дыхательных путей (ВДП) и ротоглотки у медицинских работников (МР), оказывающих помощь больным новой коронавирусной инфекцией, как категории повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 и развития пневмоний, а также возможного микст-инфицирования.

Цель исследования оценить особенности микробиоты ВДП и ротоглотки у МР серопозитивных и серонегативных к SARS-CoV-2 многопрофильного стационара г. Казани, который был перепрофилирован для оказания медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией и рассчитать факторы риска для микроорганизмов, потенциальных источников внутрибольничного инфицирования.

Материалы и методы. Методом случайной выборки были отобраны 61 МР. После подписания информированного согласия были собраны клинические, анамнестические данные и эпидемиологический анамнез в отношении SARS-CoV-2 с помощью специально разработанной анкеты.

Методом двухстадийного непрямого варианта твердофазного ИФА для определения IgG к SARS-CoV-2 с использованием тест системы «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» сформировано две группы МР: серопозитивных МР SARS-CoV-2 (n=28) и серонегативных МР к SARS-CoV-2 (n=33).

Идентификация микроорганизмов выполнена в соответствии с нормативными документами.

Проведен статистический анализ номинальных данных: расчет отношения шансов методом четырехпольной таблицы с 95% достоверным интервалом.

Результаты и обсуждение. Результаты сравнения частоты обнаружения микроорганизмов в биопробах МР в зависимости от обнаружения антител к *SARS-CoV-2* и расчёт ОШ (риск фактора) представлен в таблице 1.

Таблица 1. Состояние микробиоты верхних дыхательных путей и ротоглотки у медицинских работников в зависимости от обнаружения антител к SARS-CoV-2

Группы микроорганизмов		Антитела к SARS-CoV-2				p	ОШ, 95% ДИ
		Обнаружены (n=28)		Не обнаружены (n=33)			
		Абс.	%	Абс.	%		
Гр(+) бактерии	*Staphylococcus aureus*	10	35,7	3	9,09	0.02	5.5 (1.4-6.6)
	Коагулазонегативные стафилококки	1	3,5	1	3,03	0.02	1.1 (0.1-19.0)
	Streptococcus pyogenes	3	10,7	4	12,12	0.02	0.8 (0.2-4.2)
	β- гемолитические стрептококки	27	96,4	10	30,3	0.001	62.0 (7.3-90.0)
	Streptococcus pneumoniae	2	7,14	2	6,06	0.01	1.2 (0.2-9.0)
Бактерии семейства *Enterobacteriaceae*	*Escherichia coli*	2	7,14	1	3,03	0.002	2.5 (0.2-28.0)
	Klebsiella spp	2	7,14	1	3,03	0.01	2.5 (0.2-28.0)
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	*Pseudomonas aeruginosa*	1	3,5	1	3.03	0.02	1.2
Грибы рода *Candida*		5	17,8	4	12,1	0.003	1.6 (0.4-6.5)

Примечание: Проведен статистический анализ номинальных данных: расчет отношения шансов методом четырехпольной таблицы с 95% достоверным интервалом.

Характер микробиоты у серопозитивных пациентов показал доминирование бактерий группы *Streptococcus*, причем у 96,4% обследованных обнаружены *β*-гемолитические стрептококки (ОШ 62.0). При этом у 4 пациентов степень колонизации составила 10^4 КОЕ/мл; у 8 – 10^3 КОЕ/мл; у 12 – 10^2 КОЕ/мл. Пневмококковая колонизация наблюдалась у пациентов обеих групп; но у серопозитивных пациентов к SARS-CoV-2 массивность

обсеменения была выше и составила 10^5 КОЕ/мл.; у серонегативных обследованных – 10^3 КОЕ/мл.

У 35,7% серопозитивных обследованных лиц выявлена колонизация *Staphylococcus aureus* (ОШ=5.5); в группе серонегативных пациентов – у 9,09%. При этом у серонегативных лиц массивность колонизации составила 10^2–10^3 КОЕ/мл; а у серопозитивных пациентов колонизация была на порядок выше.

Контаминация ротоглотки грамотрицательными бактериями наблюдалась реже, но массивность обсеменения у пациентов серопозитивной группы была выше.

Грибы рода *Candida* выявлены у пациентов обеих групп, причем во всех случаях в составе бактериально-грибковых ассоциаций. При этом у серопозитивных пациентов в 100% случаев в ассоциациях с *Candida albicans* выявляли *Staphylococcus aureus*, в то время как в группе серонегативных пациентов совместное присутствие *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* отмечено только в одном случае (25%).

Отмечено небольшое повышение частоты обнаружения грибов рода *Candida* у серопозитивных пациентов (ОШ 1.6), что может быть обусловлено применением антимикробных препаратов в ходе терапии. Следует отметить, что частота обнаружения *Candida albicans* у обследованных медицинских работников значительно ниже значений, полученных в ранее проведенных в других регионах исследований [1, 4].

Грибы рода *Candida* выявлены у пациентов обеих групп, причем во всех случаях в составе бактериально-грибковых ассоциаций. При этом у серопозитивных пациентов в 100% случаев в ассоциациях с *Candida albicans* выявляли *Staphylococcus aureus*, в то время как в группе серонегативных пациентов совместное присутствие *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* отмечено только в одном случае (25%)**.**

Отмечено небольшое повышение частоты обнаружения грибов рода *Candida* у серопозитивных пациентов, что может быть обусловлено применением антибиотических препаратов в ходе терапии. Следует отметить, что частота обнаружения *Candida albicans* у обследованных медицинских работников значительно ниже значений, полученных в ранее проведенных в других регионах исследований.

Выводы. У МР многопрофильного стационара г. Казани, который был перепрофилирован для оказания медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, серопозитивных к *SARS-CoV-2,* отмечена высокая значимость колонизации ВДП и ротоглотки представителями β-гемолитических стрептококков, а также *Staphylococcus aureus.*

Меньшая значимость повышенной колонизации у серопозитивных МР отмечена для бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий, в частности, *Pseudomonas aeruginosa.*

Необходимо своевременное выявление микст-инфицирования у МР с последующей санацией верхних дыхательных путей и ротоглотки с целью предупреждения возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Литература:

1. Бондаренко А. П., Шмыленко В. А., Троценко О. Е., Котова В. О., Бутакова Л. В., Базыкина Е. А. 2020. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из клинических проб мокроты больных пневмонией, зарегистрированных в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии коронавируса в мае-июне 2020 г. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. https://doi.org/10.21055/preprints-3111767

2. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020; S0163-4453(20): 30323-6. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046

3. Teng F, Liu X, Guo SB, et al. Community-acquired bacterial coinfection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients.J Infect Chemother.2019;25(2): 129-136. doi:10.1016/j.jiac.2018.10.014

4. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в Тюменской области. Сообщение 1. Т.Ф. Степанова, А.П. Ребещенко, А.А. Шепоткова, Г.В. Шарухо, А.Н. Летюшев, К.Б. Степанова, И.В. Бакштановская, Л.В. Катаева https://doi.org/10.21055/preprints-3111768

УДК 616.5-002:616.211-002(075.8)

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КОЖИ У ДЕТЕЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Тюрин[1,2] Ю.А., Исаева[1,2] Г.Ш., Лисовская[1,2] С.А.

[1]*ФБУН Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Роспотребнадзора, Казань, Россия*

[2]*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия*

Аннотация. В работе представлены результаты микробиологического и микологического исследования состояния микробиоты кожи у детей с атопическим дерматитом, как в период обострения заболевания, так и в период ремиссии, после проведения местной противовоспалительной терапии. Необходимо отметить, что у детей с аллергодерматозами, выраженные дисбиотические изменения состава микробиоты могут способствовать возникновению инфекционно-воспалительных микробно-ассоциированых осложнений. Установлены значимые изменения в встречаемости представителей отдела *Firmicutes.* В частности, отмечено увеличение среднетопической встречаемости вида *S. aureus* в стадии обострения заболевания. Выявлены видовые отличия в встречаемости коагулазоотрицательных видов стафилококков, таких видов, как *S. haemolyticus* и *S. saprophyticus* на «маркёрных» участках кожи детей с атопическим дерматитом в различные стадии заболевания. Выявленные дисбиотические изменения в составе микобиоты кожи детей с атопическим дерматитом после *местной топической терапии, характеризовались различной* частотой встречаемости представители грибов идентифицированных семейств *Sacharomycetalis, Malasseziaceae* и *Tremellaceae* в составе микробиоты кожи маркёрных участков у больных АтД и здоровых детей. Полученные данные микробиологического исследования кожи детей с атопическим дерматитом необходимо учитывать при выборе методов коррекции «дисбиоза» кожи и средств местной топической терапии при атопическом дерматите.

FEATURES OF THE SKIN MICROBIOTA IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Tyurin[1,2] Yu.A., Isaeva[1,2] G.Sh., Lisovskaya[1,2] S.A.

[1]*Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Kazan, Russia*

[2]*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

Abstract. The paper presents the results of a microbiological and mycological study of the state of the skin microbiota in children with atopic dermatitis, both during the period of exacerbation of the disease and during the period of remission after local anti-inflammatory therapy. It should be noted that in children with allergic dermatoses, pronounced dysbiotic changes in the composition of the microbiota can contribute to the occurrence of infectious-inflammatory microbial-associated complications. Significant changes in the occurrence of representatives of the department *Firmicutes* have been established. In particular, an increase in the average topic occurrence of *S. aureus* in the stage of exacerbation of the disease was noted. Species differences in the occurrence of coagulase-negative species of staphylococci, such as S. *haemolyticus* and *S. saprophyticus*, were revealed in the “marker” areas of the skin of children with atopic dermatitis at various stages of the disease. The revealed dysbiotic changes in the composition of the skin mycobiota of children with atopic dermatitis after local topical therapy were characterized by different frequency of occurrence of representatives of the identified fungi families S*acharomycetalis, Malasseziaceae,* and *Tremellaceae* in the skin microbiota of marker areas in patients with AD and healthy children. The data obtained from microbiological studies of the skin of children with atopic dermatitis should be taken into account when choosing methods for correcting skin “dysbiosis” and local topical therapy for atopic dermatitis.

Введение. Кожа человека достаточно плотно заселена разнообразной микробиотой, включающей представителей бактерий, грибов, вирусов. В ранних исследованиях микробиоту кожи рассматривали, только как значимый источник инфекции, а с современных позиций, микробиота кожи – определяющий фактор поддержания и сохранения здоровья человека и значимый индикатор развития некоторых соматических и иммуноопосредованных заболеваний [1, 2, 3]. Необходимо отметить, что у детей с аллергодерматозами, выраженные дисбиотические изменения состава микробиоты могут способствовать возникновению инфекционно-воспалительных микробно-ассоциированых осложнений [4, 5].

Цель работы состояла в исследовании культивируемых таксонов кожной микробиоты и выявлении характерных изменений бактериального и микогенного спектра кожной микробиоты у детей с атопическим дерматитом.

Материалы и методы. В работе использован комплекс методов микробиологической и микологической идентификации кожной микробиоты, сочетающие классические культуральные и морфологические методы идентификации и выделения таксонов методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на масс-спектрометре MALDI Biotyper Systems, серии FLEX^{TM} (Bruker Daltonics, Германия).

Результаты и обсуждение. Исследование состава микробиоты кожи у детей с 6-ти месяцев жизни, обратившихся за специализированной помощью к врачу аллергологу, у которых верифицирован диагноз атопический дерматит (АтД), представлены нами в сравнительном аспекте со здоровыми детьми этого возраста. В работе представлены сравнительные данные состава микробиоты кожи у детей раннего возраста в стадию обострения заболевания и в периоде ремиссии заболевания, т.е. через 4 недели после назначения специфической местной противовоспалительной терапии экссудативной формы дерматита, включающего назначение топического глюкокортикостероида («Адвантан») в виде эмульсии или крема курсом 2 недели.

Анализ полученных данных показал, что значимые изменения микробиоты происходят во всех основных таксономических отделах *Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria.*

В отделе *Firmicutes* семейство *Staphylococcaceae* установлена среднетопическая встречаемость *Staphylococcus aureus* на поражённой коже в период обострения заболевания 68,5±0,8%, а после курса терапии встречаемость вида *S. aureus* снизилась до 48,5±1,5%, т.е. частота встречаемости у детей данной возрастной группы этого патогенного вида уменьшилась на 20,0±1,9% ($p<0,05$). На 37,6±1,3% после назначения терапии снизилась инфицированность поражённой кожи лица *S. aureus* и только на 10,8±0,7% поражённой кожи туловища ($p<0,05$). Изменения также были характерны для вида *S. epidermidis,* так среднетопическая встречаемость этого вида в период обострения заболевания составила 34,4±1,6%, а после проведённой терапии – 74,5±2,3%. Фактически можно констатировать, что на 40,1±1,6% увеличилась колонизация поражённой кожи *S. epidermidis*, после топической терапии, включающей применение «Адвантан».

Среднетопическая встречаемость представители семейства *Bacillaceae*, вид *Bacillus spp.* на поражённой коже составила 5,95±0,8%, а после терапии 4,2±0,7% ($p>0,05$). Среднетопическая встречаемость представителей семейства *Lactobacillaceae* на поражённой коже составила 5,95±0,8%, а после терапии частота встречаемости снизилась незначительно и составила 3,8±0,6% ($p>0,05$). Среднетопическая встречаемость (лицо, конечности) представителей отдела *Actinobacteria*, семейства *Propionibacteriaceae,* вид *Propionibacterium acnes* при обострении на поражённой коже составило 4,25±0,8%, а после курса терапии увеличилась 24,4±1,3%. Фактически можно констатировать увеличение частоты встречаемости вида *Propionibacterium acnes* на 20,1±1,2% на поражённой коже после местной топической терапии ($p<0,05$). Среднетопическая встречаемость представителей *Corynebacterium spp.* на поражённой коже в период обострения заболевания составила 5,1±0,7%, а после терапии составила 34,1±1,3%. Фактически после местной терапии выявлено существенное увеличение (на 29,0±0,8%) представителей этого семейства бактерий на поражённой коже ($p<0,05$).

По представителям семейства *Streptomycetaceae* (вид *Streptomyces badius*) в период обострения заболевания частота выделения с поражённой кожи составила 9,35±0,8%, а после проведения терапии представители этого семейства не выделялись. Среднетопическая встречаемость в период обострения заболевания представителей отдела *Proteobacteria,* семейства *Neisseriaceae* (вид *Neisseria flavescens*) составила 6,8±0,5%, а после терапии представители этого вида выделялись в 6,35±0,8% случаев. Среднетопическая встречаемость представителей семейства *Pseudomonadaceae*, вид *Pseudomonas putida* в период обострения заболевания составила 8,5±0,7%, а после терапии этот вид на поражённой коже не определялся. Встречаемость вида *S. epidermidis* у детей с АтД на маркёрных участках кожи также была значимо снижена в стадии обострения заболевания на 20,7±1,6%, а в стадию ремиссии на 7,8±1,2%. Необходимо отметить, что у детей с АтД на «маркёрных» участках кожи были идентифицированы и представители вида *Baccilus sp*. (*B. putida*) у 18,2±1,7% в стадии обострения заболевания, у здоровых детей представители вида *Baccilus sp*. не обнаруживались. Для детей с АтД также были выявлены значимые изменения в встречаемости представителей отдела *Actinobacteria* в составе микробиоты маркёрных участков кожи. Так у детей с АтД, как в стадию обострения заболевания, так и в стадию ремиссии отмечено достоверное снижение в встречаемости вида *Propionibacterium acnes* на 6,8%–7,7%. Отмечено также различие в видовом составе пропионобактерий, в частности, у здоровых детей был идентифицирован вид *Propionibacterium granulosum* в 17,8±1,3% случаев, который не встречался на коже больных АтД детей. Отмечено, также значимое снижение встречаемости видов *Lactobacilus spp*. у больных АтД детей (в стадию обострения заболевания на 16,2±1,8%, а в стадию ремиссии – 22,3±1,7%). Установлены, также изменения в встречаемости у больных АтД детей, таксонов, относящихся к представителям *Proteobacteria*. Так отмечено снижение встречаемости *Neisseria flavescens* на 6,2±0,9% в стадию обострения заболевания и отсутствие встречаемости вида *Neisseria subflava.*

Заключение. Таким образом, у детей с младенческой формой АтД в возрасте до 2-х лет по сравнению с здоровыми детьми контрольной группы установлены значимые изменения в встречаемости представителей отдела *Firmicutes*. Установлено, значительное увеличение среднетопическая встречаемости вида *S. aureus* в стадии обострения заболевания. Выявлены видовые отличия в встречаемости коагулазоотрицательных видов стафилококков, так у больных детей при развитии атопического дерматита (АтД) на «маркёрных» участках кожи не встречались такие виды, как *S. haemolyticus* и *S. saprophyticus*. Также значимо различались в частоте встречаемости представители грибов идентифицированных семейств *Sacharomycetalis, Malasseziaceae* и *Tremellaceae* в составе микробиоты кожи маркёрных участков у больных АтД и здоровых детей. Так вид *Candida albicans* у больных детей в стадию обострения заболевания встречался чаще, чем у здоровых детей этой возрастной группы. Отмечено, также значимое снижение встречаемости вида *M. capre* у больных детей АтД в стадию ремиссии заболевания, так и стадию обострения. Другой вид *M. globosa,* наоборот значимо чаще встречался у пациентов с АтД в стадию ремиссии заболевания

Литература:

1. Петрунин, Д.Д. Микробиом человеческой кожи – иммуногомеостатическая роль и роль в патогенезе кожных болезней / Д.Д. Петрунин // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 1. С. 63–81.
2. Grice, E.A. The skin microbiome / E.A. Grice, J.A. Segre // Nat. Rev. Microbiol. 2011, 9, 244–253.
3. Geoghegan, J.A. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship / J.A. Geoghegan, A.D. Irvine, T.J. Foster // Trends Microbiol. 2018. V. 26. P. 484–497.
4. Маланичева, Т.Г. Атопический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией / Т.Г. Маланичева, Л.А. Хаертдинова, С.Н. Денисова. – Казань: Медицина, 2007. 141 с.
5. Кудрявцева, А.В. Роль золотистого стафилококка при атопическом дерматите у детей / А.В. Кудрявцева, Л.К. Котосова, И.П. Балаболкин, В.Г. Асеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003. № 6. С. 32–36.

УДК 579.61:616.594:616.5-078

ОСОБЕННОСТИ ГРИБКОВОЙ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ У ПАЦИЕНТОВ С СЕБОРЕЙНЫМ ДЕРМАТИТОМ

Халдеева[1] Е.В., Лисовская[1,2] С.А., Глушко[1] Н.И.

[1]ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия

[2]Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Аннотация. Проведено изучение состава грибковой микробиоты кожи волосистой части головы у пациентов с себорейным дерматитом.

Обследовано 378 пациентов, в том числе: 28,4% мужчин (n=110), 52,7% женщин (n=204), 16,5% детей до 14 лет (n=64). Грибковая микробиота выявлена у 276 взрослых пациентов (87,9%) и 44 детей (68,8%). Присутствие дрожжеподобных грибов *Malassezia spp.* подтверждено у 70,9% (n=78) мужчин, 69,6% (n=142) женщин, 62,5% детей (n=40). У взрослых пациентов выявлены также *Candida albicans* (20,4%), *Candida parapsilosis* (1,9%), *Rhodotorula mucilaginosa* (7,0%). Подтверждено присутствие ассоциаций нескольких видов грибов, в т.ч. – *Candida albicans* и *Malassezia spp.* (16,2%), в том числе – совместно с плесневыми грибами (5,1%); плесневых грибов и *Malassezia spp.* (7,3%); *Candida albicans, Rhodotorula mucilaginosa* и *Malassezia spp.* (4,1%).

У детей грибковые ассоциации выявлены в 37,5% случаях. Отмечено совместное присутствие *Malassezia spp.* с дрожжеподобными или плесневыми грибами.

Полученные результаты подтверждают высокую вероятность колонизации кожи скальпа дрожжеподобными грибами и целесообразность назначения противогрибковой терапии с учетом вида гриба и его чувствительности к антимикотикам

PECULIARITIES OF FUNGAL MICROBIOTA OF THE HAIRY PART OF THE HEAD IN PATIENTS WITH SEBORRHEIC DERMATITIS

Khaldeeva[1] E.V., Lisovskaya[1,2] S.A., Glushko[1] N.I.

[1]Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Kazan, Russia

[2]Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract. The composition of the fungal microbiota of the scalp in patients with seborrheic dermatitis was studied.

378 patients were examined, including: 28.4% of men (n=110), 52.7% of women (n=204), 16.5% of children under 14 years of age (n=64). Fungal microbiota was detected in 276 adult patients (87.9%) and 44 children (68.8%). The presence of the yeast-like fungi *Malassezia spp.* confirmed in 70.9% (n=78) men, 69.6% (n=142) women, 62.5% children (n=40). In adult patients, *Candida albicans* (20.4%), *Candida parapsilosis* (1.9%), *Rhodotorula mucilaginosa* (7.0%) were also detected. The presence of associations of several species of fungi was confirmed: *Candida albicans* and *Malassezia spp.* (16.2%), including – together with molds (5.1%); molds and *Malassezia spp.* (7.3%); *Candida albicans, Rhodotorula mucilaginosa* and *Malassezia spp.* (4.1%).

In children, fungal associations were found in 37.5% of cases. Mainly the joint presence of *Malassezia spp.* with yeast-like or mold fungi was noted.

The results obtained confirm the high probability of colonization of the scalp skin by yeast-like fungi and the advisability of prescribing antifungal therapy, taking into account the type of fungus and its sensitivity to antimycotics.

Введение. Заболевания кожи волосистой части головы являются распространенной проблемой, значительно влияющей на качество жизни пациента вследствие вызываемого ими физического и психоэмоционального дискомфорта.

Себорейный дерматит – хроническое воспалительное заболевание, поражающее участки кожи головы и туловища с большим количеством сальных желез [1] – является наиболее распространенным заболеванием волосистой части головы. Секреция сальных желез способствует выделению и накоплению на коже жирных кислот, холестерина, углеводов, высокомолекулярных спиртов, которые могут оказывать раздражающее и комедогенное действие. При этом себорейный дерматит не является заболеванием сальных желез, хотя и развивается в насыщенных ими зонах.

Причины развития заболевания до конца неясны. Генетические особенности, гормональные и иммунные нарушения, стресс нередко являются значимыми для развития себорейного дерматита факторами. В то же время, большинство исследователей считает [2–4], что существенную роль в развитии заболевания играют дрожжеподобные грибы рода *Malassezia*. особенности состава липидов поверхности кожи, а также особенности иммунного ответа на грибы *Malassezia* и продукты их жизнедеятельности. В то же время, однозначно подтвердить этиологическую значимость *Malassezia spp*. достаточно сложно, поскольку эти грибы являются постоянным компонентом микрофлоры здоровой кожи у 70–80% населения, в то время как себорейный дерматит развивается лишь у 2–5%. При этом повышенная секреция сальных желез может приводить к тому, что помимо *Malassezia spp.* на коже волосистой части головы, лица могут присутствовать и другие грибы, чаще всего, дрожжеподобные.

Микологическое исследование помогает исключить или подтвердить вклад микобиоты в патологический процесс. При этом выявление инфекционных агентов зачастую является решающим при назначении терапии, а эффективность лечения в значительной мере зависит от своевременности диагностики. В связи с этим, представляло интерес оценить состав микробиоты кожи головы у пациентов с себорейным дерматитом.

Цель работы: изучить состав грибковой микробиоты кожи волосистой части головы у пациентов с себорейным дерматитом

Материалы и методы. Проведено микроскопическое и культуральное исследование биоматериала (соскобов с кожи волосистой части головы, лица, ушных раковин, а также волос) 378 пациентов с диагнозом «себорейный дерматит».

Группу пациентов с предварительным диагнозом «себорейный дерматит» (СД) составляли лица в возрасте от 2 до 74 лет, в том числе, 28,4% мужчин (n=110) и 52,7% женщин (n=204). Дети до 14 лет составляли 16,5% (n=64), в равном гендерном соотношении. У 315 пациентов (81,4%) отмечались признаки сухой себореи, у 72 (18,6%) – жирной.

Всем пациентам проводилось комплексное микологическое исследование, включающее флуоресцентную микроскопию соскобов с кожи волосистой части головы, а также волос и культуральное исследование аналогичного биоматериала. Биоматериал у пациентов отбирали, исключив применение лекарственных препаратов не менее чем за 14 дней.

Для проведения культурального исследования использовали агар Сабуро с добавлением антибиотика для подавления роста бактериальной флоры, а также модифицированный агар Лиминга-Нотман. Инкубацию проводили при 30ºС и 35ºС в течение 7–14 дней. Проводили морфологическую и биохимическую идентификацию.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенных исследований присутствие грибковой микробиоты выявлено у 276 взрослых пациентов (87,9%) и 44 детей (68,8%). Присутствие дрожжеподобных грибов *Malassezia spp*. микроскопически подтверждено у 70,9% (n=78) мужчин и 69,6% (n=142) женщин. При этом у 118 взрослых пациентов (37,6%) микобиота была представлена исключительно *Malassezia spp*., в то время как в 102 случаях (32,5%) отмечали присутствие других видов грибов, в том числе и в ассоциациях с *Malassezia spp.* При культуральном исследовании *Malassezia spp*. была выявлена в 32,5% случаев (n=123), так же отмечали присутствие *Candida albicans* (n=64, 20,4%), *Candida parapsilosis* (n=6, 1,9%), *Rhodotorula mucilaginosa* (n=22, 7,0%)

Анализ результатов определения видового состава микробиоты кожи волосистой части головы подтвердил присутствие ассоциаций нескольких видов грибов. Так, наиболее часто

отмечали ассоциации *Candida albicans* и *Malassezia spp*. (16,2%), в том числе – совместно с плесневыми грибами (5,1%); плесневых грибов и *Malassezia spp*. (7,3%); *Candida albicans, Rhodotorula mucilaginosa* и *Malassezia spp*. (4,1%).

Среди детей частота выявления *Malassezia spp*. была немного ниже, чем у взрослых пациентов, и по результатам микроскопического исследования составила 62,5%. По результатам культурального исследования в 28,1% случаев выявлена *Candida albicans*, в 18,2% – *Malassezia spp*., в 6,3% – *Rhodotorula mucilaginosa*. По результатам двух исследований подтверждено, что в 37,5% случаев микобиота кожи скальпа у детей представлена ассоциациями *Malassezia spp*. с дрожжеподобными или плесневыми грибами.

Заключение. Полученные результаты подтверждают высокую вероятность колонизации кожи скальпа дрожжеподобными грибами и целесообразность назначения противогрибковой терапии с учетом вида гриба и его чувствительности к антимикотикам. В то же время, нельзя исключать вероятность того, что обсеменение грибами обусловлено свойствами кожи и повышенной секреции сальных желез, обеспечивающими благоприятные условия для их жизнедеятельности. Отмечено, что у детей частота формирования грибковых ассоциаций на коже скальпа значительно выше, чем у взрослых, что может стать важным фактором при назначении терапии.

Литература:

1. Томас П. Хэбиф Кожные болезни. Диагностика и лечение. 2016: 139–143.
2. Elewski B.E. Safe and effective treatment of seborrheic dermatitis. Cutis. 2009; 83: 333–338.
3. Del Rosso J.Q., Kim G.K. Seborrheic Dermatitis and *Malassezia species*: How Are They Related? J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011; 4(5): 32–38.
4. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 6: 132–138.

РАЗДЕЛ 8. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. СОВРЕМЕННЫЕ ВАКЦИННЫЕ СТРАТЕГИИ

УДК 376.8.097.3:616.915

ОСОБЕННОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСАМ КОРИ И КРАСНУХИ У ВЗРОСЛЫХ

Андреев Ю.Ю., Топтыгина А.П.
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. С целью изучения клеточного и гуморального иммунного ответа к вирусам кори и краснухи, была исследована группа из 50 серонегативных к вирусу кори врослых. Все участнки группы были обследованы на наличие специфического клеточного иммунитета, который оценивали по экспрессии CD107a на CD8+лимфоцитах, затем все были привиты против кори. Через 6 недель после вакцинации повторно оценивали клеточный иммунтет и определяли специфические IgG к вирусу кори с субклассами, а также клеточный и гуморальный иммунитет к краснухе. Клеточный иммунный ответ, дополнительно оценивали по способности продуцировать интерферона-γ в реакции EliSpot. Полученные данные указывают на независимость сохранения клеток памяти гуморального и клеточного звена иммунитета. Важно отметить, что у половины исследуемых отсутствовал как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ на антиген кори, а значит 50% исследуемых были потенциально уязвимы для этой инфекции.

SPECIAL ASPECT OF POST VACCINE IMMUNITY TO MEASLES AND RUBELLA IN ADULTS

Andreev Yu.Eu., Toptygina A.P.
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract. The aim of the study was to investigate the cellular and humoral immune response to measles and rubella viruses. Group of 50 seronegative measles virus adults was studied. All members of the group were examined for specific cellular immunity, which was assessed by the expression of CD107a on CD8 + lymphocytes, then all were vaccinated against measles. 6 weeks after vaccination, examination of cellular immunity was repeated. Besides we determined specific IgG to measles virus with subclasses, as well as cellular and humoral immunity to rubella. The cellular immune response was further assessed by the ability of T-lymphocytes produce interferon-gamma in the EliSpot. The findings indicate independence preservation of humoral and cellular memory cells. It is important to note that half of the subjects lacked both of cellular and humoral immune response to the measles antigen, which means that 50% of the subjects were vulnerable to this infection.

Введение. В 1971 г. была разработана комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи, однако проблема элиминация этих заболеваний, всё ещё остается нерешенной. Корь продолжает оставаться тяжёлым, высоко контагиозным заболеванием. Заражение вирусом кори чревато грозными осложнениями. В довакцинальную эпоху от кори и её последсвий ежегодно умирало более 2,5 миллионов человек [1]. В 2018 г. количество заболевших обновило рекордное значение за 10 лет, в 3 раза превысив заболеваемость за 2017 г. Заслуживает особого внимания факт, что резкий рост заболеваемости в европейском регионе, происходит на фоне рекордно высокого – 90% – показателя охвата вакцинацией населения 2-ой дозой противокоревой вакцины. Официальные данные по заболеваемости корью в 2020 г., неоднозначны. Пандемия нового короновируса SARS-COV2 вносит своё существенное влияние на количество

регистрируемых случаев. По оценкам ВОЗ, во всем мире регистрируется менее 1 из 10 случаев заболевания [2], поэтому реальный масштаб распространения коревой инфекции ещё только предстоит выяснить. Ранее группой авторов было показано, что около 45% здоровых взрослых в возрасте до 30 лет не имеют защитного уровня антител против вируса кори [3].

