

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 614.2:616.36-002.022:578.891]-084

Шулакова Н.И.<sup>1</sup>, Лыткина И.Н.<sup>1</sup>, Акимкин В.Г.<sup>2,3,4</sup>, Ершова О.Н.<sup>5</sup>, **Шахгильдян И.В.**<sup>5</sup>, Кистенева Л.Б.<sup>5</sup>, Кузина Л.Е.<sup>6</sup>, Чернявская О.П.<sup>7</sup>

### ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАССОВОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРИОРИТЕТНОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ» В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр по специфической иммунопрофилактике Департамента здравоохранения г. Москвы», 123060, г. Москва, ул. Маршала Бирюзова, д. 39;

<sup>2</sup>ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 18;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>4</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а;

<sup>5</sup>ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора г. Москвы, 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19а

*Была изучена иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита В в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» в отдельных регионах Российской Федерации. Маркеры гепатита В (HbsAg, anti-HBs с определением их концентрации, anti-HBcor суммарные и класса IgM) в различные сроки после завершения курса вакцинации определяли методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе "Архитект" фирмы Abbott (США) с использованием коммерческих тест-систем вышеуказанной фирмы.*

Ключевые слова: вакцинопрофилактика; гепатит В; иммунологическая эффективность.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 4–7.

Shulakova N. I.<sup>1</sup>, Lytkina I. N.<sup>1</sup>, Akimkin V. G.<sup>2,3,4</sup>, Ershova O. N.<sup>5</sup>, **Shahgildyan I. V.**<sup>5</sup>, Kisteneva L. B.<sup>5</sup>, Braginskiy D. M.<sup>6</sup>, Kuzina L. E.<sup>6</sup>, Chernyavskaya O. P.<sup>7</sup>

IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF MASS VACCINE PROPHYLAXIS AGAINST HEPATITIS B WITHIN THE FRAMEWORK OF THE NATIONAL PRIORITY PROJECT "HEALTH" IN SOME REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>Municipal Consultative and Diagnostic Centre of Specific Immunological Prevention, 16, Uspensky bystr., Moscow, Russian Federation, 127006

<sup>2</sup>Research Institute of Disinfectology of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, 18, Nauchny pr., Moscow, Russian Federation, 117246

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, 3a, Novogireevskaya, Moscow, Russian Federation, 111123

<sup>4</sup>State Educational Institution of Higher Professional Training, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8/2, Moscow, Russian Federation, 119991

<sup>5</sup>D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, 16, Gamalei st, Moscow, Russian Federation, 123098

<sup>6</sup>Infection Clinical Hospital № 1 of Department of Healthcare in Moscow, 63, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 125367

<sup>7</sup>Federal Centre for Hygiene and Epidemiology Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Varshavskoe ul., 19-a, Varshavskoe Shosse, Moscow, Russian Federation, 117105

*Immunological efficacy of mass vaccine prevention of hepatitis B was studied in the framework of the National Priority Project "Health" in some regions of the Russian Federation. Markers of hepatitis B (HbsAg, anti-HBs with the determination of their concentration, anti-HBcor summary and class IgM) were determined with the use of commercial test systems by chemiluminescence enzyme immunoassay analyzer the "Architect" of the company «Abbott» (USA) at different times after the completion of vaccination*

Key words: preventive vaccination; hepatitis B; immunological efficacy.

For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 4–7. (In Russ.)

Для корреспонденции: Шулакова Н.И., канд. мед. наук, зав. отделением.

## Введение

Вакцинопрофилактика – это способ борьбы с инфекционными заболеваниями, основанный на применении вакцин для защиты восприимчивого населения к данной инфекции. В настоящее время из всех известных парентеральных гепатитов только гепатит В (ГВ) может быть предупрежден с помощью вакцинации. К вакцинации против гепатита В в Российской Федерации приступили в начале 1990-х годов XX века. В июне 1996 г. был издан совместный приказ Минздрава России и Госсанэпиднадзора России № 226/79 «О введении профилактических прививок против гепатита В». Далее вакцинация против гепатита В была введена в календарь профилактических прививок России приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 375 от 18.12.97 г. «О календаре профилактических прививок».