Целью работы было изучение клеточного и гуморального иммунитета к вирусам кори и краснухи у привитых взрослых.

Материалы и методы. Исследованы 50 человек, не имевших антител против кори в возрасте 18–30 лет. Оценивался специфический клеточный иммунный ответ. Далее, все исследуемые были привиты противокоревой вакциной «Вектор», Россия. Через 6 недель после вакцинации, был повторно исследован специфический клеточный ответ, а также в реакции ИФА определяли специфические IgG, с субклассами. Кровь для исследования получали из локтевой вены, центрифугировали, и полученную сыворотку хранили при -70. В исследовании использовался диагностические наборы для определения IgG (АО «Вектор-Бест, Россия). Субклассы специфических IgG-антител и специфические IgA-антитела определяли также методом ИФА в модификации [4]. Для оценки клеточного иммунитета выделенные на градиенте плотности лимфоциты культивировали с антигенами вирусов кори краснухи, окрашивали FITC-меченными антителами к CD8 и CD107a-PE-Cy5. Методом проточной цитометрии выявляли процент дважды положительных клеток, которые соответствовали дегранулировавшим цитотоксическим Т-лимфоцитам, распознавшим вирусный антиген. Уровень спонтанной дегрануляции не превышал 1%. Клеточный иммунный ответ дополнительно оценивался по способности продукции интерферона-γ. С этой целью в каждую лунку тест системы EliSpot (Mabtech, Шаеция) вносили по 300 тыс. клеток и культивировали с антигеном в течении 20 часов. Результат оценивали на приборе AID. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение. По наличию клеточного иммунитета к вирусу кори, оцениваемого по экспрессии CD107a на CD8-лимфоцитах, до вакцинации обследованные были разделены на 2 группы. 25 человек не имели клеточного иммунитета на антигены кори (0,69±0,06%) – группа 1. В группу 2 вошли 25 человек имели клеточного иммунитета на антигены кори – 2,25±0,19%. Через 6 недель после вакцинации все привитые выработали специфические антитела против вируса кори. В группе 1 средний уровень антител против вируса кори для IgG составил 2,56±0,25 МЕ/мл (Me (LQ-UQ)) и был представлен преимущественно антиелами IgG3 субкласса. Ранее группой авторов было показано, что такой вариант наблюдается при первичном иммунном ответе [5]. В группе 2 средний уровень антител против вируса кори для IgG составил 2,49±0,24 МЕ/мл (Me (LQ-UQ)) и состоял преимущественно из антител IgG1 субласса, что типично для вторичного иммунного ответа. После вакцинации, все исследуемые в первой группе выработали специфический клеточный иммунитет на антигены кори, который составил 2,36±0,16%. В группе 2 наблюдалось бустирование клеточного иммунитета с 2,25±0,19% до 3,18±0,16% после прививки, корреляции между гуморальным и клеточным иммунитетом не выявлено. После вакцинации клеточный иммунный ответ дополнительно оценивался по способности Т-лимфоцитов продуцировать интерферон-γ в реакции EliSpot. Значимого различия между группой 1 и группой 2 получено не было. Среднее значение в группах 829±53 и 813±46 соответсвенно. Корреляции с гуморальным и клеточным ответом, оцениваемым по уровню экспрессии CD8+CD107+, также не было обнаружено. Все исследуемые также были протестированы на наличие клеточного и гуморального иммунитета к вирусу краснухи. У всех исследуемых были обнаружены специфицеские IgG к краснухе 268±29 МЕ/мл (Me (LQ-UQ)). Количество клеток-продуцентов интерферона-γ на антиген краснухи в исследуемой группе составило 920±28. У 40% клеточный иммунитет к антигенам краснухи, определяемый по экспрессии CD107a на CD8-лимфоцитах, отсутствовал, у оставшихся 60-ти% уровень клеточного иммунитета на антиген краснухи был 1,86±0,11%. Корреляционной связи между уровнем гуморального ответа на антиген краснухи и уровнем клеточного иммунитета не обнаружено, также не выявлено значимой корреляции между клеточным иммунитетом, определяемом в

EliSpot и по уровню экспрессии CD107a на CD8. Однако была обнаружена сильная положительная корреляция r=0,88 между количеством продуцентов интерферона-гамма в EliSpot на антигены кори и краснухи, что возможно связано с индивидуальной активностью продукции интерферона-γ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что клетки памяти иммунной системы как клеточного, так и гуморального звена, по всей видимости, сохраняются не зависимо друг от друга. Исследуемые из первой группы до вакцинации не имели клеточного иммунитета на антиген кори, ответили на прививку первичным иммунным ответом, что говорит том, что они не были ранее привиты и не контактировали с вирусом в течение жизни. Таким образом, можно предположить, что, по крайней мере, половина обследуемых не были защищены против вируса кори. В то же время исследуемые из 2-ой группы сохранили клеточный иммунитет, а на прививку ответили по вторичному типу, что говорит о том, что они ранее были привиты от кори, однако в течение жизни утратили долгоживущие плазматические клетки, но сохранили В- и Т-клетки памяти специфичные к вирусу кори. Также важно отметить, что все исследуемые после вакцинации выработали как специфические IgG, так и специфические Т-клетки, что исключает первичную вакцинальную неудачу как причину отсутствия антител у обследованной группы. Результаты исследования иммунитета против вируса краснухи также свидетельствуют о независимости сохранения гуморального и клеточного звена. Так у всех обследуемых были обнаружены специфические IgG, однако у 40% в обследуемой группе, специфического клеточного иммунного ответа на антиген не было.

Литература:

1.Van den Ent M.M., Brown D.W., Hoekstra E.J., Christie A., Cochi S.L. Measles mortality reduction contributes substantially to reduction of all causes mortality among children less than five years of age, 1990–2008 // The Journal of infectious diseases. 2011. 204. S. 1, P. 18–23.

2.World Health Organization. New measles surveillance data for 2019. https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019

3.Топтыгина А.П., Смердова М.А., Наумова М.А., Владимирова Н.П., Мамаева Т.А. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 341–348.

4.Топтыгина А.П. Спектр субклассов противокоревых иммуноглобулинов G у лиц, перенесших корь / А.П. Топтыгина, А.Л. Пухальский, Т.А. Мамаева, В.А. Алешкин // Бюлл. экспер. биол. 2004. Т. 137, № 3. С. 293–295.

5.Топтыгина А.П. Сопоставление первичного и вторичного гуморального иммунного ответа на вакцинацию «Приорикс» / А.П. Топтыгина, В.А. Алешкин // Инфекция и иммунитет. 2013. Т 3, № 4. С. 359–364.

УДК 616.36–002

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С РАЗЛИЧНЫМ КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Басина[1] В.В., Дземова[1,2] А.А., Арсентьева[2] Н.А.

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

[2]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Аннотация. В данной работе были исследованы иммунологические особенности пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в группах с наличием коморбидного фона и без него. Были выявлены достоверные различия концентраций цитокинов/хемокинов: CCL20/MIP-3α и CXCL9/MIG в двух группах с заметным преобладанием данных белков у пациентов, отягощенных сопутствующей патологией. Это говорит о взаимном влиянии ХГС и коморбидности и требует более подробного изучения в дальнейшем.

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH VARIOUS COMORBID BACKGROUND

Basina[1] V.V., Dzemova[1] A.A., Arsentieva[2] N.A.
[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia
[2]Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

Abstract. In this work, the immunological characteristics of patients with chronic hepatitis C (CHC) in groups with and without a comorbid background were studied. Significant differences were found in the concentrations of cytokines / chemokines: CCL20 / MIP-3α and CXCL9 / MIG in two groups with a noticeable predominance of these proteins in patients with comorbidities. This indicates the mutual influence of CHC and comorbidity and requires more detailed study in the future.

Введение. В настоящее время основной причиной заболеваний печени является вирус гепатита С (ВГС). Он обуславливает прогрессирование фиброза, развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. В мире насчитывается 71 млн человек, инфицированных ВГС, что составляет 1% населения Земли [2]. В РФ ежегодно регистрируется более 40 тыс. случаев впервые выявленного хронического гепатита С (ХГС) [3]. Повреждение тканей печени при ХГС происходит, как в следствии цитопатического действия вируса на гепатоциты, так и в результате реализации иммунного ответа организма человека. В большинстве случаев ни ранний врожденный, ни последующий адаптивный иммунный ответ не способны избавить организм от вируса, и инфекция становится хронической. Хемокины – это молекулы, относящиеся к суперсемейству небольших катионных белков, которые способствуют миграции лейкоцитов в очаг воспаления и регулируют иммунный ответ при вирусных инфекциях, включая и вирус гепатита С. Они имеют решающее значение при эрадикации вируса, но сохранение их повышенной экспрессии при ХГС может вызвать повреждение тканей и воспаление [4]. При патологии печени повышенная секреция хемокинов CCL20/MIP-3α, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC секретируемых инфицированными гепатоцитами, эпителиальными и Купферовскими клетками преимущественно связана с ответом Т-хелперных клеток, цитотоксических лимфоцитов (CTL), NK-клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы CCR6 и CXCR3 [5, 6]. Блокировка и изменение экспрессии хемокиновых рецепторов и секреции хемокинов может быть механизмом ускользания вируса, позволяющим избежать миграции специфических Т-клеток в печень. Наличие коморбидной патологии у пациентов с ХГС приводит к увеличению секреции цитокинов и хемокинов. Это ведет к активации цитотоксического клеточного иммунитета и, как следствие, к повреждению тканей печени, что заставляет задуматься о возможности регулировать содержание хемокинов и их рецепторов с помощью медикаментозной терапии [7]. В этой связи изучение иммунологических показателей у пациентов с ХГС и наличием сопутствующей патологии не теряет своей актуальности.

Материалы и методы. Иммунологические особенности изучены у 79 больных с ХГС, наблюдаемых в период с 2013 по 2019 гг. в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина». Диагноз ХГС установлен на основании данных клинико-лабораторных методов обследования, в том числе исследования сыворотки крови на маркеры гепатита В и С методом ИФА с определением фазы инфекционного процесса (ПЦР – качественно, количественно). У всех пациентов были определены концентрации цитокинов/хемокинов: TNFα, IFNg, CCL20/MIP-3α, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC. Пациенты были разделены на две группы (I группа – 39 человек – пациенты с наличием сопутствующей патологии, II группа – 40 человек – пациенты с отсутствием сопутствующей патологии). Иммунологические показатели были сопоставлены с показателями группы условно здоровых людей (n=26). Для статистической обработки был использован пакет программ R, а для анализа данных сравнения групп – U-тест Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

Результаты и обсуждение. При сравнении обеих групп пациентов были обнаружены достоверно значимые различия между концентрацией хемокина CXCL9/MIG (p=0.017) и хемокина CCL20/MIP-3α, (p=0.0074). В I группе медианные значения CXCL9/MIG составили 2208,98 пк/мл (1060,66; 4084,87), что в 2 раза превышало показатели во II группе, составляющие 1101,79 пк/мл (698,58; 2065,92). А также превышали медианы в группе здоровых доноров в 4,9 раз и в 2,5 раза для I и II группы соответственно. Также обнаружено, что I группе медианные значения для хемокина CCL20/MIP-3α составили 28,9 пк/мл (17,16; 38,17), что в 1,6 раза превышало показатели во II группе, составляющие 18,2 пк/мл (11,37; 30,95). А также превышали медианы в группе здоровых доноров в 2,2 раз и в 1,4 раза для I и II группы соответственно.

В нашем исследовании были обнаружены большие концентрации хемокина CXCL9/MIG, являющегося лигандом CXCR3+, у пациентов с ХГС в сравнении с условно здоровыми лицами, а также двух кратное преобладание данного показателя в группе больных с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе и сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов в сравнении с группой без них. D. Gonnella в своей публикации показал, что именно хемокин CXCL9/MIG играет решающую роль в деструкции β-клеток ПЖ и в аутоиммунном процессе [8]. В литературных источниках имеются сообщения о том, что один из лигандов CXCR3+ рецептора – хемокин CXCL10/IP-10, индуцируемый интерфероном-γ играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. В ходе течения ХГС происходит увеличение концентраций CXCL10/IP-10, которое в свою очередь вызывает недостаточность продуцирующих инсулин клеток при СД 1 типа. Рассматривается возможность подавления синтеза CXCL10/IP-10 при впервые возникшем СД 1 типа у пациентов с ХГС, как возможный подход к терапии СД [9]. А в статье A. Corrado [10] и соавторов помимо сведений о том, что CXCL10/IP-10 провоцирует разрушение β-клеток поджелудочной железы при СД 1 типа, высказывается предположение, что он может быть предложен в качестве кандидата на роль прогностического маркера СД1 типа. Так же имеются сведения о роли хемокина CXCL10/IP-10 в развитии псориаза у пациентов с ХГС. CXCR3+ рецепторы хемокинов и CXCL10/IP-10 были обнаружены в кератиноцитах и дермальном инфильтрате в активных псариотических бляшках и при успешном лечении псориаза снижается экспрессия CXCL10/IP-10 [11].

Заключение. В группе пациентов с наличием сопутствующей патологии были обнаружены биомаркеры воспалительного процесса – хемокины: CXCL9/MIG, CCL20/MIP-3α в 2 и в 1,6 раза превышающие данные показатели в группе пациентов без сопутствующей патологии и в 4,9 и 2,5 раза больше, чем в группе условно здоровых лиц, что может быть показателем взаимного влияния ХГС и коморбидного фона и требует более подробного изучения в дальнейшем.

Литература:

1.World Health Organization. Hepatitis C. Key facts. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

2.WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/ (дата обращения: 05.09.2020)

3.Дземова, А.А. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV-инфекции / А.А. Дземова, Р.А. Ганченко, Г.Ф. Трифонова, Е.В. Эсауленко // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4. № 2. С. 165–170. DOI: https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-165-170

4.Heydtmann M., Adams D.H. Chemokines in the immunopathogenesis of hepatitis C infection // Hepatology. 2009. Feb; V. 49 (2). P. 676–688.

5.Арсентьева Н.А. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Н.Е. Любимова, В.В. Басина, Е.В. Эсауленко, К.В. Козлов, К.В. Жданов, А.А. Тотолян. // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18). № 1. С. 83–92.

6.Арсентьева, Н.А. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Н.Е. Любимова, Ю.В. Останкова, Д.С. Елезо, И.В. Кудрявцев, В.В. Басина, Е.В. Эсауленко, К.В. Козлов, К.В. Жданов, А.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 8. С. 218–222.
7.Larrubia, J.R. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection / J.R. Larrubia, S. Benito-Martínez, M. Calvino, E. Sanz-de-Villalobos, T. Parra-Cid // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – Dec 21; V. 14 (47). – P. 7149–7159.
8.Gonnella, D. Type 1 diabetes and MIG / D. Gonnella // Clin Ter. – Nov-Dec 2019. – V. 170 (6). – P. 465–471.
9.Antonelli, A. CXCR3, CXCL10 and type 1 diabetes / A. Antonelli, S.M. Ferrari, A. Corrado, E. Ferrannini, P. Fallahi // Cytokine Growth Factor Rev. – 2014. - Feb; V. 25 (1). – P. 57–65.
10.Corrado, A. Type 1 diabetes and (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 chemokine / A. Corrado, S.M. Ferrari, C. Ferri, E. Ferrannini, A. Antonelli, P. Fallahi // Clin Ter. – 2014. – V. 165 (2). P. 181–185.
11.Ferrari, S.M. CXCL10 in psoriasis / S.M. Ferrari, I. Ruffilli, M. Colaci, A. Antonelli, C. Ferri, P. Fallahi // Advances in Medical Sciences. – 2015. Sep; V. 60 (2). P. 349–354.

УДК 616.921.8+576.097.3

СОСТОЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА К ДИФТЕРИИ, СТОЛБНЯКУ И КОКЛЮШУ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Басов А.А., Кашковская Н.В., Зекореева А.Х., Цвиркун О.В.
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация. Особый интерес для исследователей фактической защищенности населения от инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, представляет такая категория риска заболевания и серьезных осложнений как беременные женщины. В лаборатории эпиднадзора за дифтерией и коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского было исследовано методом ИФА на наличие антител к коклюшу, дифтерии и столбняку 200 сывороток беременных женщин в возрасте от 20 до 40 лет, проживающих на территории Московской области. Исследования выявили высокий уровень защищенности беременных женщин от дифтерии и столбняка и, напротив, значительный процент серонегативных результатов к коклюшу, что объясняет отсутствие защищенности новорожденных и детей 2–3 х месячного возраста.

STATUS OF SPECIFIC IMMUNITY TO DIPHTHERIA, TETANUS AND PERTUSSIS IN PREGNANT WOMEN

Basov A.A., Kashkovskaya N.V., Zekoreeva A.H., Tsvirkun O.V.
G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Of particular interest for researchers of the actual protection of the population from infections controlled by means of specific prophylaxis is such category of risk of disease and serious complications as pregnant women. In the laboratory for the surveillance of diphtheria and pertussis G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology was tested by ELISA for the antibodies to whooping cough, diphtheria and tetanus 200 sera of pregnant women aged from 20 to 40 years, living in the Moscow region. Studies have revealed a high level of protection of pregnant women from diphtheria and tetanus and, on the contrary, a significant percentage of seronegative results for whooping cough, which explains the lack of protection of newborns and children 2 and 3 months old.

Введение. Особый интерес для исследователей фактической защищенности населения от инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, представляет такая категория риска заболевания и серьезных осложнений, как беременные женщины [1, 2, 3]. Авторы отмечают высокую защищенность этой группы от дифтерии и столбняка (при исследовании иммунитета с помощью метода РПГА), что обусловлено проведением ревакцинации взрослого населения каждые 10 лет и обращают внимание на слабую защиту против коклюша – последнюю прививку получают дети в возрасте до 3-х лет [4].

Материалы и методы. В лаборатории эпиднадзора за дифтерией и коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского было исследовано методом ИФА 200 сывороток беременных женщин в возрасте от 20 до 40 лет, проживающих на территории Московской области, на наличие антител к коклюшу, дифтерии и столбняку. Исследования проводились с помощью тест-систем: Anti-Diphtheria Toxoid ELISA (IgG), EUROIMMUN AG, Anti-Tetanus Toxoid ELISA (IgG), EUROIMMUN AG, RIDASCREEN Bordetella (IgG), R-Biopharm AG и RIDASCREEN Bordetella (IgA), R-Biopharm AG в соответствии с инфструкциями к тест-системам.

Обследованные находились на разных сроках беременности (в I триместре – 130 человек, во II триместре – 42 человека, в III триместре – 28 человек), были привиты в соответствии с Национальным календарем прививок и не болели коклюшем и дифтерией. Результаты оценивались по трем возрастным группам: 20–25 лет (47 сывороток), 26–35 лет (126 сывороток) и старше 35 лет (27 сывороток).

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что 185 (92,5±1,86%) беременных женщин имели достаточный уровень защиты от столбняка, у 199 (99,5±0,5%) женщин выявлены антитела к дифтерии. Доля серонегативных к столбняку и дифтерии по возрастным группам колебалась от 0 до 17,4% и от 0 до 2% соответственно.

Больше всего серонегативных было выявлено к коклюшной инфекции. Из 200 обследованных 125 беременных женщин не имели антител к коклюшу (62,5±3,42%). Доля серонегативных в каждой возрастной группе колебалась от 57,4±7,21% до 66,7±9,24%.

Доля серонегативных в зависимости от сроков беременности составила в отношении столбняка – 6,9% в I триместре, 9,5% во II триместре и 7,1% в III триместре, доля серонегативных к коклюшу – 60,8%, 57,1%, 82,1% соответственно. Единственная беременная женщина, не имевшая антител к дифтерии (0,8%), находилась в I триместре беременности.

При дальнейших исследованиях 112 беременных женщин, имеющих антитела класса IgG к коклюшу, были протестированы на наличие специфических антител класса IgA к этой инфекции. Было установлено, что у 13 обследованных (11,6%) имеются антитела, свидетельствующие о недавно перенесенном коклюше, но данные случаи не были зарегистрированы.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования выявили высокий уровень защищенности беременных женщин от дифтерии и столбняка и, напротив, значительный процент серонегативных результатов к коклюшу, что объясняет отсутствие защищенности новорожденных и детей 2–3х месячного возраста. Полагаем, что для защиты от коклюшной инфекции детей в возрасте до 1 года, являющихся основной группой риска летального исхода этого заболевания, целесообразно начинать их вакцинацию с 2-х месячного возраста, используя бесклеточную вакцину, что успешно практикуется в ряде европейских стран.

Литература:

1.Попова О.П., Сметанина С.В., Антипят Н.А., Ревазян Н.Р., Скирда Т.А. Коклюш в разные периоды беременности // Терапевтический архив. 2020. Т. № 11. С. 13–16.

2.Самодова О.В., Кригер Е.А., Карамян В.Г., Рогушина Н.Л., Бровкова К.П. Гуморальный иммунитет к коклюшу в диадах «мать и дитя» // Журнал инфектологии. 2020. № 5. С. 72–77.

3.Скирда Т.А., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Борисова А.Б., Комбарова С.Ю. Серологическая диагностика коклюша у лиц старшего возраста // Клиническая лабораторная диагностика. М., 2020. № 8. С. 492–495.

4.Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Николаева А.М., Соснина О.Ю., Вязникова Т.В., Макаревич Н.И. Состояние противодифтерийного, противостолбнячного и противококлюшного иммунитета у взрослых в современных условиях // Российский иммунологический журнал. 2017. № 1. С. 64–69.

УДК 616.995.121-078(571.620)

СЕРОПОЗИТИВНОСТЬ К *ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* НАСЕЛЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ ЗОНАХ

Бебенина[1] Л.А., Драгомерецкая[1] А.Г., Троценко[1] О.Е., Гаер[1] С.И., Каравянская[2] Т.Н.
[1]ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия
[2]Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Хабаровск, Россия

Аннотация. В настоящее время проблема эхинококкозов остается актуальной как для Российской Федерации, так и для Дальневосточного федерального округа. Важной составляющей эпидемиологического надзора за цистным эхинококкозом является сероэпидемиологический мониторинг. Представлены результаты обследования населения, проживающего в различных климатических зонах Хабаровского края, на наличие антител к антигенам *Echinococcus granulosus*. Полученные результаты могут свидетельствовать о несоответствии показателей регистрируемой и фактической заболеваемости населения данным гельминтозом. С учетом отсутствия специфических клинических проявлений цистного эхинококкоза на ранней стадии заболевания предложено расширить контингент лиц, подлежащих серологическому скринингу.

Ключевые слова: цистный эхинококкоз, сероэпидемиологический мониторинг, Хабаровский край, *Echinococcus granulosus.*

SEROPOSITIVITY AGAINST *ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* OF THE KHABAROVSK KRAI POPULATION RESIDING IN DIFFERENT CLIMATIC ZONES

Bebenina[1] L.A., Dragomeretskaya[1] A.G., Trotsenko[1] O.E., Gaer[1] S.I., Karavyanskaya[2] T.N.
[1]FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk
[2]Khabarovsk krai Rospotrebnadzor regional office, Khabarovsk

Abstract. Echinococcosis issue remains a relevant issue for Russian Federation and Far Eastern Federal district. Seroepidemiological surveillance is an essential part of epidemiological surveillance over cystic echinococcosis. Current research presents results of seroprevalence of antibodies against antigens of *Echinococcus granulosus* in population residing in different climatic zones of the Khabarovsk krai Obtained results can be indicative of discordance of registered and actual incidence of population of the studied helminthiasis. Considering absence of specific clinical manifestations of cystic echinococcosis in early stages of the disease it is recommended to expand range of people subjected to serological screening.

Key words: cystic echinococcosis, seroepidemiological surveillance, Khabarovsk krai, *Echinococcus granulosus.*

Введение. Хабаровский край входит в число крупнейших административно-территориальных образований Российской Федерации, расположен в центральной части российского Дальнего Востока [1].

По данным официальной статистики, паразитарные болезни в Хабаровском крае являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями (после ОРВИ и гриппа). Особую группу составляют ларвальные гельминтозы. Наиболее эпидемиологически значимым на территории края является эхинококкоз, что определяется его широким распространением, тяжелым клиническим течением с множественными поражениями различных органов, приводящими к длительной потере трудоспособности, инвалидизации и летальным исходам [2, 3].

Благоприятные климатогеографические условия, наличие в фауне большого числа видов – промежуточных и окончательных хозяев эхинококков способствуют созданию естественных предпосылок для развития природных очагов данного биогельминтоза [4, 5].

За период наблюдения случаи заболевания эхинококкозом у населения края регистрировались ежегодно, за исключением 2015 года. Всего было зарегистрировано 30 случаев эхинококкоза. Случаи заболевания эхинококкозом регистрируются в г. Хабаровске, а также в северных территориях края, население в которых занимается охотничьим промыслом (Охотский, Ульчский, Тугуро-Чумиканский, Аяно-Майский муниципальные районы). Краевые показатели заболеваемости варьировались от 0,53 на 100 тыс. населения (7 случаев) в 2018 году до 0,07 на 100 тыс. населения (по 1 случаю) в 2014 и 2016 гг. [6].

Важной составляющей эпидемиологического надзора за ларвальными гельминтозами является сероэпидемиологический мониторинг. Выявление серопозитивных лиц среди условно здорового населения края позволяет установить наличие контактов населения с возбудителем, а также способствует выявлению заболевания на ранней стадии. Для проведения исследований широко используется метод иммуноферментного анализа (ИФА). Данный метод основан на выявлении в сыворотке крови инвазированных антител класса G, являющихся специфическими маркерами паразитарного заражения [7, 8].

Отсутствие специфических клинических проявлений, низкая настороженность у практических врачей нередко препятствуют своевременной постановке диагноза, придавая этой проблеме наибольшую актуальность [9].

В связи с вышеизложенным, целью исследования стало изучение иммунной структуры населения к *Echinococcus granulosus* на территории Хабаровского края.

Материалы и методы. Специалистами ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2009–2020 гг. проведено сероэпидемиологическое обследование 6562 жителей Хабаровского края. Исследования проводились в 24 населенных пунктах региона. Учитывая климатическое районирование, предложенное Е.С. Петровым и соавт. [8], нами выделено 3 зоны, имеющие характерные природно-климатические особенности: зона 1 – центральные районы края (г. Хабаровск, Хабаровский и Нанайский районы), зона 2 – южные районы края (г. Бикин, Бикинский район и район имени Лазо), зона 3 – северные районы (Тугуро-Чумиканский район и Николаевский район).

Выявление иммуноглобулинов класса G к антигенам *E.granulosus* проводили методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов «Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово Новосибирской обл.). Все исследования были проведены в соответствии с прилагаемой инструкцией и МУК 3.2.1173-02 «Серологические методы лабораторной диагностики паразитарных заболеваний».

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

Для оценки эпидемиологической ситуации по цистному эхинококкозу использовали данные Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» в Российской Федерации и Хабаровском крае.

Результаты и обсуждение. По результатам сероэпидемиологического обследования 6562 жителей края доля серопозитивных к *E. granulosus* лиц, составила 6,1% (95%ДИ: 5,56–6,72%) (таблица 1).

Статистически значимых различий показателей серопозитивности в зонах 1 и 3 выявлено не было. В зоне 1 серопозитивными оказались 6,5% (95%ДИ: 5,88-7,20%). В рамках данного исследования положительные результаты были выявлены у жителей Хабаровского района в 1,5% (95%ДИ:0,31-2,74%) случаев, Нанайского района – в 1,3% (95%ДИ: 0,42–2,26%) случаев. В городе Хабаровске положительными оказалось большее число проб – 343 из 4468 (7,7% (95%ДИ: 6,9–8,46%) исследованных.

В зоне 3 доля серопозитивных лиц составила 5,36% (95%ДИ: 3,53–7,20%). Следует отметить, что в Николаевском районе был зафиксирован самый высокий удельный вес серопозитивных среди всех обследованных жителей края (14,6%; 95%ДИ: 9,42–19,8%). Район расположен в зоне средней тайги с умеренно-холодным, влажным климатом. Профессиональная деятельность работников, занятых в золотодобывающем и лесозаготовительном производстве, связана с длительным пребыванием в лесных биотопах. Это увеличивает вероятность их контакта с элементами окружающей среды, обсемененными онкосферами *E. granulosus* вследствие фекального загрязнения дикими дефинитивными хозяевами паразита.

Удельный вес серопозитивных лиц в зоне 2 составил 2,9% (95%ДИ: 1,43–4,28%). В районе имени Лазо процент положительных результатов был статистически значимо выше, чем в Бикинском районе, и составил 10,7% (95%ДИ: 5,23–16,26%) против 0,5% (95%ДИ: 0–1,18%), соответственно t: 3,61 ($p<0.05$). Интересен тот факт, что среди лиц, обследованных на юге Хабаровского края, высокая концентрация антител (в титре 1:800) была выявлена у жителей отдаленного таежного села Гвасюги района имени Лазо, население которого составляет немногим более 200 человек, большая часть из них – удэгейцы [11]. Отмеченный факт, вероятно, обусловлен тем, что практически все трудоспособное мужское население села занято охотничьим промыслом. При этом, добыча животных происходит с использованием охотничьих собак, которым скармливаются остатки промысловых туш, что способствует их включению в циркуляцию возбудителя на данной территории.

Заключение. Таким образом, антитела к *E. granulosus* регистрируются во всех трех зонах Хабаровского края, охваченных наблюдением, что подтверждает наличие контакта населения с возбудителями эхинококкоза. В связи с низкой официальной регистрацией заболеваемости эхинококкозом полученные в ходе данного наблюдения результаты могут свидетельствовать о несоответствии показателей регистрируемой и фактической заболеваемости населения данными гельминтозами.

С учетом отсутствия специфических клинических проявлений ларвальных гельминтозов на ранней стадии заболевания необходимо расширить контингент лиц, подлежащих серологическому скринингу с целью своевременной оценки эпидемиологической ситуации среди населения края.

Литература:

1. Атлас. Районы Хабаровского края; под ред. М.М. Свидерская, С.В. Савина. Хабаровск: ФГУП «Дальневосточное аэрогеодезическое предприятие», 2003. 47с.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы); под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб: Фолиант, 2016. 640 с.
3. Романенко Н.А., Посохов П.С., Трускова Г.М. и др. Гельминтозы Востока и Севера России (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Библиотека инфекционной патологии. Хабаровск: ХНИИЭМ, 2005. В. 19. 215 с.
4. Петров Е.С., Новороцкий П.В., Леншин В.Т. Климат Хабаровского края и Еврейской автономной области. Хабаровск: Дальнаука, 2000. 174 с.
5. Энциклопедия Хабаровского края и Еврейской автономной области; под ред. И.Д. Пензина. Хабаровск: Приамурское географическое общество, 1995. 327 с.
6. Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Хабаровского края в 2018 году»: г. Хабаровск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Хабаровскому краю, 2019 г. 115 с.
7. Доронин-Доргелинский Е.А., Сивкова Т.Н. Организация профилактики и борьбы с цистным эхинококкозом на территории Российской Федерации // Вестник Воронежского аграрного университета. 2017. № 3. С. 67–74.
8. Ермакова Л.А., Твердохлебова Т.И., Пшеничная Н.Ю. Диагностическая значимость иммуноферментного анализа при ларвальных гельминтозах (трихинеллез, эхинококкоз, токсокароз) // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 3 (44). С. 59–63.
9. Драгомерецкая А.Г., Троценко О.Е., Бебенина Л.А. и др. Сероэпидемиологический мониторинг за цистным эхинококкозом в Дальневосточном федеральном округе // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. № 3. С. 33–39.

Таблица 1. Показатели выявляемости антител к антигенам *Echinococcus granulosus* у населения Хабаровского края в 2010–2020 году

Населенный пункт	Обследовано, в том числе:					Выявлено серопозитивных, в том числе:									
	Всего	Взрослые			Дети	Всего		Взрослые						Дети	
								Всего		Мужчины		Женщины			
		Всего	Мужчины	Женщины		Абс	%(95%И)	Абс	% (95%ДИ)	Абс	% (95%ДИ)	Абс	% (95%ДИ)	Абс	% (95%ДИ)
Зона 1															
г. Хабаровск	4468	3620	1647	1973	848	343	7,7 (6,9-8,46)	278	7,7(6,81-8,55)	129	7,8(6,53-9,13)	149	7,6(6,39-8,72)	65	7,7(5,87-9,46)
Хабаровский район	393	289	92	197	104	6	1,5 (0,312,74)	6	2,1 (0,43-3,72)	3	3,3 (0-6,89)	3	1,5 (0-3,23)	0	-
Нанайский район	598	344	76	268	254	8	1,3 (0,42-2,26)	7	2,0 (1,54-3,53)	1	1,3 (0-3,88)	6	2,2 (0,47-4,01)	1	0,4 (0-1,16)
Итого по зоне	**5459**	**4253**	**1815**	**2438**	**1206**	**357**	**6,5(5,88-7,20)**	**291**	**6,8(6,08-7,06)**	**133**	**7,3(6,13-8,53)**	**158**	**6,5 (5,5-7,46)**	**66**	**5,5(4,19-6,76)**
Зона 2															
Бикинский район	404	186	71	115	218	2	0,5 (0-1,18)	0	-	0	-	0	-	2	0,9 (0-2,18)
Район имени Лазо	121	120	22	98	1	13	10,7 (5,23-16,26)	13	10,8 (5,27-16,39)	3	13,6 (0-27,98)	10	10,24 (4,21-16,20)	0	-
Итого по зоне	**525**	**306**	**93**	**213**	**219**	**15**	**2,9 (1,43-4,28)**	**13**	**4,2 (1,99-6,51)**	**3**	**3,2 (0-6,82)**	**10**	**4,7 (1,85-7,54)**	**2**	**0,9 (0-2,17)**
Зона 3															
Николаевский район	178	178	75	103	0	26	14,6 (9,42-19,8)	26	14,6 (9,42-19,8)	7	9,3 (2,75-15,92)	19	18,4 (10,96-25,94)	0	-
Тугуро-Чумиканский	400	342	109	233	58	5	1,3 (0,16-2,34)	5	1,5 (0,19-2,73)	1	0,9 (0-2,7)	3	1,3 (0-2,74)	1	1,7 (0-5,07)
Итого по зоне	**578**	**520**	**184**	**336**	**58**	**31**	**5,4 (3,53-7,20)**	**31**	**6 (3,93-8)**	**8**	**4,3 (1,4-7,29)**	**22**	**6,5 (3,9-9,19)**	**1**	**1,7 (0-5,07)**
Итого всего	**6562**	**5079**	**2092**	**2987**	**1483**	**403**	**6,1(5,56-6,72)**	**335**	**6,6(5,91-7,28)**	**144**	**6,9(5,8-7,97)**	**190**	**6,4(5,49-7,24)**	**69**	**17,1(14,4-20,8)**

УДК 616.932:615.371

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ IN VITRO ДЛЯ КОНТРОЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХОЛЕРНОЙ БИВАЛЕНТНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ

Воробьева С.А., Дуракова О.С., Гаева А.В., Громова О.В., Волох О.А.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. На всех этапах производства холерная бивалентная химическая вакцина проходит контроль специфических компонентов, содержащихся в готовом препарате. Актуальным вопросом производства вакцины остается совершенствование методов контроля активных компонентов. Нами показана возможность применения методов *in vitro* для контроля специфической активности компонентов входящих в состав холерной бивалентной химической вакцины.

PROSPECTS FOR USING IN VITRO METHODS TO CONTROL THE SPECIFIC ACTIVITY OF A CHOLERA BIVALENT CHEMICAL VACCINE

Vorobeva S.A., Durakova O.S., Gaeva A.V., Gromova O.V., Volokh O.A.
Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe" of the Rospotrebnadzor, Saratov, Russia

Abstract. At all stages of production, the cholera bivalent chemical vaccine undergoes control of the specific components contained in the finished product. Improvement of methods of control of active components remains topical issues of vaccine production. We have shown the possibility of using in vitro methods to control the specific activity of the components that make up the cholera bivalve chemical vaccine.

Введение. В настоящее время в мире лицензированы шесть оральных холерных вакцин, в Российской Федерации зарегистрирована вакцина холерная бивалентная химическая таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, производства ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора [1]. Она представляет собой смесь холерогена-анатоксина (ХА) и О-антигенов (О-АГ) холерного вибриона сероваров Инаба и Огава.

Производство иммунобиологических лекарственных препаратов основывается на соблюдении требований GMP. Актуальным вопросом остается совершенствование методов контроля компонентов вакцин. Для контроля специфической активности вакцины используют лабораторных животных [2]. В то же время в литературных источниках приводятся результаты исследований, свидетельствующие о возможности применения альтернативных методов. В связи с этим, внедрение высокочувствительных, воспроизводимых и простых в постановке методов *in vitro* является актуальной задачей.

Материалы и методы. В качестве антигенных препаратов использовали лиофилизированные антигены: холероген-анатоксин и О-АГ сероваров Инаба и Огава, полученные из инактивированных формалином бульонных культур холерных вибрионов О1 серогруппы *Vibrio.cholerae* 569В классического биовара серовара Инаба и *V. cholerae* М41 классического биовара серовара Огава [3]. Показатели стабильности О-АГ оценивались методом РНГА и ДИА ЗНЧ [4, 5] с коммерческой «Сывороткой диагностической холерной О1 адсорбированной сухой для РА» производства института «Микроб». Перевиваемая линия клеток СНО-К1 получена из Коллекции культур клеток позвоночных ИНЦ РАН (Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение. Контроль антигенов и таблетки холерной вакцины производятся по комплексу методов *in vivo* и *in vitro* [2]. В настоящее время в соответствии с нормативно-технической документацией контроль специфической активности антигенов осуществляют с помощью реакции непрямой гемагглютинации (РНГА). К числу тестов *in vivo* относятся определение активности ХА в реакции анатоксиносвязывания, определение

токсичности, иммуногенности и специфической безопасности готовой продукции. Качество полуфабриката ХА определяется специфической активностью холерного токсина (ХТ), которая тестируется методом кожной пробы по Craig.

Одним из чувствительных иммунодиагностических тестов, с помощью которых возможно определение активности антигенов относится дот-иммуноанализ (ДИА). Нами была изучена возможность применения дот-иммуноанализа с золотыми наночастицами (ДИА ЗНЧ) для оценки активности антигенов, входящих в состав холерной вакцины.

Был проведен анализ специфической активности О-АГ и холерогена-анатоксина с помощью методов ДИА ЗНЧ и РНГА. На первом этапе работы были получены экспериментальные серии конъюгатов на основе стафилококкового белка А и коллоидного золота, в качестве маркера. Далее проведен анализ специфической активности О-АГ и ХА методом РНГА и ДИА ЗНЧ. Было установлено, что результаты, полученные предложенным методом ДИА ЗНЧ, коррелируют с результатами, полученными в РНГА. Коэффициент корреляции составил 0,79. В ходе проведенного исследования доказана возможность применения ДИА ЗНЧ для оценки активности антигенов в компонентах вакцины.

Поскольку нами был использован непрямой вариант ДИА ЗНЧ, позволяющий определить содержание общего О-антигена, следующей задачей стояло повышение чувствительности и специфичности метода ДИА ЗНЧ, для чего в качестве конъюгата нами были использованы иммуноглобулины G, выделенные из кроличьих сывороток, меченные коллоидным золотом. Нами подобраны условия постановки ДИА ЗНЧ, при которых специфичность метода определения О-АГ Инаба и Огава составила 100%. Сыворотки, полученные на О-АГ Инаба и Огава, в рабочем разведении 1:10 имели чувствительность 10±2 мкг/мл и 6±2 мкг/мл, соответственно. На данном этапе работы все взятые в эксперимент образцы О-АГ Инаба и Огава тестировались в ДИА ЗНЧ с кроличьими сыворотками, полученными нами на О-АГ Инаба и Огава холерного вибриона. Выявлена положительная корреляция ДИА ЗНЧ и РНГА. В связи с необходимостью определения стабильности всех компонентов входящих в состав лекарственных средств, для исследования был использован метод ДИА ЗНЧ. Нами установлено сохранение специфической активности лиофилизированных препаратов ХА и О-АГ Инаба и Огава в условиях длительного хранения (срок наблюдения 3 года) и методом «ускоренного старения» с использованием измененного температурного режима.

Одним из компонентов холерной химической вакцины является ХА, полученный в результате формоловой детоксикации холерного токсина. Контроль активности ХТ на этапах выращивания штаммов *V.cholerae*, согласно нормативно-технической документации, проводится *in vivo* (по Craig) и иммунохимическим методом пассивного иммунного гемолиза (РПИГ).

В настоящее время, для оценки потенциально токсичных биологических и химических веществ широко используют метод клеточной биоиндикации взамен общепринятой модели *in vivo*. Установлено, что по чувствительности эти тесты сопоставимы с разрешающей способностью биопробы. Контроль содержания ХТ на этапе получения бульонной культуры *V. cholerae 569B* проводили на перевиваемой культуре овариальных клеток китайского хомячка (СНО-К1) и методом GM1-ИФА, а также, постановкой внутрикожной пробы по Крейгу и в РПИГ. Результаты определения активности ХТ штамма *V. cholerae* 569B с помощью культуры клеток имели положительную корреляцию с данными токсигенности по Крейгу, РПИГ и GM1-ИФА, при оценке результатов исследования ХТ этими методами коэффициенты корреляции по Пирсону составили 0,8; 0,7; 0,8; соответственно. Нами была установлена возможность использования комплекса методов *in vitro* для определения специфической активности ХТ на культуре клеток СНО-К1.

Для контроля компонентов и готовой продукции холерной вакцины применяется референс-препарат холерного тест-токсина для постановки указанных выше тестов. В настоящее время имеются как природные штаммы, геноварианты с повышенной продукцией ХТ, так и сконструированные штаммы. Нами был разработан методический

подход для выбора штаммов *V. cholerae* с максимальной продукцией холерного токсина с использованием комплекса методов *in vitro*. На первом этапе работы был проведен анализ штаммов на присутствие в хромосоме гена *ctx*A с использованием тест-системы для выявления ДНК *V. cholerae* (*ctx*A+) (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб»). В результате было показано наличие гена *ctx*A у всех изученных штаммов. ПЦР анализ показал стабильность признака токсинпродукции у всех изученных штаммов вне зависимости от условий культивирования.

Заключение. Таким образом, нами показана возможность применения методов *in vitro* в производстве холерной бивалентной химической вакцины. Данные методы позволят минимизировать временные и материальные затраты, повысят специфичность и чувствительность анализа. Применение комплекса молекулярно-генетических, микробиологических, иммунохимических методов является перспективным методическим подходом для выбора штаммов-продуцентов протективных антигенов и изучения стабильности их свойств в процессе производства вакцины.

Литература:

1.Эффективность и безопасность вакцин для профилактики холеры / Горяев А.А., Саяпина Л.В., Обухов Ю.И., Бондарев В.П. // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. № 18 (1). С. 42–49.

2.Современные подходы к контролю активных компонентов холерной химической вакцины / Гаева А.В., Громова О.В., Дуракова О.С., Генералов С.В., Волох О.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 22 (1). С. 152–157.

3.Новые подходы в технологии получения таблетки вакцины холерной бивалентной химической / Комиссаров А.В., Еремин С.А., Задохин С.Н, Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Ливанова Л.Ф., Никифоров А.К. // Биофармацевтический журнал. 2015. № 7 (11). С. 30–39.

4.Разработка системы дот-иммуноанализа для контроля О-АГ сероваров Инаба и Огава в производстве холерной химической вакцины / Воробьёва С.А., Дуракова О.С., Волох О.А., Киреев М.Н., Громова О.В., Клокова О.Д. // Бактериология. 2019. № 4 (4). С. 50–54.

5.Возможность определения специфической активности О-АГ в производстве холерной химической вакцины с помощью дот-анализа / Воробьева С.А., Дуракова О.С., Волох О.А., Громова О.В. // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2018. № 18 (3). С. 318–319.

УДК 62.01:612.112.94:577.27:616–002.44

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ЗРЕЛОСТИ Т-ХЕЛПЕРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С В-ЛИМФОЦИТАМИ

Воронина Е.В., Светлова М.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Талаев В.Ю.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Знание механизмов индукции иммунного ответа необходимо для разработки новых способов лечения и профилактики инфекционных заболеваний. В данной работе исследовали способность различных типов Т-хелперов индуцировать гуморальный иммунный ответ в моделях in vitro. Показано, что Т-клетки при взаимодействии с В-лимфоцитами изменяют свои свойства: наивные Т-хелперы созревают в клетки с фенотипом профессиональных помощников гуморального иммунного ответа – Т-фолликулярных хелперов, тогда как среди зрелых $CCR6^+$ клеток увеличивается количество Т-хелперов-17. При этом $CCR6^+$ Т-хелперы эффективно индуцируют дифференцировку В-клеток в IgM^+ плазмоциты, причем продукцию IgM и IgG эти клетки стимулировали сильнее, чем неразделенные и, тем более, наивные Т-хелперы. Полученные данные свидетельствуют о том, $CCR6^+$ Т-хелперы способны оказывать эффективную помощь В-лимфоцитам без созревания в Т-фолликулярные хелперы.

INFLUENCE OF THE DEGREE OF MATURITY OF T-HELPERS ON THE RESULTS OF THEIR INTERACTION WITH B-LYMPHOCYTES

Voronina E.V., Svetlova M.V., Zaichenko I.E., Babaykina O.N., Talaev V.Yu.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Knowledge of the mechanism of induction of the immune response is necessary for the development of new methods of treatment and prevention of infectious diseases. In this study, we investigated the ability of various types of T-helper cells to induce a humoral immune response in *in vitro* models. It is shown that T-cells change their properties when interacting with B-lymphocytes: naive T-helpers mature into cells with the phenotype of professional assistants of the humoral immune response –T-follicular helpers, while the number of T-helpers-17 increases among mature $CCR6^+$ cells. At the same time, $CCR6^+$ T-helpers effectively induce the differentiation of B cells into IgM plasmocytes, and these cells stimulated the production of IgM and IgG more strongly than undivided and especially naive the T-helpers are. The data obtained suggest that $CCR6^+$ T-helpers are able to provide effective assistance to B-lymphocytes without maturing into T-follicular helpers.

Введение. Знание механизмов индукции иммунного ответа в слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ассоциированной с ней лимфоидной ткани необходимо для разработки новых способов лечения и профилактики инфекционных заболеваний. В данной работе исследовали способность зрелых $CCR6^+$ Т-хелперов индуцировать гуморальный иммунный ответ в моделях in vitro. При этом $CCR6^+$ Т-хелперы сравнивали с $CD4^+$ Т-лимфоцитами, неразделенными по степени зрелости, а также с наименее зрелой группой $CD4^+$ Т-клеток – наивными Т-хелперами (нТх). Выбор $CCR6^+$ Т-хелперов, как одного из объектов исследования, был обусловлен следующими обстоятельствами. Хемокиновый рецептор CCR6 обеспечивает направленную миграцию лимфоцитов из кровотока в Пейеровы бляшки кишечника и воспаленную слизистую ЖКТ [1]. В соответствии с этим, циркулирующие в крови $CCR6^+$ Т-хелперы могут заселять лимфоидные органы ЖКТ, а также обогащать слизистую при инфицировании ЖКТ. По функциональным свойствам $CCR6^+$ Т-хелперы представляют собой гетерогенную группу, которая включает Т-хелперы 17 типа (Тх17), Тх1 и регуляторные Т-клетки (Трег) [2, 3]. Кроме того, в мышиной модели было показано, что Тх17, мигрировавшие в Пейеровы бляшки кишечника, могут дифференцироваться в профессиональные стимуляторы гуморального иммунного ответа – Т-фолликулярные хелперы (Тфх) и стимулировать продукцию антител в ЖКТ [4].

Материалы и методы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н.Блохиной Роспотребнадзора. Обследуемые давали информированное согласие на участие в исследовании. В-лимфоциты, $CD4^+$ Т-лимфоциты, нТх и зрелые $CCR6^+$ Т-хелперы выделяли с помощью магнитной сепарации из мононуклеарных клеток венозной крови взрослых здоровых доноров. Из полученных клеток создавали аллогенные смешанные культуры В-лимфоцитов с одним из типов Т-хелперов в соотношении 5:1. Культуры, состоящие из отдельных типов В- и Т-лимфоцитов, использовались как контрольные. Через 5 суток инкубации собирали клетки и среду из культур. В среде определяли концентрацию IgG и IgM с помощью иммуноферментного анализа. У собранных клеток с помощью лазерной проточной цитометрии анализировали фенотип, а также способность к продукции цитокинов с помощью активации ФМА и иономицином в присутствии брифелдина А с последующей оценкой накопления интерферона-γ (ИФН-γ) и интерлейкина-17А (ИЛ-17) внутри $CD4^+CD19^-$ Т-хелперов.

Результаты и обсуждение. Совместное культивирование любых типов Т-хелперов с В-лимфоцитами приводило к мощной бласттрансформации Т-клеток. Самая активная трансформация малых покоящихся Т-лимфоцитов в крупные Т-лимфобласты наблюдалась в

смешанных культурах нТх и В-лимфоцитов, где количество $CD4^+$ лимфобластов к 5 суткам культивирования превышало 20 % от всех Т-клеток, увеличиваясь в 10 раз по сравнению с контрольными культурами нТх. В смешанных культурах с $CCR6^+$ Т-хелперами бласттрансформация была наименее выраженной: доля бластов в этих культурах достигала лишь 13% от всех Т-клеток.

В смешанных культурах, содержащих нТх, трансформация Т-лимфоцитов в бласты сопровождалась их созреванием, которое проявлялось в появлении маркера зрелых Т-клеток CD45RO на Т-лимфобластах, тогда как малые Т-лимфоциты этих смешанных культур сохраняли исходный фенотип незрелых $CD45RO^-$ нТх. Таким образом, Т-клетки, созревшие в результате взаимодействия с В-лимфоцитами, были сосредоточены в группе лимфобластов.

Большинство Т-лимфобластов, созревших в смешанных культурах В-лимфоцитов с нТх или с неразделенными $CD4^+$ Т-хелперами приобретало фенотип, свойственный Тфх: $CD4^+CD45RO^+CCR7^-CXCR5^+$. В то же время, в смешанных культурах со зрелыми $CCR6^+$ Т-хелперами прирост клеток с фенотипом Тфх был слабым и большинство Т-лимфоцитов и Т-лимфобластов сохраняло исходный фенотип Т-клеток эффекторов или эффекторных Т-клеток памяти $CD4^+CD45RO^+CCR7^-CXCR5^-$. Т-лимфобласты, созревшие в смешанных культурах нТх и В-клеток, соответствовали Тфх не только по набору мембранных молекул, но и по экспрессии ядерного фактора Bcl-6 – мастер-регулятора созревания Тфх. В результате, в этих культурах нарастала доля клеток с фенотипом $CD4^+CD45RO^+CXCR5^+Bcl\text{-}6^+$. В смешанных культурах с неразделенными Т-хелперами клеток с таким фенотипом было значительно меньше. Наконец, в смешанных культурах с $CCR6^+$ Т-хелперами клетки с таким фенотипом практически не обнаруживались. Совместное культивирование В-клеток с $CD4^+$ Т-клетками и, особенно, с $CCR6^+$ Т-хелперами приводило к увеличению доли Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17 (Тх17), но не оказывало влияния на количество клеток-продуцентов ИНФ-γ (Тх1). Таким образом, показано, что Т-клетки при взаимодействии с В-лимфоцитами изменяют свои свойства: нТх созревают в Тфх, а среди зрелых $CCR6^+$ клеток увеличивается количество Тх17. В связи с этим особый интерес вызывал вопрос относительно хелперных свойств этих Т-клеток по отношению к В-лимфоцитам.

Мы выявили, что в смешанных культурах Т- и В-лимфоцитов число лимфобластов увеличивается не только среди Т-клеток, но и среди В-клеток. При этом наиболее активно созревание $CD19^+$ В-лимфобластов происходило в смешанных культурах с $CCR6^+$ Т-хелперами. Также в этих культурах регистрировался рост числа $CD19^+CD138^+$ плазмоцитов – специализированных клеток, секретирующих антитела и созревающих в процессе реакции зародышевого центра из активированных В-лимфоцитов. Окрашивание иммуноглобулинов, расположенных как на мембране, так и внутри клеток, показало, что большинство плазмоцитов, созревших в смешанных культурах с $CCR6^+$ Т-хелперами продуцировало IgM. В соответствии с этим среда смешанных культур содержала больше IgM, чем IgG, причем среда из любых типов смешанных культур содержала достоверно больше IgM и IgG по сравнению со средой контрольных В-клеточных монокультур. Так, введенные в состав культур нТх увеличивали концентрацию IgG в 3,5 раза, а IgM – в 4,5 раза по сравнению с В-клеточным контролем. Неразделенные Т-хелперы увеличивали эти параметры в 4,2 и 8,1 раз, соответственно. Наконец зрелые $CCR6^+$ Т-хелперы обладали наибольшим стимулирующим эффектом и усиливали продукцию IgG в 12,6 раз, а IgM – в 17,8 раз.

Заключение. Показано, что в смешанных культурах наивных Т-хелперов и В-лимфоцитов происходит созревание Т-клеток с фенотипом Т-фолликулярных хелперов, но хелперная активность этих клеток, созревших in vitro, ограничена, и они способны стимулировать В-лимфоциты лишь к умеренной продукции иммуноглобулинов IgM и IgG.

Неразделенные $CD4^+$ Т-хелперы в смешанных культурах с В-лимфоцитами преимущественно созревали в клетки с набором мембранных молекул Т-фолликулярных хелперов, но слабой экспрессией транскрипционного фактора Bcl-6. Также в этих смешанных культурах происходило увеличение доли Т-хелперов-17. Взаимодействие

неразделенных Т-хелперов с В-лимфоцитами приводило к дифференцировке последних в IgM^+ плазмоциты и существенному усилению продукции IgM и IgG.

В смешанных культурах $CCR6^+$ Т-хелперов с В-лимфоцитами существенно возрастало количество Т-хелперов-17, тогда как созревание клеток с фенотипом Т-фолликулярных хелперов было крайне слабым. При этом $CCR6^+$ Т-хелперы индуцировали дифференцировку В-клеток в IgM^+ плазмоциты, причем продукцию IgM и IgG эти клетки стимулировали сильнее, чем неразделенные и, тем более, наивные Т-хелперы. Полученные данные свидетельствуют о том, $CCR6^+$ Т-хелперы способны оказывать эффективную помощь В-лимфоцитам без созревания в Т-фолликулярные хелперы.

Литература:

1. Wang C., Kang S.G., Lee J., Sun Z., Kim C.H. The roles of CCR6 in migration of Th17 cells and regulation of effector T-cell balance in the gut // Mucosal Immunol. – 2009. – V. 2. – P. 173–183.
2. Singh S.P., Zhang H.H., Tsang H., Gardina P.J., Myers T.G., Nagarajan V., Lee C.H., Farber J.M. PLZF regulates CCR6 and is critical for the acquisition and maintenance of the Th17 phenotype in human cells // J. Immunol. – 2015. – V. 194. – P. 4350–4361.
3. Kleinewietfeld M., Puentes F., Borsellino G., Battistini L., Rötzschke O., Falk K. CCR6 expression defines regulatory effector/memory-like cells within the $CD25^+CD4^+$ T-cell subset // Blood. – 2005. – V. 105. – P. 2877–2886.
4. Hirota K., Turner J.E., Villa M., Duarte J.H., Demengeot J., Steinmetz O.M., Stockinger B. T_H17 cell plasticity in Peyer's patches is responsible for induction of T cell-dependent IgA responses // Nat. Immunol. 2013. V. 14. P. 372–379.

УДК 616-097:57.083.3

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫРАЖЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ЛЮДЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ОТ ЧУМЫ, НА ТЕРРИТОРИИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ

Корытов[1] К.М., Дубровина[1] В.И., Пятидесятникова[1] А.Б., Брюхова[1] Д.Д., Киселева[1] Н.О., Войткова[1] В.В., Николаев[1] В.Б., Половинкина[1] В.С., Салчак[2] Л.К., Щучинов[3] Л.В., Балахонов[1] С.В.

[1]ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Иркутск, Россия
[2]Управление Роспотребнадзора по Республике Тыва, Кызыл, Российская Федерация
[3]Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай, Горно-Алтайск, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты применения комплексного антигена на основе капсульного антигена F1 и клеточных оболочек чумного микроба для оценки специфического иммунитета против чумы методами иммуноферментного анализа и проточной цитометрии в антигенспецифических клеточных тестах *in vitro.*

INDICATORS OF SPECIFIC IMMUNITY EXPRESSION IN VOLUNTEERS VACCINED AGAINST PLAGUE AT THE TERRITORY OF NATURAL FOCI OF PLAGUE

Korytov[1] K.M., Dubrovina[1] V.I., Petyatestnikova[1] A.B., Bryukhova[1] D.D., Kiseleva[1] N.O., Voitkova[1] V.V., Nikolaev[1] V.B., Polovinkina[1] V.S., Salchak[2] L.K., Shchuchinov[3] L.V., Balakhonov[1] S.V.

[1]Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk, Russian Federation
[2]Department of Rospotrebnadzor in Republic of Tyva, Kyzyl, Russian Federation
[3]Department of Rospotrebnadzor in Republic of Altai, Gorno-Altaisk, Russian Federation

Abstract. The paper presents the results of using a complex antigen based on the F1 capsular antigen and the cell membranes of the plague microbe to assess the specific immunity against plague by enzyme immunoassay and flow cytometry in antigen-specific cell tests in vitro.

Введение. Чума остается одной из самых опасных инфекционных болезней. В ряде природных очагов чумы Российской Федерации [1] в настоящее время наблюдается повышение эпизоотической активности [2, 3, 4], в связи с этим возрастают вероятность распространения инфекции на энзоотичной территории и риск диссеминации чумы за ее пределы [5, 6].

В 2014–2016 гг. после длительного эпидемического благополучия были отмечены единичные случаи заболевания людей бубонной формой чумы. Заражения произошли на фоне эпизоотии в популяции серого сурка на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага [7, 8]. Эти экстраординарные случаи заболевания людей чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай послужили поводом для инициации масштабного комплекса мероприятий, направленных для предотвращения угрозы распространения болезни на территории всех природных очагов Российской Федерации, а также стали основания для большого научного исследования продолжительности и выраженности иммунологической перестройки в организме вакцинированных живой вакциной (ЖЧВ) на основе аттенуированного штамма *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ (ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора) людей, с уточнением временных особенностей формирования реакций клеточного и гуморального ответов, получением объективных данных о безопасности использования вакцины, в том числе, в условиях ежегодной вакцинации [9, 10].

В следствие этого совершенствование методологии иммунологического мониторинга в природных очагах чумы Российской Федерации и сопредельных территорий для повышения эффективности эпидемиологического надзора за чумой является актуальным направлением исследований, а отсутствие корреляции продукции специфических антител к капсульному антигену (F1) чумного микроба с другими показателями состояния иммунной защиты указывает на необходимость поиска новых информативных и доступных маркеров оценки поствакцинального противочумного иммунитета [11].

Цель исследования – оценка диагностической значимости комплексного препарата на основе капсульного антигена F1 и клеточных оболочек чумного микроба для его применения в антигенспецифических тестах *in vitro*.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 153 добровольца, проживающих на энзоотичной по чуме территории (с. Хандагайты Овюрского кожууна Республики Тыва и с. Кош-Агач Кош-Агачского района Республики Алтай). В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование проводили согласно разработанным в РосНИПЧИ «Микроб» методическим рекомендациям «Оценка уровня иммунитета у лиц, вакцинированных (ревакцинированных) против чумы» (Саратов, 2015 г). В качестве объекта исследования были периферическая кровь людей, неоднократно вакцинированных ЖЧВ, и антигенный комплекс *Yersinia pestis* на основе клеточных оболочек (КО) и капсульного антигена F1 (F1+КО). Антигенный препарат F1+КО использовали в дозе 20 мкг/мл.

Проведение исследования включало определение спонтанной и индуцированной F1+КО продукции цитокинов (IFN-γ, IL-4, TNF-α) клетками крови, уровня основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA и IgE) в сыворотке крови и иммунофенотипирование лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19).