Принципиально важным этапом в профилактике гепатита В и развитии стратегии вакцинации стала реализация программы «Здоровье», включающая в себя раздел по дополнительной вакцинации против гепатита В детского и взрослого населения. Наиболее ощутимые результаты по иммунизации населения России были достигнуты при реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» в 2006–2009 гг., когда было дополнительно привито более 40 млн детей, подростков и взрослых в возрасте 18–55 лет [1].

В дальнейшем эта работа была продолжена, и в 2013 г. в стране были иммунизированы против гепатита В 4 167 115 человек, в том числе 1 753 061 ребенок (в 2012 г. более 5,6 млн человек, в 2011 г. более 3,2 млн человек). При этом охват вакцинацией лиц в возрасте 18–35 лет увеличился с 88,5% в 2012 г. до 90,2% в 2013 г. (84,1% в 2011 г.), а в возрасте 36–59 лет – с 59,5 до 65,8% соответственно (50,8% в 2011 г.) [2].

Эффективность иммунизации против многих инфекций доказана многолетним мировым опытом. Проведение работы по массовой вакцинации против ГВ относится к числу мероприятий, требующих финансовых затрат и ставит перед исследователями вопрос о необходимости оценки ее эффективности. Эффективность вакцинопрофилактики определяется характером инфекции (возможностью остановить ее только за счет увеличения иммунной прослойки населения), качеством вакцины (способностью создавать длительный и напряженный иммунитет у привитых), а также состоянием и уровнем развития здравоохранения (организация прививочного дела) [3]. Оценка эффективности вакцинации проводится по трем группам критериев: показатели документированной привитости (охват прививками), показатели иммунологической или клинической эффективности, показатели эпидемиологической или полевой эффективности [4]. Показатели охвата прививками позволяют косвенно оценить возможное состояние

популяционного иммунитета. Объективными критериями качества вакцинного препарата, а также состояния защищенности коллектива против того или иного инфекционного заболевания являются показатели иммунологической (клинической) и эпидемиологической (полевой) эффективности. По степени иммунологической эффективности можно судить о том, «работает» ли вакцина, в то время как эпидемиологическая эффективность позволяла сделать вывод, «помогает ли прививка людям» [5, 6].

Одним из критериев иммунологической эффективности вакцинопрофилактики ГВ является уровень гуморального ответа, характеризующийся частотой выявления специфических антител (анти-НВs) в протективных концентрациях к вакцинному антигену.

Согласно данным ВОЗ, общепринятым критерием успешной вакцинации считается концентрация антител, превышающая 10 мМЕ/мл. При этом данные об уровне иммунитета в различные сроки после вакцинации несколько отличаются по разным литературным источникам. Как правило, после полного курса иммунизации частота сероконверсий у лиц с защитным титром антител варьирует от 80 до 100% [7, 8].

Длительность сохранения анти-НВs в сыворотке крови привитых зависит от величины титров антител, синтезируемых в процессе вакцинации. В Липецкой области протективная концентрация антител к НВsAg сохранялась только у 35,8% медицинских работников и у 59,2% воспитанников закрытых учреждений со сроками вакцинации 3–5 лет и более [9].

По одним данным в течение 5–7 лет после адекватного курса прививок от 30 до 50% лиц утрачивают антитела к вирусу ГВ [7], по другим – достаточный уровень напряженности иммунитета против ГВ после указанного срока вакцинации имели только 61,4% таких лиц [10]. В работе Т.В. Пенкиной с соавт. [11] показано, что спустя 7 лет после вакцинации против ГВ антитела к вирусу ГВ отсутствовали у 42% медицинских работников, что может служить обоснованием для проведения ревакцинации против этой инфекции.

В 2009 г. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 7 апреля 2009 г. № 19 «О совершенствовании мероприятий по реализации национального календаря профилактических прививок и дополнительной иммунизации населения в Российской Федерации» определены задачи по совершенствованию иммунопрофилактики ГВ, серологического контроля за состоянием коллективного иммунитета к вирусу ГВ.