Количественное определение уровня цитокинов в спонтанной/индуцированной антигенным препаратом пробах и основных классов иммуноглобулинов оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (р. п. Кольцово, Новосибирская область) согласно инструкциям производителя. Фенотип лимфоцитов определяли с использованием сертифицированных моноклональных антител (МКАт, производства Becton Dickinson, США). Лизис эритроцитов проводили с помощью BD FACSTM Lysing solution (Becton Dickinson, США) согласно инструкции. Анализ окрашенных МКАт образцов проводили на проточном

цитофлуориметре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson, США) в программе BD Diva 6.0. В каждой пробе анализировалось не менее 10000 клеток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» версия 6.1 непараметрическими критериями. Полученные данные выражали в виде медианы (Me) и диапазона квартильных отклонений (Q25%–Q75%). При этом различия считали достоверными при уровне значимости P<0,05.

Результаты. При сравнительном анализе показателей основных классов иммуноглобулинов установлено, что у 17,6% добровольцев наблюдались высокие концентрации IgG, превышающие референсные значения в среднем в 1,5 раза. Аналогичные изменения выявлены у 43 человек (28%) в случае IgM и у 36 (23,5%) – IgA. Концентрация IgE варьировала в пределах референсных значений.

Сравнительная оценка уровня цитокинов (TNF-α, IFN-γ и IL-4) в спонтанной/индуцированной F1+КО *Y. pestis* пробах выявила статистически значимое повышение продукции цитокинов TNF-α (67,4 раза), IFN-γ (15,3 раза) и IL-4 (1,4 раза) в индуцированных антигеном пробах по сравнению со спонтанными (P<0,01).

В ходе изучения клеточного состава крови, у волонтёров, проживающих в с. Кош-Агач Кош-Агачского района Республики Алтай (группа 2) выявлены статистически значимо более высокие показатели процентного содержания $CD3^+$- и $CD3^+CD4^+$-клеток по сравнению с добровольцами из с. Хандагайты Овюрского кожууна Республики Тыва (таблица 1).

Таблица 1. Динамика содержания натуральных киллеров, Т- и В-лимфоцитов в крови людей, вакцинированных ВЧЖ, Me (Q25%–Q75%)

Показатель, % Index, %	Референсные значения Reference values	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
$CD3^+$	58-76	70,8 (64,1–74,1)	75,8 (71,6–79,2)*
$CD3^+CD8^+$	17-37	23,9 (19,6–29,2)	25,5 (22,0-29,9)
$CD3^+CD4^+$	35-55	39,4 (33,7–42,3)	42,5 (39,3–45,7)**
$CD3^-CD16^+$	6-26	14,2 (10,6–16,6)	11,3 (9,1–16,2)
$CD19^+$	8-19	9,1 (7,3–11,2)	9,4 (8,0–11,5)

*Примечание: * – P<0,01, ** – P<0,001 уровни значимости по отношению к значениям показателя добровольцев группы 1.*

Показано, что иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у добровольцев группы 1 составил 1,6 (1,2–2,0), а у группы 2 – 1,7 (1,3–2,1). Важно отметить, что показатели ИРИ у всех добровольцев не превышал референсных значений (показатели были в пределах от 1,0 до 2,6).

Установлено, что F1+КО *Y. pestis* обладает антигенспецифической активностью в отношении $CD19^+$ клеток. Повышение содержания $CD19^+CD5^+CD27^+$ лимфоцитов, индуцированных антигеном, и отсутствие аналогичного эффекта в контрольной группе указывает на специфичность реакции.

Заключение. Таким образом, показана эффективность применения комплексного антигена на основе F1 и КО чумного микроба для оценки специфического иммунитета против чумы методом проточной цитометрии в антигенспецифических клеточных тестах *in vitro*, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Литература:

1. Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Пакскина Н.Д., Ерошенко Г.А., Кузнецов А.А., Матросов А.Н. и др. Оценка современной эпидемиологической обстановки в природных очагах чумы мира. Повышение эффективности эпидемиологического надзора в природных очагах чумы Российской Федерации и прогноз их эпизоотической активности на 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 1. – С. 81–88. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-81-88.

2. The Epidemiological Surveillance of Highly Pathogenic Diseases in Kazakhstan. In: O'Connell K, Skowronski E, Sulakvelidze A, Bakanidze L. (eds) / Aikimbayev AM, Bekenov JY, Meka-Mechenko TV, Temiraliyeva GA // Emerging and Endemic Pathogens. NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. – 2010. – С. 15–20. DOI: 10.1007/978-90-481-9637-1_2.
3. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2008–2017 гг. и прогноз на 2018 г. / Попов Н.В., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Вершинин С.А. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 1. – С. 50–55. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-1-50-55.
4. Current Status of the Sari-Dzhas Natural Focus of Plague, Kyrgyzstan: Epizootic Activity and Marmot Population. / Sariyeva G, Abdel Z, Shabunin A, Sagiyev Z, Abdikarimov S, Bazarkanova G, et al. // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. – 2018. – № 18 (10). – С. 524–532. DOI: 10.1089/vbz.2017.2200.
5. Li B, Yang R. Interaction between *Yersinia pestis* and host immune system. // Infection and Immunity. – 2008. – № 76 (5). – С. 1804-181 DOI: 10.1128/IAI.01517-07.
6. Temporal Progression of Pneumonic Plague in Blood of Nonhuman Primate: A Transcriptomic Analysis. / Hammamieh R, Muhie S, Borschel R, Gautam A, Miller S-A, Chakraborty N, et al. // PLoS ONE. – 2016. – № 11 (3). – 21 с. – DOI: 10.1371/journal.pone.0151788.
7. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 1. Эпидемиологические и эпизоотологические особенности проявлений чумы в Горно-Алтайском высокогорном (Сайлюгемском) природном очаге чумы. / Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Щучинов Л.В и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – №4. – С. 9–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-9-16.
8. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. / Попова А.Ю., Кутырев В.В., Балахонов С.В., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – № 4. – С. 5–10. – DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-5-10.
9. Оценка иммунологической эффективности вакцинации против чумы в активном природном очаге. Сообщение 1. Цитокиновый и иммуноглобулиновый статус. / Корытов К.М., Войткова В.В., Дубровина В.И., Носков А.К., Мищенко А.И., Балахонов С.В. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – № 16 (2). – С. 45–48 – DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-2-45-48.
10. Комплексный анализ корреляционных взаимосвязей между показателями гуморального и клеточного иммунитета у лиц, вакцинированных против чумы. / Клюева С.Н., Бугоркова С.А., Гончарова А.Ю., Кравцов А.Л., Кудрявцева О.М., Санджиев Д.Н. и др. // Инфекция и иммунитет. – 2019. – № 9(1). – С. 135-141 – DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-135-146.
11. Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге. / Корытов К.М., Войткова В.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Носков А.К., Глушков Э.А. и др. // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – № 4(5). – С. 31–37 – DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.5.

УДК 571.27, 575.174.015.3

ЧАСТОТА ПРОТЕКТИВНЫХ К ВИЧ-1 АЛЛЕЛЕЙ CCR5DELTA32 В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ

Любимова Н.Е., Семёнов А.В.
ФБУН «Санкт -Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из основных социально-значимых угроз в сфере здоровья, несмотря на усилия, направленные на борьбу с эпидемией. У некоторых людей отмечали устойчивость к ВИЧ, которая может быть обусловлена индивидуальной генетической характеристикой пациента. Одним из генов, влияющих на течение СПИД, может быть ген хемокинового рецептора CCR5. Изучение распространения

протективного аллеля CCR5 имеет важное прогностическое значение. Целью работы было изучение частоты встречаемости аллелей CCR5delta32 в Северо-Западном федеральном округе – в Санкт-Петербурге и Архангельске. Группы обследованных составила 447 условно здоровых жителей Санкт-Петербурга и 367 условно здоровых жителей города Архангельска. Генотип CCR5 дикого типа обнаружен у 367 человек (82,10%), проживающих в Санкт-Петербурге. В Архангельске этот генотип встречался у 78,20% населения (287 человек из 367). Носителями CCR5delta32/CCR5delta32 были 5 человек (1,2 %) в Санкт-Петербурге и 3 человека (0,82%) в Архангельске. Генотип CCR5/CCR5delta32 был у 75 человек (16,78%) в Санкт-Петербурге и 77 (20,98%) у жителей Архангельска. В обследованной выборке из Санкт-Петербурга аллель дикого типа встречался с частотой 0,90, тогда как частота делеции составила 0,10. В Архангельске частота аллеля дикого типа составляла 0,89, а частота делеции была 0,11. Достоверных различий между выборками не обнаружено. Высокая частота встречаемости протективных аллелей делает обоснованным скрининг ВИЧ-инфицированных и группу риска по ВИЧ-инфекции. Полученные данные могут быть использованы при прогнозировании развития эпидемии СПИД в Северо-Западном регионе.

THE CCR5DELTA32 ALLELE FREQUENCY IN THE NORTHWEST REGION

Liubimova N.E., Semenov A.V.
Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

Abstract. HIV infection continues to be one of the main socially significant health threats, despite efforts to combat the epidemic. Some people have been shown to be resistant to HIV. It may be due to an individual genetic characteristic of the patient. One of the genes that influence the course of AIDS is the gene of the chemokine receptor CCR5. The study of the distribution of the protective allele CCR5 has important prognostic value. The aim of the work was to study the frequency of occurrence of CCR5delta32 alleles in the North-Western Federal District – in St. Petersburg and Arkhangelsk. The study groups consisted of 447 conditionally healthy residents of St. Petersburg and 367 conditionally healthy residents of the city of Arkhangelsk. The wild-type CCR5 genotype was found in 367 people (82.10%) living in St. Petersburg. In Arkhangelsk, this genotype was found in 78.20 % of the population (287 people out of 367). CCR5delta32/CCR5delta32 was found in 5 people (1.2%) in St. Petersburg and 3 people (0.82%) in Arkhangelsk. The CCR5/CCR5delta32 genotype was found in 75 people (16.78%) in St. Petersburg and 77 (20.98%) in Arkhangelsk. In the examined sample from St. Petersburg, the wild-type allele occurred with a frequency of 0.90, while the deletion frequency was 0.10. In Arkhangelsk, the frequency of the wild-type allele was 0.89, and the deletion frequency was 0.11. No significant differences were found between the samples. The high frequency of protective alleles makes it reasonable to screen HIV-infected people and the risk group for HIV infection. The data obtained can be used to predict the development of the AIDS epidemic in the North-West region.

Введение. ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из основных социально-значимых угроз в сфере здоровья, несмотря на усилия, направленные на борьбу с эпидемией. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжает ухудшаться [1]. При этом нет достаточно эффективных методов лечения этого заболевания.

Индивидуальная восприимчивость/невосприимчивость человека к ВИЧ различна. Подавляющее число людей, подвергшихся воздействию ВИЧ, инфицируется и заболевает ВИЧ-инфекцией. Однако у некоторых инфицированных людей симптомы СПИД развивались на несколько лет позже. Был сделан вывод о существовании группы лиц, обладающих определённой устойчивостью к ВИЧ-инфекции. Устойчивость к ВИЧ может быть обусловлена индивидуальной генетической характеристикой пациента. Одним из генов, влияющих на течение СПИД, может быть ген бета-хемокинового рецептора CCR5.

По-видимому, CCR5 играет важную роль при воспалительной реакции на инфицирование. Однако роль этого белка в иммунном ответе до конца не ясна. Ген CCR5

локализован на коротком плече хромосомы 3 в позиции 21 (3p21). Данный локус является полиморфным. Один из аллелей гена CCR5delta32 представляет собой делецию 32 пар оснований этого гена. В результате экспрессии мутантного аллеля в гомозиготном состоянии транслируется укороченный и функционально неактивный белок ccr5. Вследствие этого гомозиготные носители делеции обладают практически полной резистентностью к инфицированию ВИЧ-1. В гетерозиготном состоянии полиморфизм снижает риск инфицирования ВИЧ-1. Защитный эффект полиморфизмов CCR5delta32 носит доминантный характер [2].

В человеческих популяциях различные аллели представлены преимущественно гетерогенно. Знание частоты распределений полиморфных аллелей может помочь предсказать эпидемическую ситуацию в определённом регионе. Аллель CCR5delta32 преимущественно распространён в европейских популяциях. Этот аллель практически полностью отсутствует в аборигенных популяциях Океании [3], Африки [4], Аравийского полуострова [5, 6], Индии и Китае [3, 7]. В Европе аллель распространяется по градиенту с севера на юг. Его частота самая высокая в Северной Европе, в областях, прилегающих к Балтийскому и Белому морям (15–18%) [8]. Наименьшая частота CCR5delta32 обнаружена в Греции (4,4%) [9].

Исследование распространения протективного аллеля CCR5 может иметь важное прогностическое значение. Зная частоту распределения протективных аллелей в популяции, можно определить показатели риска заражения ВИЧ.

Целью работы было изучение частоты встречаемости аллелей CCR5delta32 в Северо-Западном регионе – Санкт-Петербурге и Архангельске.

Материалы и методы. Первая группа обследованных составила 447 условно здоровых жителей Санкт-Петербурга, не имеющих известной истории ВИЧ/СПИД, возрастом от 0 до 95 лет. Вторая группа включала в себя условно здоровых лиц (367 человек) возрастом от 18 до 92 лет, проживающих в Архангельске. Биологический материал жителей Архангельска любезно предоставлен Северным Государственным Медицинским Университетом (Архангельск). Из биологических образцов (венозная кровь, буккальный эпителии, слюна) с помощью коммерческих наборов (Интерлабсервис, РФ) выделили геномную ДНК. Генотипирование образцов проводили методом пиросеквенирования на приборе PyroMark Q24, используя коммерческие наборы «CCR5del32-скрин» (Интерлабсервис, РФ), по рекомендации фирмы-производителя.

Статистический анализ проводили при помощи статистических пакетов GraphPad 5.0 и R version 4.0.2.

Результаты и обсуждение. Проанализировали генотипы 447 условно здоровых доноров из Санкт-Петербурга и 367 доноров из Архангельска методом пиросеквенирования. Пиросеквенирование является оптимальным методом для определения полиморфизмов у человека. В обеих выборках не было выявлено достоверного влияния пола и возраста на частоту распределения изучаемых аллелей. Распределение частот генотипов не отличается от распределения Харди-Вайнберга. В Санкт-Петербурге генотип CCR5 дикого типа обнаружен у 367 человек, что составило 82,10%. Было выявлено 80 носителей делеции. Из них гетерозиготных по делеции, то есть имеющих генотип CCR5/CCR5delta32, оказались 75 человек (16,78%). В группе обследованных доноров 5 человек имели генотип CCR5delta32/CCR5delta32. Частота этого генотипа составила 1,12%. У жителей Санкт-Петербурга аллель дикого типа встречался с частотой 0,90, тогда как частота делеции составила 0,10. Таким образом, в Санкт-Петербурге почти пятая часть населения имеет протективный к ВИЧ-1 аллель. При этом у более 1% людей обнаружен вариант генотипа, позволяющий проявлять резистентность к инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита первого типа. В группе архангелогородцев из 367 человек 287 имели генотип дикого типа. Это составило 78,2 %. Гетерозиготами по делеции оказались 77 доноров, то есть 20,98%. В обследуемой выборке жителей Архангельска было обнаружено 3 гомозиготных носителя

делеции (CCR5delta32/CCR5delta32), что составило 0,08%. Таким образом, более пятой части жителей Архангельска являются носителями протективного аллеля.

Эти данные совпадают с данными, полученными другими авторами. Например, в Санкт-Петербурге при исследовании 2120 образцов пуповинной крови было обнаружено 24 образца, гомозиготных по делеции CCR5delta32/CCR5delta32, что составило 1,13%. В 417 образцах полиморфизм CCR5delta32 присутствовал в гетерозиготном состоянии (19,67%). [10]. В данном исследовании частота делеции оказалась 0,11, а аллель дикого типа встречался с частотой 0,89. В другом исследовании [11] частота делеции в Санкт-Петербурге была 0,13. Гомозиготных носителей делеции авторы не выявили, а людей с гетерозиготным генотипом в данном исследовании было 26%. Авторы сделали вывод, что четверть населения имеет протективный аллель, а около 2% невосприимчивы к ВИЧ. Однако в исследовании небольшой размер выборки (50 человек). В Новосибирске делеция CCR5 встречается с частотой 11,0%. Генотип дикого типа был обнаружен у 78,3% обследованных лиц. В то же время 21,3% выборки были гетерозиготными носителями делеции, а гомозиготные носители делеции выявлены лишь в 0,4% случаев [12]. Такие же данные получены для Новосибирска в другом исследовании [13]. Также высокая частота встречаемости аллеля с делецией была отмечена у поморов. Географическое распределение аллеля на территории России коррелирует с распространённостью его в Европе – наблюдается тенденция к снижению частоты аллеля CCR5delta32 с севера на юго-восток [14].

Достоверных различий по частоте генотипов и частоте аллелей в обеих выборках не обнаружено. По-видимому, расстояние между этими двумя городами недостаточное, чтобы произошло значимое изменение частот распределения генотипов.

Заключение. Таким образом, в обеих выборках отмечается высокая частота носителей делеции гена CCR5. Около 20% населения Санкт-Петербурга являются носителями протективного аллеля CCR5delta32. В то же время более 20% жителей Архангельска имеют протективный аллель CCR5. Высокая частота встречаемости протективных аллелей делает обоснованным скрининг ВИЧ-инфицированных и группу риска по ВИЧ-инфекции. Полученные данные могут быть использованы при прогнозировании развития эпидемии СПИД в Северо-Западном регионе.

Литература:

1.Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни // Демографическое обозрение. 2017. Т. 4, № 1. С. 65–82.

2.Боринская С.А. Снижение риска инфицирования ВИЧ и летальности у гетерозигот по делеционному аллелю CCR5del32 гена хемокинового рецептора: исследование случая фокусной нозокомиальной ВИЧ-инфекции и мета-анализ. / С.А. Боринская, Ж.М. Кожекбаева, А.В. Залесов и др. // Acta naturae. 2012. Т. 4, № 1. С. 44–54.

3.Su Q. Distribution of CCR5-{delta}32, CCR2-64I, and SDF1-3'A in Guangxi Zhuang population / Q. Su, Zh. Mai, N. Zang et al // J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care (Chic). 2010. V. 9, № 3. P. 145–149.

4.Barmania, F. Mutations in C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) in South African individuals. / F. Barmania, M. Potgieter, M. S. Pepper // International Journal of Infectious Diseases. – 2013. – V. 17. – P. e1148–e1153.

5.Al-Mahruqi, S.H. Genetic diversity and prevalence of CCR2-CCR5 gene polymorphisms in the Omani population / S. H. Al-Mahruqi, F. Zadjali, A. Beja-Pereira et al. // Genetics and Molecular Biology. – 2014. – V. 37, № 1. – P. 7–14.

6.Al-Jaberi, S.A. Determination of the CCR5Δ32 frequency in Emiratis and Tunisians and the screening of the CCR5 gene for novel alleles in Emiratis / S. A. Al-Jaberi, S. Ben-Salema, M. Messedi et al // Gene. – 2013. – V. 259. – P. 113–118

7.Sharda, S. Chemokine receptor 5 (CCR5) deletion polymorphism in North Indian patients with coronary artery disease. / S. Sharda, A. Gilmour, V. Harris et al // International Journal of Cardiology. – 2008. – V. 124. – P. 254–258.

8.Lucotte, G. Frequencies of 32 base pair deletion of the (Δ32) allele of the CCR5 HIV-1 co-receptor gene in Caucasians: a comparative analysis. / G. Lucotte // Infection, Genetics and Evolution. – 2002. – V. 1. – P. 201–205.

9.Stephens, J.C. Dating the Origin of the CCR5-D32 AIDS-Resistance Allele by the Coalescence of Haplotypes / J.C. Stephens, D.E. Reich, D.B. Goldstein et al. // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – V. 62. – P. 1507–1515.
10.Смолянинов А.Б., Чечеткин А.В., Пирожков И.А., Иволгин Д.А., Хрупина А.С. Перспективы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови для лечения ВИЧ-инфекции. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 7–13
11.Асеев М.В. Популяционные особенности частот мутаций гена хемокинового рецептора CKR-5, определяющего чувствительность к вирусу СПИДа. / М. В. Асеев, А. Шауи, М. Дин М. и др. // Генетика. – 1997. – Т. 33, № 12. – С. 1724–1726.
12.Черкашина И.И. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 у больных бронхиальной астмой и их родственников / И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 1. – С. 45–50.
13.Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Никифорова Н.Г., Песков С.А. Прогностическая роль генетических маркеров в формировании особенностей течения пневмокониозов в послеконтактном периоде // Сибирский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 8–13.
14.Кофиади И.А., Ребриков Д.В., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Распределение аллелей генов CCR5, CCR2 и SDF1, ассоциированных с устойчивостью к ВИЧ-инфекции, в российских популяциях // Доклады Академии наук. – 2007. – Т. 415, № 6. – С. 842–845.

УДК 571.27

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НАСЕЛЕНИЯ К МЕНИНГОКОККУ СЕРОГРУППЫ А В г. МОСКВЕ В ПЕРИОД 2006–2020 ГОДЫ

Мартыненко[1] И.Г., Головина[1] Л.И., Юнусова[1] Р.Ю. Скирда[1] Т.А., Свистунова [2] Т.С., Мельников[1] В.Г., Комбарова [1] С.Ю.
[1]ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия
[2]Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты изучения иммунологической структуры здорового населения г. Москвы к менингококку серогруппы А за период 2006–2020 гг., полученные с помощью реакции непрямой гемагглютинации. Показано увеличение доли серонегативных и лиц с низкими титрами геммаглютинирующих антител к менингококку серогруппы А среди здорового населения. Кроме того, отмечено увеличение удельного веса менингококка серогруппы А клонального комплекса 1 сиквенс-типа ST-75 среди штаммов, вызвавших генерализованные формы менингококковой инфекции.

IMMUNOLOGICAL STRUCTURE OF THE POPULATION TO MENINGOCOCCUS SEROGROUP A IN MOSCOW (2006–2020)

Martynenko[1] I. G., Golovina[1] L.I., Yunusova[1] R.Yu., Skirda[1] T.A., Svistunova[2] T.S., Melnikov[1] V.G., Kombarova[1] S. Yu.
[1]FBIS “Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevskiy” of Russian Agency for Health and Consumer Rights, Moscow, Russia
[2]Infectious Diseases Hospital № 2 of Moscow, Russia

Abstract. The paper presents the results of a study of the immunological structure of the healthy population of Moscow to meningococcus serogroup A for the period 2006-2020, obtained using the reaction of indirect hemagglutination. An increase in the proportion of seronegative persons and the ones with low titers of hemagglutinating antibodies to meningococcus serogroup A among the healthy population has been shown. Besides, an increase in the proportion of meningococcal serogroup A of the clonal complex 1 and the sequence-type ST-75 among the strains that caused generalized forms of meningococcal infection was noted.

Введение. В Российской Федерации (РФ) и в г. Москве период спорадической заболеваемости менингококковой инфекции (МИ) продолжается 30 лет. Однако проблема МИ остается актуальной, так как генерализованные формы МИ (ГФМИ) могут протекать молниеносно, сохраняется высокая летальность и риск инвалидизации вследствие перенесенной инфекции, наиболее поражаемой возрастной группой являются дети младшего возраста [1, 2, 3]. В последние годы появились предпосылки, указывающие на возможное эпидемиологическое неблагополучие: увеличение заболеваемости и удельного веса наиболее эпидемически значимой серогруппы А менингококка в структуре штаммов, вызвавших ГФМИ в г. Москве и ряде территорий РФ, смещение заболеваемости на старшие возрастные группы [4, 5, 6].

Отмечена связь периодически возникающих подъемов и спадов заболеваемости МИ, как и других капельных инфекций, с изменениями иммунологической структуры населения к менингококку [7, 8]. Многолетний низкий уровень заболеваемости МИ, естественный прирост населения при отсутствии массовой иммунизации приводят к накоплению в популяции восприимчивых к менингококку лиц.

Целью работы явилась оценка иммунологической структуры к менингококку серогруппы А (МСА) здорового населения г. Москвы разных возрастных групп в период с 2006 г. по 2020 г.

Материалы и методы. Образцы сывороток крови, полученных от детей возрастных групп 0–3 года, 4–7, 8–14 лет и взрослых, проживающих в г. Москве, исследованы для определения гемагглютинирующих антител (ГА) к МСА в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с помощью жидкого эритроцитарного менингококкового диагностикума серогруппы А производства АО НПО «Микроген» (РФ) в соответствии с инструкцией производителя. Использованы образцы сывороток крови лиц, обратившихся в консультативно-диагностический центр МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, с отрицательными результатами исследований на инфекции. Оценку уровней антител осуществляли в соответствии с приказом № 375 от 23.12.1998 [9]. Положительным результатом считали наличие антител к полисахариду менингококка А у детей 0–3 лет в титре >1:5, у детей 4–14 и взрослых – >1:10. Исследовано 10020 образцов сывороток крови, в том числе в возрастной группе 0–3 г. – 1610; 4–7 лет – 2754; 8–14 лет – 2544; взрослых – 3112.

Мультилокусное секвенирующее типирование (МЛСТ) семи генов «домашнего хозяйства» (abcZ, adk, aroE, fumC, gdh, pdhC, pgm) 80 штаммов МСА, выделенных от больных ГФМИ в 2012-2019 гг., проводили согласно протоколу ВОЗ [10].

Результаты и обсуждение. Изучение образцов сывороток крови взрослых и детей в период с 2006 по 2020 гг. показало увеличение удельного веса серонегативных лиц (таблица 1). Среди серопозитивных лиц преобладали лица с низкими титрами ГА.

Так, среди взрослых и детей 4–14 лет доля серонегативных лиц варьировала в пределах 43,1–57,4% в период с 2006 по 2017 гг. с дальнейшим увеличением до 63,1% к 2018–2020 гг. В частности, среди взрослых доля серонегативных возросла с 44,5–50,8% в 2006 по 2017 гг. до 61,9% в 2018–2020 гг. У детей 4–14 лет за аналогичный период доля серонегативных увеличилась с 42,3–63,3% до 64,1%.

Серопозитивные были разделены на лица с низкими (1:10–1:20) и высокими (1:40–1:80) титрами ГА. У взрослых и детей 4–14 лет ГА определялись преимущественно в низких титрах – 1:10–1:20. Среди серопозитивных взрослых таких лиц было от 90,7 до 91,6% (2006–2017 гг.) с дальнейшим увеличением до 96,6% (2018–2020 гг.). У детей 4–14 лет ГА в титрах 1:10–1:20 определялись у 88,1–93,2% лиц (2006–2017 гг.) с последующим увеличением до 97,5% (2018–2020 гг.).

Серопозитивных взрослых с ГА в титрах 1:40–1:80 было 9,3–8,4% за период с 2006 по 2017 гг. с дальнейшим снижением до 3,4% (2018–2020 гг.). Максимальный показатель – 15,4% выявлен в период 2012–2014 гг. У детей 4–14 лет ГА в титрах 1:40–1:80 выявлены за 2006–2017 гг. у 11,9–6,8% детей с дальнейшим снижением до 2,5% (2018–2020 гг.).

Таблица 1. Доля серонегативных лиц к менингококку серогруппы А среди здорового населения г. Москвы по данным РНГА в период с 2006 по 2020 гг.

Возрастные группы	Кол-во обследованных	Доля серонегативных лиц (%)				
		2006–2008 гг.	2009–2011 гг.	2012–2014 гг.	2015–2017гг.	2018–2020 гг.
Взрослые	% / Абс.	50,8±1,7 n=434	45,4±1,9 n=309	44,5±1,9 n=302	45,7±2,4 n=201	61,9±2,3 n=284
Дети 4–14 лет	% / Абс.	61,1±1,2 n=939	58,6±1,4 n=741	42,3±1,5 n=465	63,3±1,7 n=534	64,1±2,0 n=355
Дети 0–3 г.	% / Абс.	63,9±2,04 n=554	38,2±2,6 n=340	41,4±2,7 n=336	72,6±2,9 n=223	54,8±3,9 n=157
Взрослые и дети 0–14 лет	% / Абс.	65,4±1,1 n=1927	60,8±1,3 n=1390	52,2±1,5 n=1103	63,6±1,5 n=958	68,0±1,6 n=796

Возрастная группа детей 0–3 лет является наиболее восприимчивой к МИ. Количество серонегативных лиц в этой возрастной группе выявлено 63,9–54,8% за период с 2006 по 2020 гг. У серопозитивных ГА к менингококку серогруппы А выявлялись в основном в титрах 1:5–1:10 у 88,0-95,8% лиц, в 1:20–1:40 у 12,0–9,1% (2006–2014 гг.) и лишь у 3-х (4,2%) детей в 2015–2020 гг.

За период изучения иммунологической структуры здорового населения в г. Москве с 2006 г. показатель заболеваемости ГФМИ лишь дважды превысил пороговый уровень (2,0 на 100 тыс. населения) – в 2006 г. (2,07 на 100 тыс. населения) и в 2008 г. (2,59 на 100 тыс. населения). С 2017 г. произошел рост заболеваемости ГФМИ в 2,4 раза, но ниже порогового уровня, и в 2019 г. показатель составил 1,74 на 100 тыс. населения, при этом отмечен рост заболеваемости среди детей до 5 лет, подростков и молодых взрослых.

Среди штаммов, вызвавших ГФМИ, преобладал МСА (58,9% в среднем за все годы наблюдения). Исключения составили 2016 г. и 2017 г. (22,2% и 23,1% соответственно). В следующие три года удельный вес МСА увеличивался и к 2020 г. составил 76,5% (по данным ИКБ № 2 г. Москвы). Проведенное МЛСТ выявило принадлежность 78 штаммов (97,5%) к клональному комплексу (сс) 1. Внутри этого комплекса зарегистрировано 3 сиквенс-типа (ST), при этом 75 штаммов принадлежали к сс1 ST-75, два штамма – к сс1 ST-3349 и один штамм – к сс1 ST-14718.Также было обнаружено два штамма сс174 ST-99. Таким образом, структура популяции МСА в основном представлена однородной группой штаммов сс1 ST-75 (93,8%).