Целью работы была оценка иммунологической эффективности массовой вакцинопрофилактики против ГВ населения отдельных регионов России в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье».

### Материалы и методы

Исследовано 1162 сыворотки крови практически здоровых взрослых лиц из четырех субъектов Российской Федерации (г. Москва, Московская, Воронежская и Пермская области), получивших полный курс прививок против ГВ рекомбинантной дрожжевой вакциной «Шанвак В» по стандартной схеме вакцинации (0, 1, 6 мес) в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» в период 2006–2012 г. Забор образцов крови проводился в 2008 и 2012 гг. через 3, 4–6, 7–12 мес, 1–2, 2–3 года и 6–7 лет после окончания полного курса вакцинации против ГВ. Сбор образцов крови и отделение сыворотки крови проводилось в регионах, затем клинические образцы были транспортированы в замороженном виде с соблюдением требований «холодовой цепи» в клиничко-диагностическую лабораторию ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы». Количественное определение маркеров ГВ (НВsAg, анти-НВs с определением их концентрации, анти-НВsog суммарные и класса IgM) у привитых проводили методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Архитект» с использованием коммерческих тест-систем фирмы Эббот. Серопротективной концентрацией специфических антител в сыворотке крови считали 10 мМЕ/мл и выше.

Статистический анализ материала и графические изображения проводили с использованием компьютерных программ Word и Excel 2010.

### Результаты и обсуждение

Суммарные данные серологического обследования иммунизированных вакциной «Шанвак В» в г. Москве, Воронежской, Московской областях и Пермском крае показали, что в первые 3 мес после завершения курса иммунизации специфические антитела в протективной концентрации были выявлены у 88,0%±2,91 привитых против ГВ. В дальнейшем, спустя 1–2 года они обнаружены у 82,50%±3,11 привитых, а через 6–7 лет – у 78,50%±4,62 таких лиц, что свидетельствует о стойкости поствакцинального иммунитета у привитых вакциной Шанвак В (рис. 1).

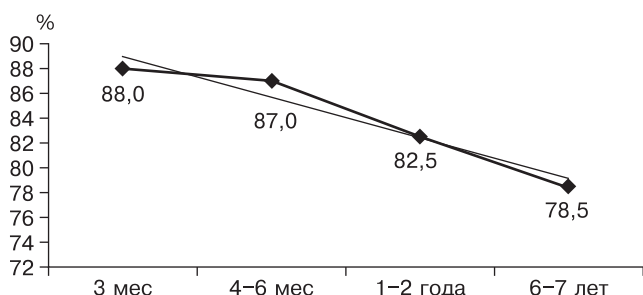


Рис. 1. Доля серопозитивных лиц (в %), среди привитых вакциной Шанвак В в разные сроки после иммунизации.

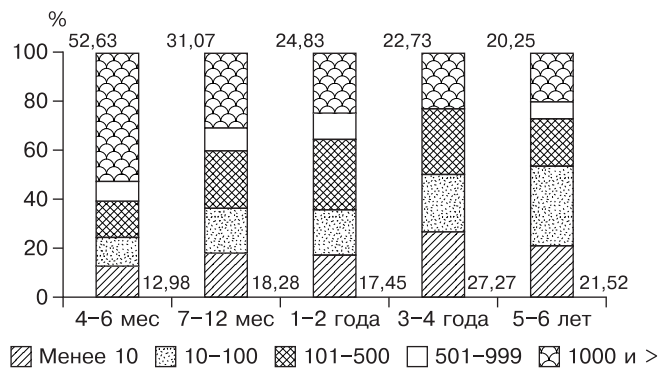


Рис. 2. Структура титров анти-НВs в разные сроки после завершения иммунизации среди привитых вакциной Шанвак В.

Результаты исследований показали, что в зависимости от срока вакцинации увеличивается число лиц с низкими титрами антител к вирусу ГВ и одновременно снижается число лиц с высокими титрами. Так, через 6–7 лет после вакцинации ГВ доля лиц с низкой концентрацией антител (менее 10 мМЕ/мл) заметно нарастала с 12,98±1,99 до 21,52±4,6% ( $t - 1,7$ ). При этом одновременно достоверно снижался удельный вес лиц с высокой (более 1000 мМЕ/мл) концентрацией анти-НВs с 52,63±2,96 до 20,25±4,52% ( $t - 6,0$ ) (рис. 2).