Заключение. Проведенный серологический мониторинг населения г. Москвы указывает на снижение уровня коллективного иммунитета, на преобладание серонегативных лиц во всех группах населения к МСА. В то же время, выявление, хотя и небольшого числа лиц с высокими титрами антител, свидетельствует о сохранении циркуляции МСА среди населения.

Эпидемиологическую обстановку в отношении МИ можно характеризовать как настораживающую, связанную с выявлением признаков наступающего неблагополучия согласно: рост заболеваемости среди детей до 5 лет, подростков и молодых взрослых,

увеличение удельного веса менингококка серогруппы А в структуре заболевших ГФМИ в течение последних трех лет и накопление среди населения большого числа серонегативных лиц. В этих условиях появление гипервирулентного штамма МСА, например, при заносе с других территорий, может привести к значительному росту заболеваемости. В связи с этим необходимо продолжить мониторинг МИ, чтобы своевременно направить усилия на проведение профилактических мероприятий и вакцинации групп риска. Возможно, следует рассмотреть вопрос о проведении профилактической вакцинации детей и групп повышенного риска инфицирования.

Литература:

1. Manchanda V., Gupta S., Bhalla P. Meningococcal disease: history, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, antimicrobial susceptibility and prevention // Indian J. Med. Microbiol. – 2006. – V. 24 (1). – P. 7–19.

2. Abio A., Neal K.R., Beck C.R. An epidemiological review of changes in meningococcal biology during the last 100 years // Pathog. Glob. Health. – 2013. – V. 107 (7). – P. 373–380.

3. Покровский В.И., Фаворова Л.И., Костюкова Н.Н. Менингококковая инфекция. – М.: Медицина. – 1976. – 272 с.

4. Миронов К.О., Ярыгина Е.А., Рыжов Г.Э., Михайлова Ю.В., Янушевич Ю.Г., Шеленков А.А., Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я. Генетическая характеристика Neisseria meningitidis серогруппы А, вызвавших генерализованные формы менингококковой инфекции, на территории Москвы в 2019 году // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7–9 сентября 2020 года/ под ред. академика РАН В.И. Покровского. – 2020. – М.; Медицинское маркетинговое агентство. – С.157. ISBN 978-5-9905908-6-1 http://congress-infection.ru/_pictures/2020/Тезисы/tezis_inf-2020_blok.pdf

5. Грицай М.И., Королева М.А., Фомкина Н.Н., Королева И.С. Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции в Москве // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 56–62

6. Королева И.С., Королева М.А., Грицай М.И. Менингококковая инфекция и актуальность мер профилактики // Журнал поликлиника. – 2020. – № 1 (2). – С. 47–50.

7. Чернышова Т.Ф., Скирда Т.А., Бобылева Г.В., Головина Л.И., Мартыненко И.Г., Мишина А.И., Костюкова Н.Н. Роль гуморального иммунитета в эпидемическом процессе, обусловленном менингококком серогруппы А // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 4 (17). – С. 24–27.

8. Костюкова Н.Н., Бехало В.А. Менингококковое носительство: эпидемиология, возбудитель, формирование иммунной защиты/ Н.Н. Костюкова// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 5 – С. 87–97.

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации Приказ от 23 декабря 1998 года № 375 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов».

10. Laboratory methods for diagnosis of meningitides caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophillus influenzae b (Hib). WHO Manual, 2nd Edition, WHO/IVB.11/09, 2011.

УДК 616.921.8

НЕОБХОДИМОСТЬ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ BOOST-ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ КОКЛЮША ДЕТЕЙ В 6 ЛЕТ

Морова[1] О.В., Голубкова[2] А.А.

[1]ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Екатеринбург, Россия

[2]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора», Москва, Россия

Аннотация. Проведенный анализ возрастной структуры заболевших коклюшем показал, что основной контингент болеющих коклюшем – дети, на которых приходится 95–98% всех случаев заболевания. По данным многолетних наблюдений набольшую долю в структуре составляют дети до 2-летнего возраста (44,5%) и 7–17-летнего возраста (37,3%). Доля взрослых не превышала 3,4%. В периоды эпидемического неблагополучия возрастная структуру заболевших коклюшем детей изменилась в сторону увеличения больных старше 6-летнего возраста (40%). Ситуация с заболеваемостью коклюшем требует внесение изменений в Национальный календарь прививок boost-иммунизации против коклюша детей в 6 лет и перед школой.

NECESSITY AND EXPEDIENCY OF BOOST IMMUNIZATION AGAINST WHOOPING COUGH IN 6 YEAR-OLD CHILDREN

Morova[1] O.V., Golubkova[2] A.A.

[1]Federal Budgetary Institution of Healthcare "Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region" Yekaterinburg, Russia

[2]Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Abstract. The analysis of the age structure of whooping cough patients showed that the main contingent of whooping cough patients are children, who account for 95–98% of all cases of the disease. According to long-term observations, the largest share in the structure is made up of children under 2 years of age (44.5%) and 7–17 years of age (37.3%). The share of adults did not exceed 3.4%. During periods of epidemic trouble, the age structure of children with whooping cough changed towards an increase in patients over 6 years of age (40%). The situation with whooping cough requires changes to the National Vaccination Schedule – immunization against pertussis for children at the age of 6 and before school.

Введение. Устойчивая тенденция к снижению заболеваемости коклюшем, которую на территории Свердловской области отмечали с конца 90-х годов, сменилась ее ростом. Уже начиная с 2015 г. среднегодовой темп прироста этой инфекции составлял 22,4%. В результате к 2019 г. уровень заболеваемости коклюшем в Свердловской области достиг отметки 13,99±0,58 на 100 тысяч жителей и превысил заболеваемость по Российской Федерации в 1,4 раза.

Материалы и методы. Анализ возрастной структуры заболевших показал, что основной контингент болеющих коклюшем – дети, на которых приходится 95–98% всех случаев заболевания.

Результаты и обсуждение. По данным многолетних наблюдений (2008–2019 гг.) наибольшую долю в структуре составляли дети до 2х-летнего возраста (44,5%) и 7–17 лет – 37,3%, тогда как доля взрослых не превышала 3,4%. В периоды эпидемического неблагополучия (2015–2019 гг.) возрастная структура заболевших коклюшем детей изменилась в сторону увеличения больных старше 6-летнего возраста до 40%.

Для изучения причин активного вовлечения в эпидемический процесс детей данного возраста в 2009–2017 гг. было проведено дополнительное исследование популяционного иммунитета к коклюшу в возрастной когорте детей 6–7 лет, ранее привитых против коклюша в регламентированные Национальный календарем сроки (n=624).

Было установлено, что среди обследованных доля серонегативных в среднем составляла 78,9%, а в отдельные годы достигала 91%.

Полученные данные об отсутствии серопротекции у значительной доли детей в отдаленные от первичной ревакцинации сроки были созвучны с данными, полученными при анализе прививочного анамнеза заболевших коклюшем. Доля ранее привитых и заболевших коклюшем среди детей старше 7 лет была в 5 раз больше, чем среди детей до 2х-летнего возраста и составляла соответственно 69,3% против 14,2%.

Заключение. Ситуация с заболеваемостью коклюшем в настоящее время требует переосмысления в части решения вопроса о введении в Национальный календарь прививок boost-иммунизации против коклюша детей в 6 лет перед поступлением в школу.

УДК 616-022.7:616.33-002.2

УРОВЕНЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ, ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПО *HELICOBACTER PYLORI*

Мохонова Е.В., Новиков Д.В., Лапин А.В., Мелентьев Д.В., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Неумоина М.В., Трошина Т.А., Шутова И.В., Новиков В.В.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. В крови больных хроническим гастритом в стадии обострения исследовано содержание фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и уровень мРНК TNF-α. Как у больных, инфицированных *H. pylori*, так и у больных, в желудочном соке которых *H. pylori* с помощью ПЦР не определялся, сывороточный уровень TNF-α был выше нормы. Однако медиана уровня TNF-α не различалась у *H. pylori*-инфицированных и не инфицированных лиц. Не обнаружено также различий между группами больных по содержанию в крови мРНК TNF-α. Полученные результаты свидетельствуют, что инфицирование Helicobacter pylori вероятно не является причиной повышения уровня фактора некроза опухоли-альфа в крови больных хроническим гастритом.

LEVEL OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN BLOOD OF CHRONIC GASTRITIS PATIENTS POSITIVE FOR HELICOBACTER PYLORI

Mokhonova E.V., Novikov D.V., Lapin A.V., Melentyev D.V., Neumoina N.V., Perfilova K.M., Neumoina M.V., Troshina T.A., Shutova I.V., Novikov V.V.
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. In the blood of patients with chronic gastritis in the stage of exacerbation, the content of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and the level of TNF-α mRNA were investigated. In patients infected with *H. pylori* and patients in whose gastric juice H. pylori was not determined by PCR, the serum level of TNF-α was higher than normal. However, the median TNF-α level did not differ between *H. pylori* infected and non-infected persons. There were also no differences between groups of patients in the blood level of TNF-α mRNA. The results show that the infection of *Helicobacter pylori* is probably not the cause of an increase in the level of tumor necrosis factor-alpha in the blood of patients with chronic gastritis.

Введение. *Helicobacter pylori* вызывает хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, которое является критическим для развития гастритов, а также опухолей слизистой желудочно-кишечного тракта [1]. С повреждением эпителия желудка связывают также действие ряда провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [2, 3]. Последний является многофункциональным цитокином, который проявляет различные биологические эффекты. Он может вызывать как провоспалительные, пролиферативные и деструктивные эффекты [4].

TNF-α преимущественно секретируется моноцитами, макрофагами и натуральными киллерами. TNF-α исходно синтезируется как трансмембранный белок и может в таком виде инициировать ряд иммунологических эффектов. Кроме того, мембранный TNF-α может быть ферментативно расщеплен TNF-α-конвертирующим ферментом, что приводит к образованию растворимого TNF-α, который выходит в межклеточное пространство, а затем в биологические жидкости, в том числе в периферическую кровь. Обе формы TNF-α являются активными цитокинами, которые обладают как сходными, так и отличительными иммунологическими эффектами. Активация эффекторных клеток с участием TNF-α в физиологических условиях обычно приводит к провоспалительному ответу или апоптозу, что способствует защите от инфекций и от локализованного повреждения тканей [5].

Целью настоящей работы явилось изучение изменений в экспрессии гена TNF-α и в его содержании в крови инфицированных *H. pylori* больных хроническим гастритом.

Материалы и методы. В работе использовали образцы цельной периферической крови 267 первичных больных с хроническим гастритом в стадии обострения, проходивших лечение в клинике инфекционных болезней ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. Пациентам проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с забором желудочного сока из антрального отдела желудка. Наличие или отсутствие *H. pylori* было определено в желудочном соке методом ПЦР в реальном времени сотрудниками Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли лица с *H. pylori*-ассоциированными гастритами (133 человека), а во вторую – с гастритами, не связанными с *H. pylori*-инфекцией (134 человека). Исследования проводились согласно биоэтическим и этическим принципам, установленным Хельсинской декларацией (принятой в июне 1964 г. (г. Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2013 г. (г. Форталеза, Бразилия). В соответствии со статьей 24 конституции РФ и Хельсинской декларацией (1964 г.), все обследованные дали информированное согласие на использование их биологического материала в научном исследовании. Работа в лаборатории осуществлялась в соответствии с инструкцией по охране труда для работников лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. Утилизация биологического материала выполнялась в соответствии с санитарными правилами и нормами № 2.1.7.2790-10 от 12 декабря 2010 года «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

Содержание TNF-α в крови определяли с помощью иммуноферментной тест-системы «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» производства фирмы «Вектор Бест», Новосибирск в соответствии с инструкцией производителя. Учет результатов иммуноферментного анализа проводили спектрофотометрически при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере Infinite M200 Pro (TECAN, Austria) с использованием программного обеспечения Magellan 7.2 (TECAN, Austria). Анализ полученных данных проводили в программном обеспечении Microsoft Excel (Microsoft, США). Статистический обсчёт проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США).

При определении уровня мРНК TNF-α методом ОТ-ПЦР в реальном времени из периферической крови больных выделяли нуклеиновую кислоту с использованием набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис), согласно рекомендациям производителя. Для удаления ДНК, к 17 мкл препарата нуклеиновой кислоты, разведенного в воде, добавляли 2 мкл реакционного буфера (100 mM Tris-HCl pH 7.5, 25 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$) и 1 мкл (1 ед. ак.) DNase I RNase-free (Fermentas, EU). Полученную смесь инкубировали 30 мин при 37°C. Для остановки реакции, в смесь добавляли 2 мкл 50мМ ЭДТА и инкубировали 10 мин при 65°C. Полученный препарат РНК использовали в реакции обратной транскрипции. К 12 мкл РНК добавляли 1 мкл (50 нг) статистических затравок, инкубировали 5 мин при 70°C и помещали в лед на 5 мин. К смеси добавляли 6 мкл раствора содержащего 4 мкл 5х реакционного буфера (250 mM Tris-HCl pH 8.3, 375 mM KCl, 15 mM $MgCl_2$), 1 мкл 10 мМ смеси динуклеозидтрифосфатов (дНТФ), 1 мкл 0.1 М дитиотриитола, 1 мкл (200 ед. ак.) M-MLV RT (Invitogen, США) и инкубировали

30 мин при 37°С. Реакцию останавливали нагреванием до 70°С в течение 10 мин. Полученную кДНК использовали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для этого, в пробирку объемом 200 мкл с оптически прозрачной крышкой вносили 23 мкл реакционной смеси содержащей 20 mM Tris-HCl pH 8.4, 50 mM KCl, 1,5 мМ $MgCl_2$, 0,4 мМ дНТФ, по 10 пг прямого, обратного праймеров и флуоресцентно меченных зондов, как для мРНК исследуемого гена, так и для мРНК гена домашнего хозяйства, 5 ед. ак. полимеразы TaqF (Amplysens, Россия). Первичная структура используемых праймеров и зондов представлена в таблице 1. В реакционную смесь вносили 2 мкл кДНК, пробирку помещали в амплификатор DTprime5 (ДНК технология, Россия) и инкубировали при следующих температурных условиях: 94°С – 10 мин, 45 циклов амплификации (94°С – 30 с, 55°С – 30 с, 72°С – 30 с).

Таблица 1. Первичная структура олигонуклеотидов

мРНК	Праймер	Первичная структура (5’ – 3’)
TNF-α	прямой	Ctcttctccttcctgatctgt
	обратный	Ttgagggtttgctacaacatgg
	зонд	ROX-agagttccccagggacctctctctaatc-BHQ2
UBC	прямой	Gcacagctagttccgtcgca
	обратный	Tgcattgtcaagtgacgat
	зонд	Cy5-atttgggtcgcagttcttgtttgtggat-BHQ2

Уровень экспрессии мРНК TNF-α исследуемого гена X (TNF-α) относительно мРНК референтного гена N (UBC) определяли с использованием значения порогового цикла амплификации Ct по формуле: $2^{-(CtN-CtX)}$. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы «GraphPad Prism» версия 7.0. Для сопоставления двух независимых групп использовали двусторонний U-критерий Манна-Уитни, предварительно проведя проверку на нормальное распределение значений. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами полагали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. С помощью иммуноферментного анализа определено, что у больных хроническим гастритом в стадии обострения, положительных по *H. pylori,* медиана содержания TNF-α в сыворотке крови составила 12,30 пг/мл, в группе отрицательных по *H. pylori* пациентов медиана концентрации TNF-α в сыворотке крови соответствовала 15,03 пг/мл. Результаты представлены на рисунке 1А. Уровень TNF-α в крови больных двух тестированных групп статистически значимо не отличался.

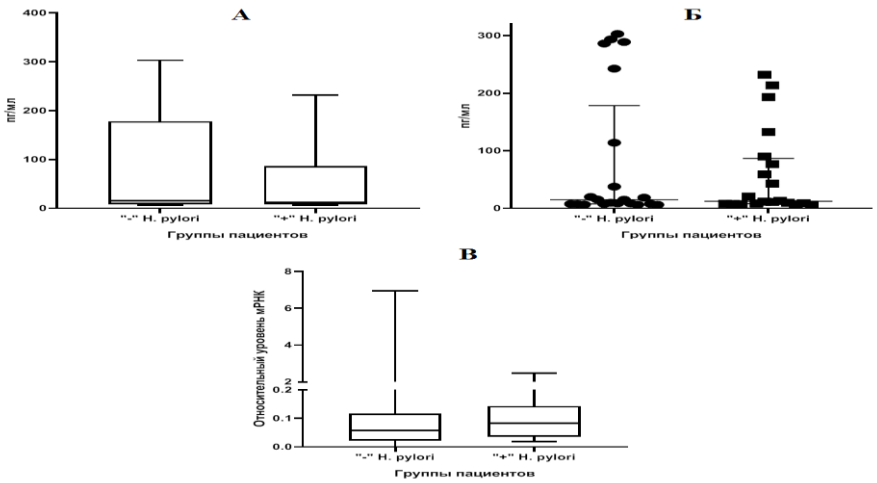


Рисунок 1. Уровень TNF-α (А, Б) и мРНК TNF-α (В) в крови первичных пациентов с хроническим гастритом в стадии обострения, положительных и негативных по *H. pylori*

В целом, среднее значение уровня TNF-α у пациентов обеих групп было выше нормы (содержание TNF-α в сыворотке крови здоровых лиц не превышает 7–8 пг/мл), что полностью совпадает с литературными данными, свидетельствующими о повышенном содержании TNF-α у пациентов с хроническим гастритом [6].

Характер распределения величин внутри выборки также не различался (рис. 1Б). В группе пациентов, положительных по *H. pylori,* только у 8 из 20 лиц (40%) содержание TNF-α была выше контроля, тогда как у пациентов, негативных по *H. pylori,* повышение уровня TNF-α регистрировалось у 7 из 21 пациента (33%). Таким образом, наличие или отсутствие *H. pylori* у пациентов в среднем никак не влияет на уровень TNF-α.

Средний уровень TNF-α в крови обеих групп больных оказался выше показателей уровня TNF-α у здоровых лиц. Повышенный уровень TNF-α у пациентов объясняется острой фазой заболевания, характеризующейся сильным воспалительным процессом.

С помощью ОТ-ПЦР получены также данные об уровне экспрессии мРНК TNF-α в крови больных. Как у больных, имеющих положительную реакцию на наличие *H. pylori*, так и отрицательную, уровень мРНК TNF-α статистически значимо не различался, что соответствует результатам, полученным с помощью иммуноферментного анализа (рис. 1В).

Таким образом, у больных хроническим гастритом уровень TNF-α был одинаково повышен в сравнении с нормой, независимо от наличия или отсутствия инфицирования *H. pylori.* Отсутствие различий между группами обнаруживалось и в содержании мРНК TNF-α. Ранее, нами в условиях in vitro при прямом контакте *H. pylori* и лимфоцитов было обнаружено повышение более чем в 60 раз концентрации другого провоспалительного цитокина – интерферона-гамма (INFγ) [7]. В доступной литературе также имеются указания на повышение уровня не только INFγ, но и других цитокинов при хеликобактер-ассоциированных гастритах [8]. Однако, представления об изменениях продукции TNF-α остаются достаточно противоречивыми. В частности, T. Yamamoto et al. (2004) исследовали вклад TNF-α и INFγ в индукцию воспаления желудка и защиту от инфекции *H. pylori* с использованием мышей с нокаутом кодирующих их генов. Было показано, что у инфицированных *H. pylori* мышей, нокаутных по TNF-α (-/-) наблюдалась умеренная инфильтрация мононуклеарных клеток в lamina propria и эрозия эпителия желудка, как и у мышей дикого типа. У инфицированных мышей, нокаутных по INFγ (-/-), не было обнаружено признаков воспаления даже через 6 месяцев после заражения. Такие результаты показывают, что INFγ играет важную роль в воспалении желудка, вызванном инфекцией *H. pylori*, тогда как TNF-α не участвует в развитии воспалительного ответа [3].

Описанные результаты находятся в хорошем соответствии с нашими данными об отсутствии различий в уровне TNF-α и мРНК TNF-α у больных хроническими гастритами, инфицированными и не инфицированными *H. pylori.* Еще одним подтверждением наших данных служат результаты изучения экспрессии генов ряда провоспалительных цитокинов, в том числе TNF-α, в соответствии с которыми не было выявлено связи между инфекцией *H. pylori,* гистологическим воспалением и позитивностью мРНК TNF-α, то есть этот цитокин не участвует в индукции воспаления, связанного с инфицированием *H. pylori* [9].

Повышение среднего уровня TNF-α в обеих группах больных выше нормы вероятно отражает плейотропный характер действия TNF-α. Известно, что TNF-α тесно связан не только с провоспалительными эффектами, но также способен инициировать программированную смерть клеток, вызывать повреждение эпителия желудка [2, 10, 11]. Эта сторона действия TNF-α при хронических гастритах, по-видимому, и отражается в подъеме сывороточного уровня этого цитокина.

Таким образом, инфицирование *Helicobacter pylori* вероятно не является причиной повышения уровня фактора некроза опухоли-альфа в крови больных хроническим гастритом.

Литература:

1. Bockerstett K.A., DiPaolo R.J. / Regulation of gastric carcinogenesis by inflammatory cytokines // Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2017. V. 4. 1. P. 47–53.

2. Rivalino R., Darmadi D., Siregar G.A. Correlation between TNF-A and degree of gastritis // INA-JGHE. – 2018. No 19. – P. 16–9.
3. Yamamoto T., Kita M., Ohno T., Iwakura Y., Sekikawa K., Imanishi J. / Role of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in Helicobacter pylori infection // Microbiol. Immunol. – 2004. – V. 48. No 9. P. 647–654.
4. Martínez-Reza I., Díaz L., García-Becerra R. Preclinical and clinical aspects of TNF-α and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer // JBS. – 2017. 24:90.
5. Gareb B., Otten A.T., Frijlink Y.W., Dijkstra G., Kosterink J.G.W. Local Tumor Necrosis Factor-α Inhibition in Inflammatory Bowel // Disease Pharmaceutics. 2020. V. 12. No 6. P. 539–573.
6. Синяков А.А. Смирнова О.В., Каспаров Э.В. Показатели некоторых цитокинов у больных хроническим, хроническим атрофическим гастритом на фоне *Helicobacter pylori*-инфекции // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – V. 11, № 5–2. – P. 124–128.
7. Цыганова М.И., Талаева М.В., Талаев В.Ю., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Мохонова Е.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А. Влияние *Helicobacter pylori* на содержание провоспалительных Т-клеточных цитокинов и продуцирующих их субпопуляций // Анализ риска здоровью. 2018. № 3. С. 120–127
8. Lehours P., Ferrero R.L. / Helicobacter: Inflammation, immunology, and vaccines. // Helicobacter. – 2019. V. 24. – Suppl. 1:e12644.
9. Ishihara S., Fukuda R., Fukumoto S. / Cytokine gene expression in the gastric mucosa: its role in chronic gastritis // J. Gastroenterol. – 1996. – V. 31. No 4. P. 485–490.
10. von Herbay A., Rudi J. Role of apoptosis in gastric epithelial turnover // Microsc. Res. Tech. – 2000. – V. 48. No 5. P. 303–311.
11. Tsai H.-F., Hsu P.-N. Interplay Between Helicobacter Pylori and Immune Cells in Immune Pathogenesis of Gastric Inflammation and Mucosal Pathology // Cell Mol. Immunol. – 2010. – V. 7. No 4. P. 255–259.

УДК 62.01:612.112.94:577.27:616–002.44

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ CCR6$^+$ Т-ХЕЛПЕРОВ КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Светлова М.В., Воронина Е.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Талаев В.Ю.
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Исследование групп клеток иммунной системы, выполняющих защитные функции или проявляющих деструктивные, патогенетические свойства, необходимо для понимания патогенеза и поиска новых средств терапии инфекционных заболеваний. В данной работе мы охарактеризовали зрелые CCR6$^+$ Т-хелперы крови в норме и при *H. pylori*-инфекции. Выход этих клеток, очищенных с помощью магнитной сепарации из крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью, в 6,4 раза превышал выход из крови здоровых доноров, а у больных с гастритом – 4,4 раза. Субпопуляционный анализ показал, что доля регуляторных Т-клеток среди CD4$^+$CCR6$^+$ Т-лимфоцитов при *H. pylori*-инфекции не изменяется, тогда как доля провоспалительных типов Т-хелперов в этой группе клеток существенно возрастает. Многократный рост содержания зрелых CCR6$^+$ Т-хелперов крови и их повышенная провоспалительная активность свидетельствуют о патогенетическом значении этой группы клеток при *H. pylori*-инфекции.

SUBPOPULATION COMPOSITION OF CCR6 + T-HELPERS OF BLOOD IN NORM AND IN PATHOLOGIES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Svetlova M.V., Voronina E.V., Zaichenko I.E., Babaykina O.N., Neumoina N.V., Perfilova K.M., Talaev V.Yu.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The study of groups of cells of the immune system with protective functions or destructive, pathogenetic properties is necessary to understand the pathogenesis and search for new therapies for infectious diseases. In this paper, we characterized mature $CCR6^+$ T-helper cells in norm and *H. pylori*-infections. The yield of these cells purified by magnetic separation from the blood of patients with *H. pylori*-associated peptic ulcer disease was 6.4 times higher than the yield from the blood of healthy donors and 4.4 times higher than the yield from patients with gastritis. Subpopulation analysis showed that the proportion of regulatory T cells among $CD4^+CCR6^+$ T-cells in *H. pylori* infection does not change, while the proportion of pro-inflammatory T helper types in this group of cells increases significantly. A multiple increase in the content of mature $CCR6^+$ T-helper cells in the blood and their increased proinflammatory activity indicate the pathogenetic significance of this blood group in *H. pylori* infection.

Введение. Исследование групп клеток иммунной системы, выполняющих специфические защитные функции или проявляющих деструктивные, патогенетические свойства, необходимо для понимания патогенеза и поиска новых средств терапии инфекционных заболеваний. В данной работе мы охарактеризовали группу Т-лимфоцитов, вовлеченных в патогенез *H. pylori*-инфекции. Хроническая *H. pylori*-инфекция чрезвычайно широко распространена, и способна вызывать различные формы заболевания от бессимптомных до гастрита типа В и язвенной болезни [1, 2]. Иммунный ответ на *H. pylori* развивается быстро [3], однако, как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы обладают ограниченным защитным эффектом, и этой реакции оказывается недостаточно для эффективной борьбы с инфекцией. Более того, эксперименты на животных свидетельствуют о том, что именно провоспалительный клеточный иммунный ответ на *H. pylori* вносит решающий вклад в развитие гастрита [2, 4, 5]. Основными цитокинами, индуцирующими воспаление при *H. pylori*-ассоциированных гастритах, являются интерферон-γ (ИНФ-γ) – ключевой цитокин Т-хелперов 1 типа (Тх1), и интерлейкин-17А (ИЛ-17А), который продуцируют Тх17, тогда как регуляторные Т-клетки (Трег) ослабляют воспаление, но способствуют персистенции *H. pylori*. Ранее мы обнаружили, что при *H. pylori*-инфекции в крови увеличивается содержание зрелых $CD45RO^+CCR6^+CCR7^-$ Т-хелперов [6]. Рецептор CCR6 направляет миграцию Т-лимфоцитов из кровотока в кожу, Пейеровы бляшки, а также в воспаленную слизистую желудочно-кишечного тракта [7, 8]. По нашему мнению, рост содержания зрелых $CCR6^+$ Т-хелперов происходит за счет клеток, вовлеченных в иммунный ответ на *H. pylori*-инфекцию и получивших в ходе созревания инструменты миграции в воспаленную слизистую. Для оценки роли этих клеток мы определили содержание среди них основных субпопуляций, значимых при *H. pylori*-инфекции.

Материалы и методы. Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации 1975/2013 г. и одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н.Блохиной Роспотребнадзора. Обследуемые давали информированное согласие на участие в исследовании. Из крови взрослых здоровых доноров и больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью выделяли $CD4^+$ Т-лимфоциты, а затем, из их состава зрелые $CCR6^+$ Т-хелперы с помощью магнитной сепарации. Затем с помощью проточной цитометрии определяли долю $CD25^+FoxP3^+$ Трег в $CD4^+$ Т-лимфоцитах, разделенных на группы $CCR6^+$ и $CCR6^-$ клеток. Очищенные $CD4^+CCR6^+$ Т-лимфоциты активировали ФМА и иономицином и определяли

количество продуцентов ИНФ-γ и ИЛ-17А с помощью метода оценки внутриклеточных цитокинов.

Результаты и обсуждение. Показано, что в норме $CCR6^+CD4^+$ Т-лимфоциты содержат большую долю Трег, по сравнению с $CCR6^-CD4^+$ Т-лимфоцитами, однако при манифестных формах *H. pylori*-инфекции достоверного прироста доли Трег не наблюдается ни среди $CCR6^+CD4^+$, ни среди $CCR6^-CD4^+$ Т-лимфоцитами.

Для оценки функциональных свойств последовательно выделяли чистые $CD4^+$ лимфоциты, а затем, из их состава – $CCR6^+$ клетки с помощью магнитной сепарации. Поскольку выраженной экспрессией CCR6 обладают исключительно зрелые Т-клетки, конечный продукт сепарации содержал практически чистую группу зрелых клеток с фенотипом $CD4^+CD45RO^{high}CCR6^+$. Чистота выделения $CD4^+$ клеток уже после первого этапа сепарации превышала 99%, чистота $CD4^+CD45RO^{high}CCR6^+$ клеток после второго этапа сепарации превышала 90%. Выход очищенных зрелых $CCR6^+$ Т-хелперов у здоровых доноров составляет 1,83±0,39 тыс. клеток из 1 мл крови, у больных гастритом – 10,36±1,87 тыс. клеток ($p<0,01$ при сравнении со здоровыми), а у больных язвенной болезнью – 14,14±3,16 тыс ($p<0,01$ при сравнении со здоровыми). Для характеристики функциональных свойств $CCR6^+$ Т-хелперов крови в норме и при *H. pylori*-инфекции $CCR6^+$ Т-клетки очищали, преинкубировали в течение 18 часов и активировали ФМА и иономицином в присутствии брифелдина А в течение 4 часов. Показано, что выделенные у больных $CCR6^+$ Т-хелперы содержали в своем составе достоверно большие доли провоспалительных типов Т-хелперов по сравнению с аналогичными клетками здоровых доноров. Расчет выхода $CCR6^+$ Тх1 из крови показал, что из 1 мл крови больных гастритом выделялось в 5,12 раза больше этих клеток чем у здоровых доноров ($p<0,01$), а у больных язвенной болезнью – в 6,2 раза больше ($p<0,01$). Выход Тх17 из 1 мл крови у больных язвенной болезнью был в 5,2 раза больше, чем у здоровых доноров ($p<0,01$), а у больных гастритом – в 3,8 раза ($p<0,05$). При этом выход клеток, демонстрирующих смешанный фенотип Тх1 и тх17 у больных язвенной болезнью был в 5,2 раза больше, чем у здоровых доноров ($p<0,01$), а у больных гастритов – в 6,7 раза больше ($p<0,01$).

Заключение. С использованием иммуномагнитной сепарации получены пробы функционально активных зрелых $CCR6^+$ Т-хелперов крови с чистотой более 90%. Выход этих клеток из крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью в 6,4 раза превышает выход из крови здоровых доноров, а у больных с гастритом – 4,4 раза. Субпопуляционный анализ показал, что доля регуляторных Т-клеток среди $CD4^+CCR6^+$ Т-лимфоцитов при *H. pylori*-инфекции не изменяется, тогда как доля провоспалительных типов Т-хелперов в этой группе клеток существенно возрастает. Многократный рост содержания зрелых $CCR6^+$ Т-хелперов крови и их повышенная провоспалительная активность свидетельствуют о патогенетическом значении этой группы клеток при *H. pylori*-инфекции.

Литература:

1.Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // Clin. Microbiol. Rev. 2006. V. 19, No 3. P. 449–90.

2.Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson C., Viladomiu M., Carbo A., Abedi V., Hontecillas R. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to Helicobacter pylori at the interface between pathogenicity and symbiosis // Gut microbes. 2016. V. 7, No 1. P. 3–21.

3.Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., et al. Challenge model for Helicobacter pylori infection in human volunteers // Gut. 2004; 53: 1235–1243.

4.Eaton K.A., Ringler S.R., Danon S.J. Murine splenocytes induce severe gastritis and delayed-type hypersensitivity and suppress bacterial colonization in Helicobacter pylori-infected SCID mice // Infect. Immun. 1999. V. 67, No 9. P. 4594–4602.

5.Gray B.M., Fontaine C.A., Poe S.A., Eaton K.A. Complex T cell interactions contribute to Helicobacter pylori gastritis in mice // Infect. Immun. – 2013. V. 81. P. 740–752.

6.Талаев В.Ю., Талаева М.В., Воронина Е.В., Заиченко И.Е., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Бабайкина О.Н. Экспрессия хемокиновых рецепторов на Т-хелперах крови при заболеваниях, ассоциированных с Helicobacter pylori: хроническом гастродуодените и язвенной болезни // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 295–303.
7.Wang C., Kang S.G., Lee J., Sun Z., Kim C.H. The roles of CCR6 in migration of Th17 cells and regulation of effector T-cell balance in the gut // Mucosal Immunol. 2009. V. 2. P. 173–183.
8.Villablanca E.J., Cassani B., von Andrian U.H., Mora J.R. Blocking lymphocyte localization to the gastrointestinal mucosa as a therapeutic strategy for inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. 2011. V. 140, No 6. P. 1776–1784.

УДК 616.91

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КЛАССА А К *RICKETTSIA CONORII* В ДИАГНОСТИКЕ АСТРАХАНСКОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ

Чеканова[1] Т.А., Неталиева[2] С.Ж., Бабаева[2] М.А.
[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия
[2]ГБУЗ Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги», Астрахань, Россия

Аннотация. Впервые при ретроспективном изучении сывороток крови, полученных от пациентов как с подтвержденным, так и с первичным (по клинико-эпидемиологическим данным) диагнозом «астраханская пятнистая лихорадка», установлено, что дополнительное дифференциальное выявление иммуноглобулинов класса А к *Rickettsia conorii* наряду с определением специфических антител классов М и G повышает диагностическую эффективность серологических методов, сокращая количество лабораторно неподтвержденных случаев острого риккетсиоза.

SPECIFIC CLASS A IMMUNOGLOBULINS TO RICKETTSIA CONORII IN THE DIAGNOSIS OF ASTRAKHAN SPOTTED FEVER

Chekanova[1] T.A., Netalieva[2] S.Zh., Babaeva[2] M.A.
[1]Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia
[2]State Budgetary Institution of Health Care of the Astrakhan Region «Regional Infectious Clinical Hospital named after A.M. Nichoga», Astrakhan, Russia

Abstract. For the first time in a retrospective study of blood sera obtained from patients with both confirmed and primary (according to clinical and epidemiological data) diagnosis of "Astrakhan spotted fever", it was found that additional differential detection of class A immunoglobulins to *Rickettsia conorii*, along with the determination of specific antibodies of classes M and G, increases the diagnostic effectiveness of serological methods, reducing the number of laboratory unconfirmed cases of acute rickettsiosis

Введение. Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ) - эндемичный для ряда субъектов РФ, прежде всего Астраханской области и сопредельных регионов, риккетсиоз группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ), возбудителем которого является *Rickettsia conorii* sups. *caspia* [1]. Предварительный клинический диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных (сезонность, факт присасывания клещей рода *Rhipicephalus* и/или их нимф, сыпь, лихорадка), однако не всегда его удается верифицировать лабораторно [2]. Методом ПЦР выявить ДНК возбудителя в крови больного (в плазме или лейкоцитарном осадке) довольно проблематично из-за короткого периода

риккетсиемии и рано начатой антибиотикотерапии. Чувствительность ПЦР выше, если в качестве биоматериала используется смыв с первичного аффекта, однако нередко он остается незамеченным или вовсе отсутствует. Классическим подтверждением острого риккетсиоза считается 4-кратная сероконверсия специфических антител в парных сыворотках крови, взятых с оптимальным временным интервалом, но на практике их исследование затруднительно. Об остром риккетсиозе могут свидетельствовать наличие в сыворотке крови специфических IgM. Вместе с тем, до трети случаев риккетсиозов группы КПЛ на ранней стадии инфицирования остаются неподтвержденными как в ПЦР, так и серонегативными, т.е. отсутствуют IgM/IgG к антигенам риккетсий [3, 4]. В связи с тем, что нередко инфицирование *R. conorii* sups. *caspia* происходит контактным путем в результате заноса гемолимфы раздавленного клеща/нимфы на слизистые глаз и носа, представлял интерес изучение сывороток крови больных и пациентов с подозрением на АПЛ на наличие в них специфических антител класса А. Известно также, что сывороточные IgA одними из первых связываются с внутриклеточными патогенами и участвуют в их нейтрализации.

Цель работы – изучение диагностической значимости специфических иммуноглобулинов класса А к *R. conorii* для лабораторного подтверждения острого клещевого риккетсиоза (АПЛ).

Материалы и методы. Дифференциально на наличие антител классов А, М, G к *R. conorii* были исследованы 236 архивных образца сыворотки крови пациентов, госпитализированных в ОИКБ им. А.М. Ничоги, г. Астрахань в весенне-осенний период 2015, 2016 и 2018 годов с подтвержденным диагнозом «АПЛ» или с подозрением на нее (лихорадка, характерная сыпь в сезон высокой активности клещей рода *Rhipicephalus),* но с недоказанной лабораторными методами риккетсиальной этиологией.

В работе использованы иммуноферментные тест-системы:

- экспериментальная тест-система для раздельного выявления антител классов А, М, G к группоспецифическому антигену риккетсий (группы КПЛ), в т.ч. к *R. conorii,* при разработке которой также были использованы результаты данного исследования, что позволило в дальнейшем получить патент РФ на изобретение [5];

- набор для выявления антител классов М и G к *R. conorii* «ELISA *Rickettsia conorii* IgG/IgM» фирмы «Vircell», Испания;

- модифицированный вариант вышеуказанного набора фирмы «Vircell» для выявления специфических IgA с новым протоколом анализа ИФА и конъюгатом анти-IgA человека с пероксидазой хрена в подобранным рабочем разведении.

Избирательно проводились молекулярно-биологические исследования крови/смывов с первочного аффекта на наличие ДНК *R. conorii* с применением набора реагентов «АмплиСенс *Rickettsia conorii* -FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с лабораторно подтвержденным в Областной инфекционной клинической больнице им. А.М. Ничоги диагнозом «АПЛ» (n=92) IgM и/или IgG к *R. conorii* были определены с применением экспериментальной тест-системы и коммерческого ИФА-набора в 71 и 68 сыворотках крови соответственно. Отметим, что у серонегативных пациентов риккетсиальная этиология заболевания была доказана методом ПЦР. Однако, при изучении образцов сыворотки крови, не содержащих IgM и/или IgG к *R. conorii*, как в экспериментальной, так и в модифицированном варианте коммерческого набора были выявлены одиночные специфические иммуноглобулины класса А в диагностически значимых титрах 1: 20–1: 80.

В группе пациентов с подозрением на АПЛ (n=144) по клинико-эпидемиологическим данным, но с недоказанной этиологией заболевания (отрицательные результаты ПЦР и/или ИФА в период госпитализации, либо по причине отсутствия лабораторных исследований из-за перебоев с тест-системами), впоследствии ретроспективно в «ELISA Rickettsia conorii IgG/IgM» и экспериментальной тест-системе в 112 образцах были выявлены специфические антитела. 32 образца не содержали антител классов М и/или G. Однако, в 28 образцах сыворотки крови в экспериментальной тест-системе и модифицированном варианте

коммерческого ИФА-набора впоследствии были детектированы одиночные специфические иммуноглобулины класса А (титры 1:20–1:160), что позволило подтвердить первичный диагноз «АПЛ».

Приведем спектр антител в 232 образцах сыворотки крови серопозитивных пациентов из 236 изученных (таблица 1). Тестирование проведено в коммерческом наборе реагентов производства «Vircell», предназначенном для выявления антител классов M и G к *R. conorii*, и его модифицированном варианте с целью выявления антител класса А.

Таблица 1. Спектр антител к *R. conorii* в сыворотках крови пациентов с первичным или подтвержденным лабораторно диагнозом «АПЛ»

Спектр антител к *R. conorii*	Количество пациентов с определенным спектром антител (% от общего числа серопозитивных пациентов)
IgA	52 (22,4%)
IgM	17 (7,3%)
IgG	16 (6,9%)
IgA + IgM	15 (6,5%)
IgA + IgM + IgG	27 (11,6%)
IgA + IgG	21 (9,1%)
IgM + IgG	84 (36,2%)
Всего	232 (100%)

Заключение. Исследования, направленные на дополнительное определение антител класса А к *R. conorii* в сыворотке крови пациентов, позволяют сократить число лабораторно неподтвержденных случаев АПЛ на ранней стадии инфицирования. Дифференциальное выявление иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке/плазме крови человека будет также полезным в диагностике других риккетсиозов группы КПЛ [6].

Литература:

1.Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. М.: Медицина; 2002.

2.Уголева С.В., Буркин А.В., Шабалина С.В., Семина Н.А. Клинико-эпидемиологические аспекты астраханской риккетсиозной лихорадки // Инфекционные болезни. 2018, 6 (1): 35–40.

3.Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Штрек С.В., Шаламова Е.В., Пеньевская Н.А., Рудакова С.А. и др. Клинико-лабораторная диагностика клещевых риккетсиозов на территории низкого риска инфицирования *Rickettsia sibirica* // Клиническая лабораторная диагностика. 2018, 63 (11): 717-21. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-717-721

4.Чеканова Т.А., Неталиева С.Ж., Шпынов С.Н., Бабаева М.А., Костарной А.В. Ретроспективная серологическая диагностика риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки на территории высокого риска инфицирования *Rickettsia conorii* sups. *Caspia* // Клиническая лабораторная диагностика. 2019, 64 (6): 354-9. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-6-354-359

5.Чеканова Т.А., Костарной А.В., Кондратьев А.В., Гинцбург А.Л. Способ диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки, иммуноферментная диагностическая тест-система для его осуществления. Патент на изобретение RU 2726484 C1, 14.07.2020, заявка № 2019113159 от 29.04.2019 г.

6.Чеканова Т.А. Диагностическая значимость антител класса А к антигенам риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки. Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020. Сборник материалов конференции, под редакцией В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой, 2020, С. 90.

РАЗДЕЛ 9. НОВЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

УДК 615.371

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЖИВЫХ МИКРОБНЫХ КЛЕТОК В ПРЕПАРАТЕ ВАКЦИНЫ ЧУМНОЙ ЖИВОЙ

Абзаева Н.В., Гостищева С.Е., Костроминов А.В., Иванова Г.Ф., Фисун А.А., Ковалев Д.А., Кузнецова И.В.

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Одним из основных показателей качества вакцины чумной живой является количество жизнеспособных клеток в препарате. Ранее авторами предлагались различные методы определения жизнеспособности, в том числе экспресс, но каждая из предложенных методик имела свои недостатки, не позволяющие использовать ее на постоянной основе. В то же время в литературе имеются сведения об определении количества жизнеспособных клеток с помощью проточной цитометрии. Предварительные опыты показали, что данный метод подходит для препарата чумной вакцины и после более тщательного изучения может быть использован на практике.

PROSPECTS FOR IMPROVING THE METHODOLOGY OF DETERMINING THE QUANTITY OF LIVE MICROBIAL CELLS IN THE PLAGUE LIVE VACCINE PREPARATION

Abzaeva N.V., Gostishcheva S.E., Kostrominov A.V., Ivanova G.F., Fisun A.A., Kovalev D.A., Kuznecova I.V.

FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. The number of viable cells in a preparation is one of the main indicators of the quality of the live plague vaccine. Previously, the authors have proposed various methods for determining viability, including the express method. Each of the proposed techniques had its own drawbacks that did not allow using these techniques permanently. There is information in the literature on the determination of the number of viable cells using flow cytometry. Preliminary experiments have shown that this method is suitable for the preparation of a plague vaccine and, after more careful study, can be used in practice.

Введение. Лекарственный препарат для медицинского применения Вакцина чумная живая выпускается в форме лиофилизата. Одним из ключевых показателей качества вакцины является специфическая активность: жизнеспособность. В процессе производства данный показатель претерпевает изменения, особенно на этапе лиофилизации, когда из-за повреждения клеточной стенки и цитоплазматической мембраны происходит частичная гибель микробных клеток. В предыдущие годы предлагались методы определения количества живых микробных клеток, основанные на различных принципах.

Материалы и методы. Биохимический метод, основанный на времени редукции метиленовой сини [1], проводят с объединением инактивированной взвеси вакцинного препарата с водным раствором метиленовой сини (1:5000). Реакция проходит в анаэробных условиях и учитывается по времени протекания в сравнении с заранее определенным эталоном. Несмотря на быстроту проведения, метод не является оптимальным, так как для каждого производственного цикла необходимо составлять градуированную шкалу соответствия времени обесцвечивания краски количеству жизнеспособных микробных клеток. При этом для составления шкал соответствия используется культуральный метод.

Биохимический метод по количеству восстановленного трифенилтетразол-хлорида основан на показатели плотности надосадочной жидкости, полученной после проведения реакции раствора с тетразолом и вакцинной взвеси [2]. Перед проведением испытания индивидуально для каждого опыта с помощью фотоэлектроколориметра составляют специальную градуировочную кривую для определения количества восстановившегося тетразолхлорида. Данная методика достаточно трудоемка в части составления градуировочной кривой и расчета коэффициентов восстановления тетразол-хлорида.

Циторефрактометрический метод определения жизнеспособности основан на разном оптическом эффекте живых и мертвых клеток при просмотре в иммерсионной системе аноптрального микроскопа в желатиновом геле [3]. Жизнеспособные клетки имеют вид пустот с блестящим ободком по периферии, отмершие клетки полностью ярко блестят. Использование данного метода затруднено для вакцины, выпущенной более двух лет назад из-за большого количества промежуточных форм и трудно разбивающихся клеточных конгломератов.

В настоящее время на практике используется прописанный в нормативной документации бактериологический (культуральный) метод в соответствии с ГФ РФ, ФС.3.3.1.0022.15. Метод заключается в определении количества КОЕ при высеве на чашки с питательным агаром из разведений 10^{-7} и 10^{-8}. После инкубации при (27±1)°С в течение 2–3 суток подсчитывают число выросших колоний на каждой чашке и вычисляют процент жизнеспособных клеток, принимая за 100% число засеянных м.к. Однако результат определения напрямую зависит от таких факторов, как качество используемых питательных сред и опыт персонала, вручную проводящего титрацию вакцины. Кроме того, данная методика не относится к экспресс-методам – опыт занимает 2–3 дня.

Таким образом, разработка экспресс методики определения жизнеспособности препарата вакцины чумной живой, отличающейся точностью определения, является актуальным вопросом.

Результаты и обсуждение. Исследования российских и зарубежных авторов, посвященные определению количества жизнеспособных микроорганизмов аппаратным методом, показывают, что возможно проведение опыта аппаратным методом с использованием проточного цитометра [4, 5]. Метод основан на окрашивании неповрежденных (жизнеспособных) микробных клеток специальными красителями, при этом разрушенные клетки или микроорганизмы с поврежденной клеточной стенкой не окрашиваются. Рекомендуется использовать такие красители, как SYTO 9 зеленый флуоресцентный краситель с нуклеиновой кислотой, Propidium iodide (PI), FM 1-43. Для контроля точности метода необходимо параллельно определять жизнеспособность испытуемых образцов бактериологическим методом.

Предварительно проведенные исследования показали, что показатель жизнеспособности, определенный по обеим методикам, не имел достоверных различий – 48,0±2,3% для бактериологического метода и 46,1±5,6% для аппаратного.

Заключение. Таким образом, аппаратный метод определения процента жизнеспособных клеток в вакцине чумной живой может быть использован в дальнейшем после более тщательного изучения.

Литература:

1.Лискина И.В. Определение живых микробов в вакцинной взвеси без посевов на искусственные питательные среды // ЖМЭИ. 1960. № 4. С. 128–129.

2.Сагатовский, В.Н. Использование трифенилтетразол-хлорида для ускоренного пореденения количества живых клеток в чумной вакцине // ЖМЭИ 1961. № 5. С. 51–54.

3.Фихман Б.А. Применение метода иммерсионной микрорефрактометрии для прямого определения соотношения живых и мертвых клеток в противочумной живой вакцине / Б.А. Фихман, М.Д. Прядкина // ЖМЭИ. 1961. № 3. С. 60-64.

4.Трусов, Г.А. Применение проточной цитометрии для оценки качества биомедицинских клеточных продуктов / Г.А. Трусов, А.А. Чапленко, И.С. Семенова, Е.В. Мельникова, Ю.В. Олефир // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. Т. 18. № 1. С. 16–24.
5.Teresa, S. Flow Cytometry Protocols / S. Teresa Hawley, G. Robert Hawley // Methods in Molecular Biology. 2018. V. 263. P. 231–240.

УДК 616.98:578.824.11

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА ПРЕДПРИЯТИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕТЕРОЛОГИЧНОГО АНТИРАБИЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК

Гаврилова[1] Ю.К., Генералов[1] С.В., Абрамова[1,2] Е.Г., Лобовикова[1] О.А.
[1]ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Роспотребнадзора, Саратов, Россия
[2]Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова, Саратов, Россия

Аннотация. Разработан стандартный образец предприятия (СОП) специфической активности гетерологичного антирабического иммуноглобулина для проведения исследований, целью которых является внедрение метода определения специфической активности антирабических сывороток и иммуноглобулина в реакции нейтрализации на культуре клеток в производственную практику. Предлагаемый СОП аттестован с применением международного референс-образца антирабического иммуноглобулина.

DEVELOPMENT OF AN IN-HOUSE REFERENCE STANDARD FOR DETERMINING THE SPECIFIC ACTIVITY OF EQUINE ANTIRABIES IMMUNOGLOBULIN ON CELL CULTURE

Gavrilova[1] Yu.K., Generalov[1] S.V., Abramova[1,2] E.G., Lobovikova[1] O.A.
[1]FPHI «Russian Anti-Plague Research Institute «Microbe» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Saratov, Russian Federation
[2]Saratov State Agrarian University, Saratov, Russian Federation

Abstract. An in-house reference standard of the specific activity of a equine antirabies immunoglobulin has been developed for research, the purpose of which is to introduce a method for determining the specific activity of antirabies sera and immunoglobulin in a cell culture neutralization test into industrial practice. The proposed reference standard is certified using an international reference sample of antirabies immunoglobulin.

Введение. Контроль качества производства лекарственных препаратов предусматривает использование стандартных образцов [1]. Основной целью их применения является обеспечение достоверности и объективности фармацевтического анализа при контроле качества лекарственных средств [2]. Помимо этого, стандартные образцы используют для калибровки стандартных образцов, разрабатываемых производителями лекарственных средств, и совершенствования подходов и требований к контролю качества ЛС. По уровню признания стандартные образцы подразделяют на международные, межгосударственные, фармакопейные и стандартные образцы предприятий (СОП) [3]. В российском производстве антирабического иммуноглобулина существует проблема в обеспечении фармакопейными стандартными образцами в отношении наиболее важного показателя – специфической активности. Решением указанной проблемы явилась разработка соответствующего СОП, откалиброванного по международному эталону [4]. При этом следует отметить, что международные эталоны предназначены для калибровки вторичных стандартных образцов, а не для рутинного использования. Указанный СОП в настоящее

время применяют для определения специфической активности антирабического иммуноглобулина (АИГ) в реакции нейтрализации на белых мышах.

Следует отметить, что ранее сотрудниками ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» был предложен альтернативный метод определения специфической активности АИГ на культуре клеток, имеющий высокий уровень корреляции в сравнении с применяемым методом реакции нейтрализации на белых мышах [5]. Он представляет собой модификацию метода FAVN, рекомендованного ВОЗ. К преимуществам его использования относится сокращение срока получения результатов с 14 до 3 суток, а также возможность одновременного исследования большего количества образцов. Внедрение предлагаемого метода в практику производства требует проведения дальнейших экспериментов с применением стандартного образца предприятия. Разработка указанного СОП является основной целью настоящего исследования. При разработке СОП для определения специфической активности АИГ на культуре клеток учитывали предыдущий опыт изготовления СОП для определения специфической активности АИГ на белых мышах.

Материалы и методы. В качестве кандидата для будущего стандарта использовали антирабический иммуноглобулин сер. 172, прошедший испытания на соответствие физико-химических и биологических показателей требованиям фармакопейной статьи предприятия. Аттестацию СОП специфической активности иммуноглобулина антирабического проводили в соответствии с НД Р N 002639/01–250210, изм. № 1 N002639/01-121011, изм. № 2 N002639/01-190613, изм. № 3 N002639/01-240215, изм. № 4 N002639/01-090216, изм. № 5 N002639/01-12112019 разделом «Специфическая активность» и методическими рекомендациями «Определение специфической активности антирабических сывороток и иммуноглобулина методом иммунофлуоресценции на клеточных культурах» (утверждены директором РосНИПЧИ «Микроб» 06 июня 2018 г., протокол заседания Ученого Совета № 4 от 06.06.2018 г., учрежденческий уровень). В качестве эталона использовали международный референс-образец антирабического иммуноглобулина (Human rabies immunoglobulin BRP batch 1), соответствующий требованиям Европейской Фармакопеи, с активностью 91 МЕ. Указанный эталон рекомендован для определения активности антирабического иммуноглобулина в тесте на культуре клеток.

Результаты и обсуждение. Аттестация разрабатываемого СОП предполагала установление значения его специфической активности в международных единицах в 1 мл. Для аттестации СОП по показателю «специфическая активность» проанализировано три образца-кандидата в СОП активности АИГ в трех-четырех повторных исследованиях. Обработку полученных результатов осуществляли согласно ОФС.1.1.0014.15 «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами». Экспериментально установлено, что показатель специфической активности соответствует значению 180,8±18,8 МЕ/мл. Граничные значения доверительного интервала определены при уровне вероятности 0,95. Срок годности настоящего СОП установлен в соответствии с данными по исследованию стабильности лекарственного средства «Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий, раствор для инъекций», производства «ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора», и составляет 1,5 года. В дальнейшем стабильность разработанного СОП будет изучена в долгосрочных испытаниях после более длительного срока хранения – в течение 2-х лет с целью увеличения срока годности.

Заключение. Разработанный СОП специфической активности иммуноглобулина антирабического для применения в реакции нейтрализации вируса на культуре клеток допущен к применению в экспериментально-производственных подразделениях ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора. Для использования настоящего СОП разработана соответствующая инструкция, которая утверждена директором института. Указанный СОП предназначен для проведения исследований, целью которых является внедрение метода определения специфической активности антирабических сывороток и иммуноглобулина в реакции нейтрализации на культуре клеток в производственную практику.

Литература:
1.ОФС Стандартные образцы / В кн.: Государственная Фармакопея Российской Федерации. XVI издание. – Т. 1. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 185–202.
2.Меркулов, В.А. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств / В.А. Меркулов, Е.И. Саканян, Р.А. Волкова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 4. – С. 40–43.
3.Волкова, Р.А. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств / Р.А. Волкова, О.В. Фадейкина, В.И. Климов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 229–236.
4.Абрамова, Е.Г. Разработка стандартного образца предприятия (СОП) специфической активности иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови лошади / Е.Г. Абрамова, О.А. Лобовикова, И.В. Шульгина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 160–164.
5.Гаврилова, Ю.К. Экспресс-анализ активности антирабических сывороток и иммуноглобулина в клеточных культурах методом иммунофлуоресценции / Ю.К. Гаврилова, С.В. Генералов, Е.Г. Абрамова [и др.] // Биотехнология. 2018. Т. 34, № 4. С. 83–88.

УДК: 615.011.4:615.371

ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДА «ОПРЕДЕЛЕНИЕ pH» В ГОТОВОМ ПРОДУКТЕ ВАКЦИНА ЧУМНАЯ ЖИВАЯ

Гридина Т.М., Старцева О.Л., Богданова Ю.В., Степанищева А.С., Абзаева Н.В.
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Приведены результаты верификации метода «Определение pH». В работе использованы коммерческие серии Вакцины чумной живой. Пригодность применения метода в условиях лаборатории контроля ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора подтверждена показателями повторяемости и воспроизводимости.

VERIFICATION OF THE "DETERMINATION OF pH" METHOD IN THE FINISHED PRODUCT PLAGUE VACCINE LIVE

Gridina T.M., Startseva O.L., Bogdanova Yu.V., Stepanishcheva A.S., Abzaeva N.V.
FGHI Stavropol plague control institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. The results of verification of the method "Determination of pH" are presented. We used commercial series of Plague live vaccine. The suitability of the method in the conditions of the control laboratory of the FGHI Stavropol plague control institute of the Rospotrebnadzor is confirmed by the repeatability and reproducibility indicators.

Введение. На сегодняшний день вакцинопрофилактика является наиболее эффективным способом предотвращения различных инфекционных заболеваний. Вакцинация не только не теряет своего значения, но и становится все более востребованной, она позволяет предупредить массовые инфекционные вспышки, в том числе вызванные особо опасными инфекциями [1]. Вакцина чумная живая, выпускаемая ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, единственный препарат для специфической профилактики чумы в Российской Федерации. Безопасность и эффективность вакцины подтверждена Государственным контролем качества лекарственных средств Росздравнадзора [2].

Вакцина чумная живая представляет собой лиофилизированную из объема 2 мл живую культуру *Y. pestis* EV линии НИИЭГ в ампуле. Все этапы производства и контроля четко регламентированы. Выпускающий контроль качества готового препарата проводится по нормируемым критериям спецификации в соответствии с методами, указанными в нормативных документах для каждого показателя. Пригодность всех используемых методик следует проверять в реальных условиях применения и оформлять документально. При этом, если используемые методики не включены в Фармакопею Союза или другие стандарты, то они должны пройти валидацию. Пригодность стандартных методик следует подтверждать верификацией [3].

Вакцина чумная живая контролируется по 19 показателям, которые условно можно разделить на качественные и количественные. Количественные показатели определяются как тесты, для которых ожидается получение точного значения. Для живых вакцин основным критерием стабильности является количество жизнеспособных клеток, выживаемость которых напрямую зависит от кислотности вакцины (pH) и температуры хранения. Нестабильность этих факторов может привести к потере иммуногенности и понижению активности вакцины в процессе использования.

Цель работы – проведение верификации метода «Определение pH» в готовом продукте Вакцина чумная живая, а также подтверждение пригодности применения методики в условиях лаборатории контроля. Для достижения цели использован потенциометрический метод определения pH по критериям повторяемости и воспроизводимости в соответствии с утвержденными требованиями [4,5]. Для оценки достоверности применяли статистические методы расчета коэффициента вариации и среднеквадратичного отклонения.

Материалы и методы. Определение pH в образцах проводили потенциометрическим методом с использованием аттестованного pH-метра. Перед каждым циклом измерений прибор калибровали по рабочим эталонам pH промышленного производства. Измерения pH проводили в каждом исследуемом образце при постоянной температуре 22±0,5°С в десятикратном повторе ($n \geq 10$). За конечный результат принимали среднее арифметическое значение десяти последовательных определений (x) при пределе обнаружения от 6,8 до 7,8.

Повторяемость оценивали по независимым результатам, полученным в одинаковых условиях путем анализа десяти проб одного и того же образца трех коммерческих серий вакцины. Оценку воспроизводимости – по результатам анализов, выполненных параллельно в условиях одной лаборатории на разном оборудовании в тех же количествах. По результатам испытаний проводили расчет среднеквадратичного отклонения (SD) и коэффициента вариации (RSD).

В результате статистической обработки экспериментальных данных коэффициент вариации для показателя повторяемости составил 0,18%, что соответствует нормативным требованиям (не более 2%). При оценке воспроизводимости метода RSD так же был в пределах нормы и составил 0,20% при нормируемом показателе не более 3%. Среднеквадратичное отклонение для десяти определений при x=7,206 составляло 0,013.

Заключение. Таким образом, проведена верификация метода «Определение pH» в готовом продукте Вакцина чумная живая. Полученные результаты находятся в пределах установленных значений и соответствуют критериям оценки приемлемости. Пригодность метода подтверждена показателями повторяемости и воспроизводимости без выявленных отклонений. По полученным результатам вышеуказанная методика верифицирована и применима в условиях лаборатории контроля ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора.

Литература:

1.Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Вакцинопрофилактика в России в современных условиях // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(1):5–13. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13.

2. Анализ стабильности коммерческих серий препарата вакцины чумной живой при хранении / Н.В. Абзаева, О.Л. Старцева, Д.В. Ростовцева, С.Е. Гостищева, А.А. Зуенко, Г.Ф. Иванова,

А.В. Костроминов // Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: матер. III Всеросс. науч.-практ. конф. с международным участием (24-25 апр. 2019 г.) / [под ред. А.Н. Куличенко]. – Ставрополь: Экспо-Медиа, 2019. – С. 256–257.
3. Общая фармакопейная статья ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик. ГФ XIV, Т. I. – Москва, 2014. – С. 276–288.
4. Общая фармакопейная статья ОФС.1.2.1.0004.15 Ионометрия. ГФ XIV, Т. I. – М., 2014. – С. 532-541.
5. ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч.2. – М.: Стандартинформ, 2009. 42 с.

УДК 579.61:616-078

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ ЛАТЕКСНЫХ ДИАГНОСТИКУМОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУЛЯРЕМИЙНЫХ И БРУЦЕЛЛЕЗНЫХ АНТИТЕЛ

Евченко А.Ю., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Курчева С.А., Курноскина М.М., Жарникова Т.В.
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. В работе описана разработанная биотехнология получения диагностических препаратов для реакции агглютинации латекса, направленной на поиск бруцеллезных и туляремийных антител. Полученные диагностикумы отличаются высокой чувствительностью и позволяют при минимальных трудовых, временных и финансовых затратах обнаруживать антитела в сыворотке крови.

BIOTECHNOLOGICAL DEVELOPMENT OF LATEX DIAGNOSTICS FOR THE DETECTION OF TULAREMIA AND BRUCELLOSIS ANTIBODIES

Evchenko A.Yu., Zharnikova I.V., Rusanova D.V., Kurcheva S.A., Kurnoskina M.M., Zharnikova T.V.
FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. The paper describes the first developed biotechnology for obtaining diagnostic preparations for the latex agglutination test for detecting brucellosis and tularemia antibodies. The obtained diagnostics are highly sensitive and allow detecting antibodies in blood serum with minimal labor, time and financial costs.

Введение. Несмотря на наличие большого арсенала средств в лабораторной практике, проблема диагностики таких особо опасных инфекций, как туляремия и бруцеллез в настоящее время остается актуальной [1]. Наиболее предпочтительным методом диагностики является метод определения антител к антигенам возбудителей в сыворотке крови, при этом необходимо использовать высокочувствительный, специфичный, воспроизводимый метод исследования при минимальных трудовых и материальных затратах, с использованием отечественных реагентов. Метод должен обладать достаточной информативностью, быть доступным для медицинских и ветеринарных учреждений, в том числе отдаленных районов страны. Реакция агглютинации латекса соответствует данным требованиям [2, 3]. В связи с этим, целью исследований являлась разработка латексных диагностикумов для выявления туляремийных, бруцеллезных антител.

Материалы и методы. Для реализации поставленной задачи была разработана биотехнология, позволяющая получить диагностические препараты для реакции агглютинации латекса (РАЛ). Для конструирования препаратов использовали полиакролеиновый латекс (производство Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова) с размером частиц 1,1 мкм. Проводили подбор

компонентов и параметров при сенсибилизации латекса лигандами (водорастворимыми антигенами туляремийного и бруцеллезного микробов).

Водорастворимые туляремийные (бруцеллезные) антигены, с активностью в РИД – 1:16–1:32, получали водно-солевой экстракцией с последующей дезинтеграцией.

Для получения препаратов первоначально разводили латекс до концентрации 2%, используя разные буферные растворы: 0,1 М фосфатно-солевой буфер (ФСБ), pH 9,5; 0,9% раствор хлорида натрия, pH 6,2; 0,1 М карбонатно-бикарбонатный буфер (КББ), pH 9,5.

Концентрацию лигандов подбирали опытным путем от 100 мкг до 1000 мкг на 2 мл 2% латекса. Время инкубации от 1 до 16 часов. В качестве раствора для хранения диагностикума использовали несколько вариантов: 0,9% раствор хлорида натрия, белковый стабилизатор (БС) 1:50 и 1:100, приготовленный согласно методике А.А. Зайцева [4], а также БС с 0,1% раствором формалина. В качестве разводящей жидкости применяли 0,9% раствор хлорида натрия; твин-80 1:50 тыс; БС 1:50 и БС 1:50 с твин-80 1:80 тыс. Постановку РАЛ проводили в круглодонных микропланшетах в объеме 50 мкл. Отрицательным контролем служила лунка с разводящей жидкостью и диагностикумом без антител.

Результаты и обсуждение. При отработке различных методик производства диагностикумов, удалось выявить следующее: если сшивку антигена с носителем проводили при pH 6,2, то при постановке РАЛ не формировался отрицательный контроль, а применение растворов с pH 9,5 обуславливало формирование четкого отрицательного контроля уже через 2 часа. Уменьшение концентрации белка антигена при сенсибилизации приводило к снижению чувствительности РАЛ. При применении в качестве разводящей жидкости БС 1:50 и БС 1:50 с твин-80 1:80 тыс. наблюдали отсутствие отрицательного контроля.

Показано, что оптимальными условиями изготовления латексных диагностикумов являются: раствор для разведения латекса до 2% и антигенов до нужной концентрации – 0,1 М ФСБ, pH 9,5; концентрация водорастворимого туляремийного антигена – 100 мкг (концентрация водорастворимого бруцеллезного антигена – 100 мкг); раствор для хранения диагностикума – БС 1:100 с 0,1% раствором формалина; разводящая жидкость для постановки реакции – твин-80 1:80 тыс. Чувствительность разработанных экспериментальных серий диагностикума латексного как туляремийного, так и бруцеллезного, составила 1:51200 при исследовании агглютинирующих (туляремийнных и бруцеллезнных) сывороток в РАЛ. При постановке РАЛ на стекле в опыте наблюдалась четкая агглютинация с гомологичными сыворотками при отсутствии агглютинации в отрицательном контроле.

Заключение. Таким образом, разработаны чувствительные латексные диагностикумы для обнаружения туляремийных и бруцеллёзных антител в сыворотке крови. Планируется дальнейшие исследования направить на определение специфичности и стабильности латексных диагностикумов.

Литература:

1.Жарникова И.В. и др. Сравнительная характеристика методов диагностики возбудителей туляремии и бруцеллеза // Технологии живых систем. 2015. № 1, Т. 12. С. 41–49.

2.Rastawicki W., Formińska K., Zasada A. A. Development and Evaluation of a Latex Agglutination Test for the Identification of Francisella tularensis Subspecies Pathogenic for Human // Polish journal of microbiology. 2008. № 67. P. 241–244.

3. Ismael A. B., et al. Latex agglutination using the periplasmic proteins antigen of Brucella melitensis is a successful, rapid, and specific serodiagnostic test for ovine brucellosis // International journal of immunopathology and pharmacology. 2016. № 29 (3). P. 480–487.

4.Способ постановки реакции латексной агглютинации: пат. 2198407 Рос. Федерация: МПК7 G01 N 33/531, 33/569.

УДК 616-079

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАНГЕНЦИАЛЬНОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ В РАМКАХ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИЧЕСКИХ ПРИЕМОВ ПОЛУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНО ВЫСОКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФАГОВОГО ПОТОМСТВА В ПРОИЗВОДСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ БАКТЕРИОФАГОВ

Зинина О.С., Гумаюнова К.С., Макаров Н.О., Коровкина Г.И., Рогожин В.В., Овчинникова М.В.

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. Рассмотрены практические аспекты применения метода тангенциальной ультрафильтрации полуфабрикатов фагов в производстве медицинских изделий для *in vitro* диагностики для получения препаратов диагностических бактериофагов в стабильно высоких концентрациях. Показано влияние таких технологических параметров данного процесса, как степень концентрирования, давление, номинальная отсечка по молекулярной массе ультрафильтрационных мембран на качество целевых продуктов, время проведения. Показана возможность применения тангенциальной ультрафильтрации в решении проблемы низкой репродуктивности маточных линий бактериофагов при производстве диагностических фаговых препаратов.

Ключевые слова: ультрафильтрация, бактериофаги, концентрирование.

SOME ASPECTS OF THE USE OF TANGENTIAL ULTRAFILTRATION IN THE DEVELOPMENT OF METHODOLOGICAL TECHNIQUES FOR OBTAINING CONSISTENTLY HIGH CONCENTRATIONS OF PHAGE PROGENY IN THE PRODUCTION OF DIAGNOSTIC BACTERIOPHAGES

Zinina O.S., Gumayunova K.S., Makarov N.O., Korovkina G.I., Rogozhin V.V., Ovchinnikova M.V.

Russian Research Anti-Plague Institute «Microb», Saratov, Russian Federation

Abstract. Practical aspects of applying the method of tangential ultrafiltration semi-phages in the production of medical products for in vitro diagnostics to obtain pharmaceuticals, diagnostic bacteriophages in consistently high concentrations. Shows the influence of the technological parameters of this process as the degree of concentration, pressure, nominal cut-off molecular weight ultrafiltration membranes on the quality of target products, time. The possibility of using tangential ultrafiltration in solving the problem of low reproduction of bacteriophage mother lines in the production of diagnostic pharmaceuticals based on bacteriophages is shown.

Key words: ultrafiltration, bacteriophages, concentration.

Введение. Одним из главных факторов, обеспечивающих высокую специфическую активность готового препарата диагностических бактериофагов, является качество посевного материала, которым являются маточные культуры фагов.

Маточные культуры бактериофагов – это жидкие специфически стерильные фильтраты фаголизатов бульонных культур соответствующих микроорганизмов, содержащие взвесь частиц соответствующих фагов. Каждая маточная культура имеет ограниченный срок хранения, по истечении которого у части фагов регулярно констатируется уменьшение содержания активных частиц. Также отмечено, что при использовании маточного фага с высокой активностью при получении полуфабрикатов готового препарата (фагофильтратов), в силу ряда причин, выращенный продукт может характеризоваться низкой урожайностью фаговых частиц.

В настоящее время вопросы получения фагов в высоких концентрациях приобретают все большее значение не только при производственных мероприятиях, но и при проведении

научных изысканий: например, для изучения ультраструктуры бактериофагов, необходимым условием которых является исходно-высокая концентрация частиц в растворе – титр не ниже 10^9 БОЕ/мл. Решить проблему получения концентрированного фагового материала может позволить метод тангенциальной (кросс-флоу) ультрафильтрации, который является одним из перспективных методов фильтрации в тангенциальном режиме на установках с плоскорамными фильтрующими элементами с использованием мембран, оптимально соответствующих молекулярной массе получаемого продукта.

Ультрафильтрация – это процесс мембранного разделения, при котором из раствора отделяются молекулы и частицы размером от 10 до 200 А [2]. Технология кросс-флоу достаточно широко применяется для очистки и концентрирования целевых продуктов (белка, клеточного супернатанта, различных вирусов) при производстве иммунобиологических лекарственных препаратов [3, 4]. Комплексное применение каскада микрофильтрации и ультрафильтрации фаголизатов микроорганизмов IV групп патогенности для извлечения балластных веществ из полупродуктов (остатков питательной среды, белков, метаболитов бактерий) позволяет получать высокоочищенные препараты, пригодные для парентерального ведения [5, 6]. Однако ультрафильтрация фаголизатов бактериофагов, специфичных в отношении возбудителей особо опасных инфекций (ПБА I–III групп), для получения фагофильтратов с высоким содержанием БОЕ/мл, до настоящего времени не нашла широкого применения в биотехнологической практике.

В связи с вышеизложенным, **целью** данного этапа исследований являлось изучение возможности применения метода тангенциальной ультрафильтрации для получения посевных культур маточных фагов в концентрациях, удовлетворяющих требованиям НД.

Материалы и методы. В эксперименте использовали установку тангенциальной ультрафильтрации, состоящую из фильтрационного модуля Vivaflow 200 и перистальтического насоса Masterflex с регулируемой скоростью (240 В). Выбор в пользу установки Vivaflow 200 был обусловлен ее высокой надежностью, эффективностью и производительностью. При необходимости существует возможность подключения двух и более одинаковых модулей для быстрого концентрирования большого объема растворов в 50 раз; практически полного извлечения образца из большинства жидкостей («мёртвый» объём составляет менее 500 мкл). Немаловажно, что конструкция канала контура рециркуляции может обеспечить высокие скорости процесса фильтрации/концентрирования при минимальных требованиях, предъявляемых к мощности используемого насоса. Прозрачный дизайн корпусов модуля предоставляет возможность контроля, как фильтровальной жидкости, так и состояния мембраны.

При проведении процесса ультрафильтрации в целях обеспечения биологической безопасности эксперимента использовали специфически стерильные фагофильтраты бульонной культуры *Y. pseudotuberculosis*.

Определение количества фаговых частиц в исходном продукте, полученных концентратах и в отсекаемой жидкости проводили двуслойным методом по Грациа.

Результаты. При разработке методических подходов к проведению концентрирования фагов необходимо было определить оптимальные значения начального объема фагофильтрата (л) и средней скорости потока (мл/мин).

В ходе проведения опытов по концентрированию фагофильтрата *Y. pseudotuberculosis* необходимо было подобрать оптимальное значение номинальной отсечки по молекулярной массе (НОММ) для используемых мембран. В ходе экспериментов проводили концентрирование фагофильтратов через фильтрующие модули с материалом мембран из полиэтиленсульфона (ПЭС) с НОММ 50, 100 и 200 кДа. Значение давления составляло 0,15 МПа. Для определения оптимального номинального объема фильтруемой жидкости для получения высоких значений БОЕ/мл исследовали фагофильтраты *Y. pseudotuberculosis* в количестве 1,0, и 5,0 л, концентрирование проводили до уменьшения объемов исходных жидкостей в 2 и 10 раз соответственно. Эффективность баромембранного процесса определяли по содержанию количества фаговых частиц (БОЕ/мл) в исходном продукте,

полученных концентратах и в отсекаемых жидкостях, и по значению средней скорости потока. Полученные средние значения по трем экспериментам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность концентрирования фагофильтрата бульонной культуры *Y. pseudotuberculosis* в зависимости от НОММ мембран

Номинальный объем фагофильтрата 1,0 л (×2)									
Определяемые параметры	Значения НОММ, кДа								
	50			100			200		
	И*	К**	О***	И	К	О	И	К	О
Количество фаговых частиц (БОЕ/мл)	5×10^7	$1{,}8\times10^8$	отсутствует	5×10^7	2×10^8	отсутствует	5×10^7	$6{,}2\times10^7$	присутствует
Средняя скорость потока (мл/мин)	10,4			50,2			76,0		
Номинальный объем фагофильтрата 5,0 л (×10)									
	Значения НОММ, кДа								
	50			100			200		
	И	К	О	И	К	О	И	К	О
Количество фаговых частиц (БОЕ/мл)	5×10^7	$3{,}8\times10^{11}$	отсутствует	5×10^7	$2{,}4\times10^{11}$	отсутствует	5×10^7	$5{,}7\times10^7$	присутствует
Средняя скорость потока (мл/мин)	10,4			50,2			76,0		
*И – исходные фагофильтраты; **К – концентраты фаголизатов; ***О – отсекаемая жидкость.									

Как видно из представленных результатов, использование фильтрующих элементов с НОММ 200 кДа оказалось неэффективным – размер мембранных пор не обеспечил отсекание фаговых частиц. В случае использования мембраны с НОММ 50 кДа средняя скорость фильтрации была наименьшей (10,4 мл/мин), что является неэффективным за счет увеличения времени проведения процесса. При объеме исходного фагофильтрата 5,0 л наиболее эффективным оказалось применение фильтрационного модуля с мембраной с НОММ 100 кДа: количество фаговых частиц регистрировали в концентрате $2{,}4\times10^{11}$ БОЕ/мл, средняя скорость потока была 50,2 мл/мин. В данном случае произошло увеличение содержания количества фаговых частиц в фагофильтрате *Y. pseudotuberculosis* в 4800 раз.

Заключение. Таким образом, для концентрирования фагофильтрата бульонной культуры *Y. pseudotuberculosis* целесообразно использовать метод тангенциальной ультрафильтрации с применением мембран с номинальной отсечкой по молекулярной массе, не превышающей 100 кДа, при средней скорости потока фильтруемой жидкости 50,2 мл/мин. Для получения конечного продукта с высокими показателями содержания фаговых частиц необходимым условием процесса концентрирования является уменьшение номинального объема исходного продукта не менее чем в 10 раз.

Применение указанного способа концентрирования фагофильтратов соответствующих культур возбудителей особо опасных инфекций может решить проблему низкой репродуктивности маточных линий диагностических бактериофагов, и может быть использован для проведения научных изысканий в области конструирования лечебно-профилактических и диагностических препаратов на основе бактериофагов.

Литература:

1.Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение / Пер. с англ.: коллектив пер. науч. ред. – Рус. изд. А.В. Летаров. – М: Науч. мир, 2012. – 636 с.

2.Брахт К., Каталевский Е.Е., Савельева С.П. Фильтрация кросс-флоу // Фармацевтические технологии и упаковка – 2009. – № 6. – С. 47–51.

3.Комиссаров А.В., Алешина Ю.А., Громова О.В., Никифоров А.К., Еремин С.А., Волох О.А., Лобовикова О.А., Перепелица А.И. Применение ультрафильтрации для концентрирования и очистки антигенов // Пробл. особо опасных инфекций – 2015. – № 1. – С. 79–84.

4.Абрамова Е.Г., Генералов С.В., Матвеева Ж.В., Жулидов И.М., Никифоров А.К., Комиссаров А.В. Экспериментальное обоснование внедрения культуральных технологий в производство антирабического иммуноглобулина // Пробл. особо опасных инфекций. – 2016. – № 2. – С. 95–101.

5.Ворошилова Н.Н., Казакова Т.Б., Горбаткова Г.А., Боговазова Г.Г., Афанасьева Э.В., Бондаренко В.М. Способ получения пиобактериофага. Патент РФ № 2036232, опубл. 27.05.1995.

6.Байгузина Ф.А., Киняпина Н.Л., Исрафилов А.Г., Лютов А.Г. Способ выделения бактериофагов. Патент РФ № 2109055, опубл. 20.04.1998.

УДК 57.083.131:579.842.23:615.371

РЕКОНСТРУКЦИЯ АППАРАТА ДЛЯ ВЫРАЩИВАНИЯ ВАКЦИННОГО ШТАММА ЧУМНОГО МИКРОБА *Y. PESTIS EV*

Костроминов А.В., Абзаева Н.В., Гостищева С.Е., Иванова Г.Ф., Фисун А.А.
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. В биотехнологии производства препарата вакцины чумной живой для накопления биомассы используется аппарат для культивирования микроорганизмов Шестеренко. Имеющиеся в настоящее время в лаборатории чумных вакцин ферментеры были подвергнуты изменениям в части усовершенствования систем фильтрации и стерилизации. Также авторами была оптимизирована схема засева и смыва бактериальной массы. Внесенные изменения не повлияли на параметры технологического процесса, включенные в Промышленный регламент.

THE RECONSTRUCTION OF THE APPARATUS FOR GROWING THE VACCINE STRAIN OF THE PLAGUE MICROBE *Y. PESTIS EV*

Kostrominov A.V., Abzaeva N.V., Gostishcheva S.E., Ivanova G.F., Fisun A.A.
FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. The Shesterenko's reactor for the cultivation of microorganisms is used in biotechnology for the production of a preparation of the live plague vaccine for the accumulation of biomass. These fermenters are currently located in the plague vaccine laboratory. Fermenters have been redesigned to improve filtration and sterilization systems. The authors have optimized the scheme of seeding and collecting the bacterial mass. The changes did not affect the parameters of the technological process, in accordance with the Industrial Production Regulations.

Введение. Для профилактики чумы в Российской Федерации на сегодняшний день используется живая чумная вакцина, производимая в ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора в соответствии с действующей нормативной документацией. Накопление бакмассы в биотехнологии препарата проводится на плотных питательных средах в аппарат для культивирования микроорганизмов Шестеренко (АКМ-Ш) [1, 2].

В настоящее время в научно–производственной лаборатории чумных вакцин находятся и активно используются два биореактора АКМ–Ш, произведенные в 1984 и 1985 годах [3]. Спустя десятки лет развития промышленности и производства лекарственных средств, правила надлежащей производственной практики ужесточились, а конструкционные решения, успешно применяемые в прошлом – более не актуальны [4]. Это привело к возникновению необходимости внесения конструкционных изменений в АКМ–Ш.

Целью работы явилось повышение эффективности производства вакцины чумной живой и внесение изменений в конструкцию аппарата для достижения соответствия требованиям современного фармацевтического производства.

Результаты и обсуждение. Первым шагом по внесению конструктивных изменений стали работы по демонтажу и подбору системы фильтрации воздуха с отработкой режимов стерилизации. Для этого произвели замену устаревших фильтров с ватной набивкой на современные мембранные гидрофобные картриджи с порами 0,2 мкм, изготовленные из политетрафторэтилена, а именно корпуса под фильтры demi HSI Plus санитарный, 316L, под фильтроэлементы 5” на T 126, вход\выход 1 ½” Tri-Clamp, с дренажами и фильтроэлементы domnick hunter HF Tetpor II стерилизующий, PTFE, 5” на T 126.

Такие фильтровальные системы гидрофобны и не взаимодействуют с содержащейся в окружающей среде влагой, позволяя воздуху проходить беспрепятственно при низких дифференциальных давлениях. Проверка на целостность мембраны осуществляется путем диффузного потока с помощью приборов, подобных «BEVCHECK» как на картриджах, демонтированных с ферментера, так и непосредственно на нем, что существенно снижает риск контаминации при аэрации.

Для улучшения качества стерилизации ферментера и засевных портов (разъемов) вместо устаревших сильфонных кранов, установленных заводом-изготовителем, аппарат был оснащен асептическими мембранными клапанами и мембранными фильтрами (краны мембранные SED KMA 905 вход\выход 1” Tri-Clamp) с CLAMP соединениями.

Стерилизацию АКМ-Ш разбили на два этапа. Первый – стерилизация фильтров и мембранных кранов согласно рекомендациям фирмы-изготовителя. Второй - стерилизация непосредственно ферментера и засевных портов. Такой алгоритм значительно уменьшает возможность контаминации посторонней микрофлорой, особенно при подсоединении емкостей с засеваемой бактериальной массой или средой для ее смыва.

Электроконтактные термометры были заменены на резистивные датчики с чувствительными элементами Pt 100, подключённые к 2ТРМО. Приводы вертикального и горизонтального вращения подсоединили через частотные преобразователи, что позволило варьировать скорость наклона и вращения для дальнейшей отработки техники распределения агара, среды высушивания, а также процесса смыва микробной массы.

Все системы контроля за операциями по эксплуатации были заменены на современные аналоги:

- система автоматического контроля давления в аппарате с диапазоном измерения и контроля от 1–3 кг/кв.см, состоящая из стерилизуемого датчика давления с клапаном под управлением контроллера давления;

- система контроля перепада давления на фильтрах в момент стерилизации, не позволяющая превысить отметку в 5 psid;

- система предварительной подготовки воздуха, включающая в себя безмасляный компрессор GREENWOORK, с блоком фильтрации и влагоотделителем PARKER DL 2 ZL, CP1008ZL;

- система термостатирования по принципу «закрытый контур» с циркуляционным насосом для подачи теплоносителя в контур термостатирования, теплообменником, регулирующей арматурой.

Было проведено упрощение конструктивной схемы механизма с доработкой технологии распределения посевного материала и смыва микробной массы. Внесенные изменения касались количества вращений и длительности выдерживания сред внутри аппарата.

Теперь процесс распределения среды высушивания и смыва микробной массы происходит следующим образом. Емкость со средой высушивания через специальную систему монтажей подсоединяют к посевному порту и перекачивают жидкость в аппарат. Затем емкость отсоединяют, реактор наклоняют и вращают со скоростью 10 об/мин в течение 3 минут, после чего ставят корпус аппарата вертикально с экспозицией 40 мин. За это время среда высушивания размягчает наросшую микробную массу, что облегчает ее дальнейший смыв. По истечении времени АКМ-Ш снова наклоняют горизонтально и вращают 3 мин со скоростью 10 об/мин для лучшего отхождения отмоченной биомассы. Аппарат возвращают в вертикальное положение, подсоединяют бутыль для смыва и сливают полученную взвесь. Операцию повторяют дважды, используя новую емкость со средой высушивания и вторую бутыль для слива биомассы вакцины. Процесс засева ферментера происходит по аналогичной схеме одной бутылью с посевной (маточной) культурой.

Анализ полученных данных показывает, что биомасса, смытая с плотной питательной среды в АКМ-Ш, по своим качественным характеристикам не имела существенных различий до и после коррекции технологии смыва ($p>0,05$). В обоих случаях параметры общей (оптической) и биологической (жизнеспособность) концентрации соответствовали регламентированным нормам.

При проведении квалификации ферментера и тестировании основных операционных критериев показана работоспособность аппарата в пределах заявленных параметров без отклонений. Валидацию технологического процесса выращивания микробной массы на плотной питательной среде в АКМ-Ш проводили с учетом воспроизводимости трех последовательных операций, при этом все параметры процесса соответствовали критическим точкам стадий Промышленного регламента.

Литература:

1.Филиппов, А.Ф. Культивирование чумного микроба и холерного вибриона на агаре в аппаратах АКМ-Ш / А.Ф. Филиппов, Н.И. Николаев, А.Ф. Шестеренко, Л.Т. Караева // Проблемы особо опасных инфекций. 1970. Т. 1. № 11. С. 158–163.

2.Филиппов, А.Ф. Некоторые технические усовершенствования в производстве живой чумной вакцины / А.Ф. Филиппов, М.В. Алтухов, Г.А. Никитин // Проблемы особо опасных инфекций. 1974. Т. 4. № 38. С. 65–67.

3.Лещенко, А.А. История создания отечественного оборудования для промышленного культивирования микроорганизмов / А.А. Лещенко, А.С. Туманов, Д.А. Шаров, С.В. Багин, С.В. Логвинов, И.П. Погорельский, А.Г. Лазыкин, А.В. Ежов, Д.А. Мохов, В.В. Крупин / Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2. № 1. С. 37–47.

4.Коновалова, Ж.А. Некоторые пути оптимизации процесса производства вакцины чумной живой и способы оценки ее иммуногенности (обзор) / Ж.А. Коновалова, А.Г. Атлас, В.И. Дубровина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2 (90). Ч. 2.

УДК 577.21

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА L1 ПАПИЛЛОМАВИРУСА HPV16

Куклянова В.В., Кассиров И.С., Долгова А.С.
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Основным структурным компонентом капсида папилломавирусов является белок L1. Более того, именно этот белок является основной составляющей доступных в России вакцин против вируса папилломы человека (Церварикс и Гардасил).

Таким образом, этот белок можно использовать для диагностики естественного или поствакцинального иммунитета методами иммуноферментного анализа (ИФА).

В данном докладе будут описаны методы получения и оптимизации экспрессии рекомбинантного белка L1 в клетках *E. coli*, которые включают следующие шаги:

- Получение последовательности L1 в плазмиде pGEM-T easy vector методом генетического клонирования.
- Исправление всех мутаций L1, влияющих на аминокислотный состав белка, методом ПЦР сайт-направленного мутагенеза.
- Получение трансформированных клонов *E. coli BL21* со вставкой фрагмента L1 в векторах pGD, pGD-GST.
- Подбор условий культивирования *E. coli BL21* для оптимальной экспрессии белка L1.
- Получение достаточного количества очищенного белка L1.

Внедрение в клиническую практику:

Полученный белок L1 в дальнейшем будет использоваться для производства диагностических наборов на основе ИФА для определения эффективности действия вакцины против папилломавируса онкогенного штамма HPV16.

THE OBTAINING OF RECOMBINANT PROTEIN L1 PAPILLOMAVIRUS HPV16

Kuklyanova V.V., Kassirov I.S., Dolgova A.S.
Saint-Petersburg Pasteur Institute

Abstract. The main structural component of the papillomavirus capsid is the L1 protein. Moreover, this protein is the main component of the vaccines available in Russia against the human papillomavirus (Cervarix and Gardasil).

Thus, this protein can be used for the diagnosis of natural or postvaccinal immunity by enzyme immunoassay (ELISA) methods.

This report will describe methods for obtaining and optimizing the expression of recombinant L1 protein in *E. coli* cells, which include the following steps:

- Obtaining the L1 sequence in the pGEM-T easy vector plasmid by genetic cloning.
- Correction of all L1 mutations affecting the amino acid composition of the protein by PCR site-directed mutagenesis.
- Production of transformed *E. coli* BL21 clones with insertion of the L1 fragment in the pGD, pGD-GST vectors.
- Selection of *E. coli* BL21 culture conditions for optimal L1 protein expression.
- Obtaining sufficient quantities of purified protein L1.

Introduction to clinical practice:

The resulting L1 protein will later be used for the production of ELISA-based diagnostic kits to determine the effectiveness of the HPV16 oncogenic papillomavirus vaccine.

Введение. Вирус папилломы человека онкогенного штамма HPV 16 вызывает эпителиальную дисплазию слизистой половых органов и является причиной почти всех видов рака шейки матки [1]. Рак шейки матки – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин. Наличие в клетке ДНК HPV16 обнаружено в 99,7% случаев заболевания

[2]. Белок L1 является основным структурным компонентом капсида папилломавирусов и способен к самосборке в вирусоподобные частицы. Рекомбинантный белок L1 HPV16 – перспективный иммуногенный компонент, являющийся основной составляющей доступных в России профилактических вакцин (Церварикс и Гардасил) [3]. Доказательство наличия HPV в организме – иммунологический ответ на белок вируса в виде специфических антител [4]. Таким образом, этот белок можно использовать для диагностики естественного или поствакцинального иммунитета методами иммуноферментного анализа (ИФА).

Материалы и методы. Первый этап получения белка L1 – клонирование последовательности L1 фрагмента ДНК гена папилломавируса HPV16 в вектор pGEM-T Easy Vector. Для начала собирается последовательность L1 из олигонуклеотидов методом «ПЦР в два шага». По известной аминокислотной последовательности белка L1 HPV16, используя программу автоматического подбора генов на основе ПЦР (DNAWorks), были подобраны олигонуклеотиды для синтеза последовательности гена, идентичного природному гену вируса. В дальнейшем с этого гена в *E. coli* будет экспрессирован рекомбинантный белок L1. Полученную ДНК-последовательность, после дополнительного аденилирования, необходимо клонировать в вектор pGEM-T Easy Vector и трансформировать клетки *E. coli XL1-Blue*. Отбор клонов со вставкой можно проводить методом «бело-голубой» селекции. Выделение плазмиды со вставкой L1 осуществляется коммерческим набором Zymo Research «DNA Clean&Concentrator™-5». Подтверждение правильной сборки последовательности и выявления мутаций производится методом секвенирования по Сенгеру. В случае выявления мутаций, влияющих на аминоксилотный состав белка L1, проводится сайт-направленный мутагенез коммерческим набором Thermo Scientific Phusion Site-Directed Mutagenesis Kit.

Второй этап – клонирование последовательности L1 (после исправления всех мутаций и повторного секвенирования) в экспрессионные вектора с довесками pGD, pGD-GST. Увеличение уровня экспрессии будет достигаться дополнительными белками экспрессированными в слитом с L1 состоянии. Один из предполагаемых к использованию белков, GST, влияет на растворимость белка L1 и конформационно облегчает прикрепление на подложке при проведении ИФА. На этом этапе для термической трансформации используются компетентные клетки *E.coli BL21,* чтобы наработать большое количество биомассы.

Третий этап – оптимизация условий культивирования для максимального уровня экспрессии с помощью изменения состава питательной среды и температуры. После подбора наиболее оптимальных условий происходит очистка больших количеств белка L1 до уровня чистоты, пригодной для иммунологических исследований. Очистка проводится на спин-колонках по гистидиновому тегу, для этой цели можно использовать коммерческий набор Zymo Research «His-Spin Protein Miniprep Kit».

Результаты и обсуждение. Разработаны 38 специфических олигонуклеотидов для сборки ДНК методом «ПЦР в два шага». Собрана полноразмерная последовательность L1 длиной 1515 н.п. После трансформации компетентных клеток *E.coli XL1-Blue* лигазной смесью, на чашке Петри выросли «бело-голубые» точечные колонии, что говорит об успешно пройденной трансформации. Для ПЦР с M13 праймерами были отобраны «белые» точечные колонии. С положительной колонии получена биомасса, из которой впоследствии выделена плазмидная ДНК. По результатам секвенирования pGEM-L1 было выявлено 6 точечных мутаций, влияющих на аминокислотный состав белка. Для 6 мутаций были подобраны праймеры для сайт направленного мутагенеза, при этом праймер Forward – включает в себя несколько нуклеотидов до точечной мутации, замену (правильный нуклеотид) точечной мутации, короткий дубликат фрагмента ДНК гена справа от точечной мутации; праймер Reverse – дублирует короткий фрагмент слева от точечной мутации, при этом он не захватывает точечную мутацию. В дальнейшем данная последовательность будет клонирована в экспрессионный вектор для наработки искомого белка L1.

Заключение. Получена ДНК-последовательность длиной 1515 н.п., кодирующая рекомбинантный белок L1. Путем последовательного сайт-направленного мутагенеза исправлены шесть имеющихся мутаций. Таким образом, имеющаяся последовательность

полностью соответствует природной и может быть клонирована в экспрессионный вектор для получения L1-белка HPV 16. Данный белок возможно использовать для наполнения диагностических наборов на основе иммуноферментного анализа.

Литература:
1. Способ получения рекомбинантной вакцины для профилактики папилломавирусной инфекции человека, рекомбинантная вакцина: пат. 2681174 Рос. Федерация. № 2018125671 / Крымский М. А., Борисов И. А., Яковлев М.С.; заявл. 12.07.2018 : опубл. 04.03.2019. – 22 с
2. Малахов И.С. и др. Создание иммуногена против вируса папилломы человека на основе химерного рекомбинантного белка L2E7 // Инфекция и иммунитет. 2016. № 4. С. 345–352.
3. Markowitz Lauri E. et al. Human Papillomavirus Vaccine Introduction – The First Five Years // Vaccines. 2012. V. 39. No 8. P. 139–148.
4. Studentsov Y.Y. et al. Enhanced Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Antibodies to Virus-Like Particles of Human Papillomavirus // Journal of Clinical Microbiology. 2002. V. 40. No 5. P. 1755–1760.

УДК 579.832/.833:579.61:616-097

КОНСТРУИРОВАНИЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО КОНЪЮГАТА С ПРОТЕИНОМ А *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ВОЗБУДИТЕЛЮ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОСТАНОВКИ РЕАКЦИИ

Курноскина М.М., Курчева С.А., Кошкидько А.Г., Жарникова И.В., Евченко А.Ю., Жданова Е.В., Русанова Д.В., Рязанова А.Г.
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Разработаны экспериментальные серии конъюгата пероксидазы хрена с протеином А *Staphylococcus aureus* для выявления специфических антител к возбудителю сибирской язвы методом иммуноферментного анализа при исследовании клинического материала и оптимизированы условия постановки реакции. Получены результаты, свидетельствующие о достаточно высокой чувствительности конъюгата, а также воспроизводимости (для всех положительных образцов). Однако существует необходимость проведения дополнительных экспериментов по усовершенствованию биотехнологии производства пероксидазных конъюгатов, а также – расширенные испытания с охарактеризованной панелью сывороток крови, полученных от больных сибирской язвой и вакцинированных лиц.

CONSTRUCTION OF ENZYME CONJUGATE WITH PROTEIN A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* FOR IDENTIFICATION OF SPECIFIC ANTIBODIES TO THE CAUSAL AGENT OF ANTHRAX AND OPTIMIZATION OF THE REACTION CONDITIONS

Kurnoskina M.M., Kurcheva S.A., Koshkidko A.G., Zharnikova I.V., Evchenko A.Yu., Zhdanova E.V., Rusanova D.V., Ryazanova A.G.
FGHI Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. Experimental series of the conjugate of horseradish peroxidase with protein A of Staphylococcus aureus have been developed for the detection of specific antibodies to the causative agent of anthrax by the method of enzyme immunoassay in the study of clinical material and the conditions for setting the reaction have been optimized. The results obtained indicate a fairly high sensitivity of the conjugate, as well as reproducibility (for all positive samples). However, there is a need for additional experiments to improve the biotechnology of the production of peroxidase conjugates, as well as – extended trials with a characterized panel of blood sera obtained from anthrax patients and vaccinated individuals.

Введение. Сибирская язва – особо опасная зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая грамположительным спорообразующим микроорганизмом – *Bacillus anthracis*. Особенность сибиреязвенного микроба заключается в его способности образовывать споры и длительное время сохранять в почве не только жизнеспособность, но и вирулентность, что делает борьбу с сибирской язвой важной, всегда актуальной и долгосрочной задачей. Риск заражения человека поддерживается наличием регионов с неблагополучной эпизоотолого-эпидемиологической обстановкой по сибирской язве и возможностью реализации и употребления продуктов животноводства или сырья, контаминированных спорами *B. anthracis*. Так же существует угроза использования возбудителя сибирской язвы в качестве биологического оружия [1–4].

В 2019 г. на территории России было зарегистрировано пять случаев заболевания людей сибирской язвой в двух субъектах СКФО – в Республике Дагестан (4 случая) и Ставропольском крае (1 случай). Это на два случая больше по сравнению с 2018 г. [5].

Важное место в лабораторной диагностике сибирской язвы занимает процесс выявления и идентификации возбудителя в биологическом материале и объектах окружающей среды [4]. Методы иммуноферментного анализа (ИФА) постоянно совершенствуются. Главные преимущества ИФА – высокая чувствительность, специфичность, возможность получения количественных данных и обработки большого количества проб, автоматизация всех этапов постановки анализа, быстрота выполнения и стабильность реагентов. Специфичность и чувствительность зависят от качества используемых иммунореагентов и оптимизации этапов постановки реакции [6, 7].

Целью настоящей работы является конструирование конъюгата пероксидазы хрена с протеином А *S. aureus* для выявления антител к возбудителю сибирской язвы и оптимизация условий постановки реакции.

Материалы и методы. В качестве сенсибилизирующих агентов были апробированы: протективный антиген сибиреязвенного микроба (ПА), выделенный из культурального фильтрата рекомбинантного штамма *B. anthracis* 55ΔТПА-1Spo$^-$ по методике, описанной Н.И. Микшис [8] и водорастворимый вегетативный сибиреязвенный антиген (ВА), извлеченный из бакмассы *B. anthracis* Sterne 34 F2, обеззараженной кипячением.

Для конструирования конъюгата пероксидазы хрена использовали «Protein A from *Staphylococcus aureus»* («Sigma-Aldrich», США). Конъюгацию белка А с ферментом – пероксидазой хрена (ПХ) фирмы «Sigma» (США) тип VI-A – проводили по модифицированному методу перйодатного окисления согласно Wilson и Nakane (1978).

Результаты ИФА регистрировали с помощью фотометра «Multiskan FC» при длине волны 450 нм. По результатам ОП рассчитывали значение критической оптической плотности ($ОП_{крит.}$) по формуле:

$$ОП_{крит.}=ОП_{ср}\ К^{-} + 0,2;$$

где $ОП_{ср}\ К^{-}$ – среднее значение ОП для отрицательного контрольного образца.

Результат считали положительным, если ОП исследуемой сыворотки превышала $ОП_{крит.}$

Для определения чувствительности и специфичности экспериментальных серий конъюгата использовали сыворотки крови больных кожной формой сибирской язвы, вакцинированных против сибирской язвы и здоровых людей.

В качестве оптимальной твердой фазы использовали полистироловые планшеты («Costar», США).

Результаты и обсуждение. Основные параметры ИФА, а именно чувствительность, точность и воспроизводимость, могут существенно изменяться при варьировании целого ряда физико-химических факторов. Этим обусловлена необходимость оптимизации каждой стадии анализа, для чего использовали эмпирический подбор параметров постановки теста.

При создании диагностикума важным моментом является определение его антигенной композиции и условий адсорбции на твердой фазе, т.е. установление оптимальной концентрации сенсибилизирующих агентов и состава буферного раствора, условий

отмывания не связавшихся компонентов, времени и температуры связывания антигенов с поверхностью полистироловых планшетов. Оптимальную сенсибилизирующую дозу определяли в серии опытов с сыворотками крови больных сибирской язвой, вакцинированных и здоровых людей против пероксидазного коньюгата с белком А. В экспериментах испытывали различные виды и концентрации антигенов в интервале 10–300 мкг/мл, а также их смесь в различных пропорциях. Процесс адсорбции антигенов оценивали по интенсивности реакции с контрольными сыворотками крови людей. Наиболее оптимальный уровень насыщения поверхности планшет достигался при сенсибилизировании комплексом антигенов с содержанием в растворе – ПА 30 мкг и ВА 100 мкг в 1 мл.

Для определения оптимальных условий сенсибилизации оценивали интенсивность реакции при выдерживании в термошейкере 1 ч, 2 ч, 3 ч с перемешиванием на 250 об/мин при температуре (37±1)°С, а также 18 ч при 4°С. Анализ результатов позволил установить, что самым оптимальным является режим при 37°С в течение 3 ч в условиях термошейкера.

Чтобы исключить неспецифические реакции при формировании иммунного комплекса «антиген-антитело», были проведены исследования по блокированию свободных центров связывания с использованием бычьего сывороточного альбумина (БСА) в концентрации 0,05–1,0% отдельной стадией инкубации, а также в буфере для разведения сывороток крови людей и иммунопероксидазного конъюгата. Установлено, что блокирование целесообразно проводить, включив часовую стадию инкубирования 0,5% раствором БСА, а также использование буферного раствора для разведения сывороток крови людей и иммунопероксидазного конъюгата 0,1% БСА с добавлением неионного детергента Твин 20 до 0,05%.

Далее были изучены особенности взаимодействия опытных сывороток крови с иммобилизованным на поверхности полистирола антигенным комплексом в интервале от 30 до 90 мин при 37ºС и иммунопероксидазным конъюгатом – от 30 до 60 мин (с шагом 15). Оптимальное время инкубации для сывороток составило – 60 мин, для конъюгата – 45 мин. При уменьшении времени – не происходит эффективного взаимодействия компонентов реакции, а увеличение – способствует появлению фонового окрашивания.

Важным для проведения ИФА является определение кинетики связывания и концентрации пероксидазного конъюгата. В опытах максимальные значения были констатированы при рабочем разведении конъюгата 1:1800 при его взаимодействии с испытуемыми сыворотками – 45 минут при температуре 37ºС в термошейкере 250 об/мин.

При испытании чувствительности экспериментальных серий конъюгата использовали различные разведения (от 1:100 до 1:2000) сывороток крови больных и вакцинированных от сибирской язвы. Постановка реакции осуществлялась согласно отработанным параметрам. Максимальная разница значений оптической плотности пробы и отрицательного контроля установлена при разведении сыворотки 1:500. При этом не было получено ложноположительных результатов. Воспроизводимость для всех положительных образцов – 100%. Специфичность – при исследовании сывороток крови здоровых людей составила 75%.

Заключение. В результате проведенных исследований сконструирован конъюгат пероксидазы хрена с протеином А *Staphylococcus aureus,* возможность применения которого подтверждена в постановке ИФА при использовании проб сыворотки крови больных сибирской язвой и вакцинированных лиц с предварительной обработкой твердой фазы антигенным комплексом. Установлены оптимальные параметры и условия постановки ИФА с разработанным набором реагентов.

Полученные результаты формируют основу для дальнейшей работы по усовершенствованию биотехнологии производства пероксидазных конъюгатов.

Литература:

1. Семакова А.П., Кудрявцева О.М., Попова П.Ю., Комиссаров А.В., Микшис Н.И. Стабилизация путем лиофилизации иммуногенных антигенов *Bacillus anthracis* в составе прототипа рекомбинантной вакцины против сибирской язвы // Биотехнология. 2017. № 3. Т. 33. С. 57–65.

2. Маринин Л.И. [и др.]. Сибиреязвенные скотомогильники: проблемы и решения. М: Династия, 2017. 216 с.
3. Логвин Ф.В., Кондратенко Т.А., Водяницкая С.Ю. Сибирская язва в мире, странах СНГ и Российской Федерации // Медицинский вестник Юга России. 2017. № 3. Т. 8. С. 17–22.
4. Саяпина Л.В., Лобач Р.Н., Бондарев В.П., Никитюк Н.Ф. Современное состояние лабораторной диагностики сибирской язвы: обнаружение и идентификация *Bacillus anthracis* // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. № 1. Т. 16. С. 27–34.
5. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Варфоломеева Н.Г., Печковский Г.А., Чмеренко Д.К., Куличенко А.Н.Анализ ситуации по сибирской язве в 2019 г., прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 2. С. 57–61.
6. Сейсенбаева М.С., Кошеметов Ж.К., Матвеева В.М., Нурабаев С.Ш., Богданова М.И., Сугирбаева Г.Д Разработка тест-системы на основе иммуноферментного анализа для диагностики вируса болезни Ауески /. // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2015. № 4. Т. 28. С. 22–26.
7. Жилин Е.С., Кошеметов Ж.К., Матвеева В.М., Татыбаева А.Т. Разработка и оптимизация условий постановки тест-системы для диагностики бешенства сэндвич методом твердофазного иммуноферментного анализа // Биотехнология. Теория и практика. 2012. № 1. С. 77–83.
8. Способ получения протективного антигена и белка s-слоя EA1 из аспорогенного рекомбинантного штамма *B. anthracis* 55ΔТПА-1Spo$^-$: пат. Рос. Федерация. № 2492241 / Микшис Н.И., Гончарова А.Ю., Попова П.Ю. [и др]; заявл. 10.07.2012; опубл. 10.09.2013; Бюл. № 25. 16 с.

УДК: 615.072/.076:579.841.95

АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO* «НАБОР РЕАГЕНТОВ ДИАГНОСТИКУМ ЭРИТРОЦИТАРНЫЙ ТУЛЯРЕМИЙНЫЙ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ»

Старцева О.Л., Богданова Ю.В., Гридина Т.М., Степанищева А.С., Кошкидько А.Г.
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Аннотация. Для проведения идентификации, оценки и анализа рисков относительно рассматриваемого медицинского изделия предложен и адаптирован в производственных условиях метод анализа видов и последствий потенциальных отказов (FMEA). В работе использовали экспериментальные серии набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный туляремийный лиофилизированный». Основным результатом стала система корректирующих действий, направленная на снижение рисков и обеспечение регулярного мониторинга.

ANALYSIS OF RISKS DURING THE MANUFACTURE AND USE OF A MEDICAL DEVICE FOR IN VITRO DIAGNOSTICS «SET OF REAGENTS DIAGNOSTICUM ERYTHROCYTIC TULAREMIA LYOPHILIZED»

Startseva O.L., Bogdanova Yu.V., Gridina T.M., Stepanishcheva A.S., Koshkidko A.G.
FGHI Stavropol plague control institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract. For identification, assessment and analysis of risks regarding the medical device under consideration, a method for analyzing the types and consequences of potential failures (FMEA) has been proposed and adapted in production conditions. The experimental series of the kit of reagents «Diagnosticum erythrocyte tularemia lyophilized» was used in the work. The main result was a corrective action system aimed at reducing risks and ensuring regular monitoring.

Введение. Лабораторная диагностика туляремии в комплексе санитарно-профилактических мероприятий включает в себя серологические исследования, эффективность которых во многом определяется качеством и возможностями применяемых медицинских изделий для *in vitro* диагностики (МИ ИВД). Вопросы разработки и совершенствования технологий изготовления МИ ИВД, позволяющих в короткие сроки определить причину эпидемических осложнений и провести противоэпидемические мероприятия, также стоят на приоритетном месте в области общественного здравоохранения [1].

В настоящее время в ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора проводятся научные исследования по разработке биотехнологии получения МИ для диагностики *in vitro* «Набор реагентов диагностикум эритроцитарный туляремийный лиофилизированный». Набор предназначен для диагностики туляремии и индикации ее возбудителя методом непрямой гемагглютинации (РНГА). Использование биологического сырья в производстве МИ представляет существенный риск при дальнейшем его применении в лабораторной практике. Выявление и устранение ошибок на ранних этапах проектирования производства методом анализа рисков является неотъемлемой частью процессов обеспечения качества, гарантирующей безопасность конечного продукта.

Цель работы – выявление, идентификация и снижение рисков при производстве и использовании МИ для диагностики *in vitro* «Набор реагентов диагностикум эритроцитарный туляремийный лиофилизированный».

Материалы и методы. Для достижения цели использован метод анализа видов и последствий потенциальных отказов (FMEA) [2].

Анализ риска проводили по каждому потенциальному фактору с учетом вероятности появления риска и значимости его последствий.

Результаты и обсуждение. В результате мониторирования данных несоответствующей продукции было выявлено шесть уровней вероятных опасностей возникновения риска (R_1-R_6):

– ошибки в технологическом процессе при производстве МИ (R_1);

– нарушение правил хранения и транспортировки МИ (R_2);

– ошибки при маркировке компонентов набора (R_3);

– ошибки в рабочем ходе при производстве и использовании МИ (R_4);

– угроза для здоровья обслуживающего персонала при работе с медицинским изделием для диагностики *in vitro* в лаборатории (R_5);

– опасность отходов, риск, связанный с обработкой отходов (R_6).

Для визуального воспроизведения выделенных рисков строили «Матрицу последствий и вероятностей». Разработанная матрица дает представление, какой риск требует дальнейшего или более подробного анализа, какой риск необходимо обрабатывать в первую очередь, а какой следует рассматривать на более высоком уровне менеджмента. В соответствии с матрицей определяли приемлемость или неприемлемость риска.

Входными данными к процессу являются шкалы значимости и вероятности, установленные в соответствии с выделенными рисками. Оценка значимости ранжировалась в порядке возрастания риска: очень небольшая, малая, серьезная, критическая катастрофическая. Уровни вероятности в матрице располагали в порядке убывания: частая, возможная, случайная, незначительная, невероятная.

После ранжирования рисков были подробно описаны возможные последствия, которые наиболее соответствуют ситуации, определена вероятность, с которой эти последствия произойдут и установлен уровень каждого риска (Kr).

К незначительному возникновению с малой вероятностью были отнесены риски R_3, R_5, R_6. Диапазон рисков ($Kr \leq 4$) показывает, что данные риски можно принять без исправительных мер. Дополнительно их уровень можно снизить путем минимизации до полного устранения.

Риски, имеющие незначительный уровень вероятности (R_1, R_2, R_4), но с уровнем «серьезной» опасности показывают, что МИ можно производить при условии введения корректирующих мер для их снижения ($Kr \geq 10$). В результате определены корректирующие

действия для снижения рисков путем проведения междуоперационных контролей и контролей параметров при выходе конечного продукта из процесса производства.

Заключение. Таким образом, проведена идентификация рисков, связанных с производством и применением медицинского изделия для диагностики *in vitro* «Набор реагентов диагностикум эритроцитарный туляремийный лиофилизированный» на протяжении всего жизненного цикла. Согласно критериям, установленным в «Матрице последствий и вероятностей», польза от предусмотренного применения рассматриваемого МИ превышает остаточный риск. Информация об остаточном риске учтена при разработке технической и эксплуатационной документации производителя.

Литература:

1. Старцева О.Л., Курчева С.А. Прогнозирование сроков годности иммуноглобулинов диагностических флуоресцирующих туляремийных сухих // Здоровье населения и среда обитания. 2019;2 (311):56–60.
2. ГОСТ Р 51901.12-2007 (МЭК 60812:2006) Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов. М.: Стандартинформ. 2008. 35 с.

УДК 616.932:616.07

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА СЫВОРОТКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ХОЛЕРНОЙ НЕ О1 ГРУППЫ О139

Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Феськова А.С., Овчинникова М.В., Кириллова Т.Ю., Демченко В.А., Зайцева Л.В., Миронова Н.П., Галетова С.С., Никифоров А.К.
ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация. Для диагностики возбудителя холеры О139 серогруппы институт «Микроб» выпускает «Сыворотку диагностическую холерную не OI группы О139 адсорбированную кроличью для реакции агглютинации (РА) на стекле». При выпускающем контроле качества сыворотки используют 83 штамма *V. cholerae* О1 и не О1 02-83 групп, что является продолжительным по времени, высокозатратным и трудоемким процессом, в том числе и в плане обеспечения биологической безопасности. Для снижения микробиологических рисков и повышения рентабельности производства целесообразно проведение исследований по оптимизации набора штаммов для контроля качества готовой продукции вышеуказанного диагностического препарата. По результатам работы будет пересмотрен комплект нормативной и технической документации с целью внесения изменений в регистрационное досье медицинского изделия.

QUALITY CONTROL IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC CHOLERA NON O1 GROUP O139 SERUM

Shulgina I.V., Lobovikova O.A., Feskova A.S., Ovchinnikova M.V., Kirillova T.Yu., Demchenko V.A., Zaitseva L.V., Mironova N.P., Galetova S.S., Nikiforov A.K.
Federal State health agency «Russian State anti-plague research Institute «Microbe» the Federal service for Surveillance on consumers rights protection and human wellbeing, Saratov, Russia

Abstract. Institute «Microb» produces «Diagnostic cholera non OI group O139 serum adsorbed rabbit for agglutination reaction (RA) on glass» to diagnose the cholera pathogen of O139 serogroup. During the release quality control of the serum, 83 strains *of V. cholerae* O1 and non-O1 02-83 groups are used, which is a long-term, high-cost and consuming process, including in terms of ensuring biological safety. To reduce microbiological risks and increase the profitability of production, it is advisable to conduct research on optimizing the set of strains for quality control of the finished products of the above diagnostic serum. Based on the results of the work, the set of regulatory and technical documentation will be revised in order to make changes to the registration dossier of the medical device.

Введение. Холера до сих пор остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. По оценкам ВОЗ, во всем мире ежегодно происходит от 1,3 до 4,0 миллионов случаев заболевания холерой, которые заканчиваются летальным исходом у 21 000–143 000 больных [1]. Этиологическим фактором вспышек заболевания являются *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп. Штаммы *V. cholerae* O139, впервые выявленные во время эпидемии холеры в Бангладеш в 1992 году, в настоящее время имеют ограниченное распространение, в основном, в странах Юго-Восточной Азии.

Эпидемиологическая обстановка по холере в Российской Федерации определяется периодическими завозами инфекции российскими туристами, возвратившимися из эндемичных по этому заболеванию стран, а также контаминацией *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O139 серогрупп поверхностных водоемов, используемых в качестве источников водоснабжения и водопользования [2].

В ходе проведения мониторинга объектов окружающей среды, исследования клинического материала от подозрительных на холеру больных для идентификации выделенной культуры предусмотрена постановка реакции агглютинации с холерными агглютинирующими сыворотками O1 и O139 серогрупп [3, 4].

С 1983 г. институт «Микроб» является производителем «Сыворотки диагностической холерной не O1 группы O139 адсорбированной кроличьей для РА» (Приказ Минздрава СССР № 1023 от 31 августа 1983 г.), в настоящее время зарегистрированной в качестве медицинского изделия (№ ФСР 2008/03209).

Препарат представляет собой сыворотку крови кроликов, иммунизированных О-антигеном штамма *Vibrio cholerae* O139, инактивированного нагреванием при температуре (100±1)°С в течение 2 ч. Сыворотка адсорбирована убитыми формалином холерными вибрионами не O1 группы O22 серогруппы, которые дают положительную реакцию агглютинации с сывороткой до адсорбции.

Для производства используют штаммы *Vibrio cholerae* O139 № P-16064, *V. cholerae* O22 № 169-68 из Государственной коллекции патогенных бактерий РосНИПЧИ «Микроб».

Для контроля аналитической чувствительности сыворотки холерной O139 применяют 5 штаммов *V. cholerae* O139, не входящих в состав антигена для иммунизации. Для контроля аналитической специфичности используют по 2 штамма *V. cholerae* O1 классического и эльтор биоваров серовара *Ogawa* и *Inaba* и 82 штамма *V. cholerae* O2-O83 серогрупп. Вызывает вопрос целесообразности использования полного комплекта штаммов всех 82 серогрупп при выпускающем контроле качества каждой производственной серии сыворотки, что является продолжительным по времени, высокозатратным и трудоемким процессом, в том числе и в плане обеспечения биологической безопасности.

Для снижения микробиологических рисков и повышения рентабельности производства являются актуальными исследования по оптимизации набора штаммов *V. cholerae* O2-O83 серогрупп для контроля качества готовой продукции вышеуказанного диагностического препарата. Для сокращения количества контрольных штаммов *V. cholerae* не O1/не O139 серогрупп необходимо выявить сходные сероварианты путем комплексного анализа их фенотипических свойств, антигенной структуры и генетических признаков.

Оценка фенотипических свойств используемых штаммов (культурально-морфологических, биохимических, серологических, антибиотикоустойчивости) показала их сходство, не зависящее от их серогрупповой принадлежности.

В доступной литературе имеются сведения о распространении генов основных и дополнительных факторов вирулентности типовых штаммов *V. cholerae* O2-O83 серогрупп. В геноме подавляющего большинства штаммов *V. cholerae* не O1/не O139 серогрупп отсутствуют гены основных факторов патогенности – холерного токсина ctxAB и токсинрегулируемых пилей адгезии tcpA. В то же время у ряда штаммов, выделенных в эпидемически значимые периоды или на эндемичных территориях, обнаружены генетические детерминанты факторов патогенности [5, 6]. Поэтому целесообразно

включение в состав контрольных штаммов потенциально опасных сероварианов *V. cholerae* не О1/не О139.

При этом, в ходе исследований в области геносистематики *V. cholerae* не О1/не О139 серогрупп установлено несоответствие сероваров 12 (№ 370-68), 23 (№ 180-68) и 26 (№ 173-68) таксономическим критериям вида *Vibrio cholerae* и определена их принадлежность к виду *V.fluvialis* [5, 7], что является основанием для исключения этих штаммов из коллекции контрольных.

Для определения возможности применения нового набора контрольных штаммов для подтверждения аналитической специфичности при выпускающем контроле качества сыворотки холерной О139 серогруппы планируется проведение предварительных лабораторных и технических испытаний. По результатам испытаний будет пересмотрен комплект нормативной и технической документации сыворотки диагностической холерной не ОI группы О139 адсорбированной кроличьей для реакции агглютинации (РА) на стекле с целью внесения изменений в регистрационное досье медицинского изделия [8].

Литература:

1. Электронный ресурс. – Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cholera/ *(дата обращения 18.02.2020).*
2. Москвитина Э.А. Холера: мониторинг эпидемиологической обстановки в мире и России (2010–2019 гг.). Прогноз на 2020 г. / Э. А. Москвитина, Е. Г. Янович [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. В. 2. С. 38–47.
3. МУК 4.2.2218-07 «Лабораторная диагностика холеры».
4. МУК 4.2.2870-11 «Порядок организации и проведения лабораторной диагностики холеры для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней».
5. Авдеева Е.П. Совершенствование метода серологической идентификации холерных вибрионов не О1/не О139 серогрупп: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 22 с.
6. Фадеева А.В. Молекулярно-генетический анализ штаммов не О1/не О139 серогрупп: Автореф. дис. ...канд. биол. наук – Саратов, 2012. – 22 с.
7. Гальцева Г.В., Зайденов А.М., Черноусова Э.Л и др. Холероподобный гастроэнтерит, обусловленный вибрио флювиалис // Сб. науч. трудов. – Новороссийск, 1994. В. 1. С. 129–132.
8. Приказ МЗ РФ от 19 января 2017 г. № 11н «Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия».

Научное издание

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА АКТУАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ: НОВЫЕ УГРОЗЫ И ВЫЗОВЫ

Сборник научных трудов

Под редакцией Н. Н. Зайцевой

Печатается в авторской редакции

Издательство «МЕДИАЛЬ»
603022 Нижний Новгород, ул. Пушкина, д. 20, оф. 4.
Тел.: (831) 411-19-83
E-mail: info@medialnn.ru
WWW.MEDIALNN.RU

Подписано в печать 16.04.2021 г.
Формат 60x84/16 Усл. печ. л. 48,83. Заказ № 1233
Тираж 500 экз.

Отпечатано «Издательский салон» ИП Гладкова О.В.
603022 Нижний Новгород, Окский съезд, 2, оф. 227.
Тел.: (831) 439-45-11