При оценке иммунологической эффективности вакцинации против ГВ среди взрослого населения трех регионов РФ, получивших 3 дозы препарата по стандартной схеме вакцинации (0,1,6 мес), имеются некоторые различия. В первые 4–6 мес после завершения курса иммунизации специфические антитела в протективной концентрации были выявлены у 92,59±3,5% привитых против ГВ в Воронежской области, у 85,71±2,4% в Москве и 84,21±8,60% в Московской области (рис. 3).

Имеющиеся различия в ответе на вакцинацию не связаны с демографическими особенностями между

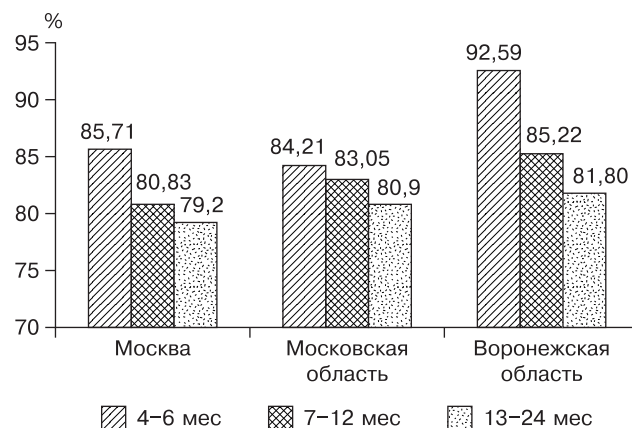


Рис. 3. Доля серопозитивных лиц (в %), привитых вакциной Шанвак В в разные сроки после иммунизации на отдельных территориях РФ.



обследованными когортами, поскольку во всех регионах средний возраст обследованных вакцинированных лиц и соотношение полов в группах были сходными. Причинами более низкого показателя протективного уровня антител к вирусу ГВ могли послужить нарушения при хранении и транспортировании вакцины на различных этапах соблюдения холодовой цепи.

В дальнейшем, через 1–2 года доля серопозитивных лиц, привитых вакциной «Шанвак В», незначительно снижалась на территориях Москвы (с  $85,71 \pm 4,8$  до  $79,2 \pm 5,6\%$ ;  $t = 0,88$ ) и Московской области (с  $84,21 \pm 4,42$  до  $80,9 \pm 4,77\%$ ;  $t = 0,51$ ) и более существенно – на территории Воронежской области (с  $92,59 \pm 5,71$  до  $81,20 \pm 8,53\%$ ;  $t = 1,1$ ). При этом доля лиц, защищенных от этой инфекции, оставалась высокой во всех трех территориях, где проводились исследования.

Таким образом, в целом полученные результаты свидетельствуют о высокой иммунологической эффективности массовой вакцинопрофилактики против ГВ в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье».

Отмечена высокая напряженность поствакцинального иммунитета у лиц, привитых против ГВ. Среди иммунизированных у 78,5% лиц анти-НВs сохранялись в крови через 6–7 лет после завершения курса иммунизации.

Не выявлены существенные различия в иммунологическом ответе на вакцинацию среди привитых вакциной «Шанвак В» по регионам России.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы профилактики инфекционных болезней на современном этапе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010; 4: 13–22.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2014.
3. Балаян М.С., Михайлов М.И. *Энциклопедический словарь вирусные гепатиты*. 1999.
4. Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации. *Лечащий врач*. 2001; 3.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины)*. М.: Медиа Сфера; 1998.
6. Fedson David S. *Measuring protection: efficacy vs effectiveness*. Pasteur Merieux MSD Lyon.
7. Бектимиров Т.А. Успехи и проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в мире. *Вакцинация*. 2001; 3 (15).
8. Результаты регистрационных испытаний вакцины «Эувакс» для профилактики гепатита В / Т.А. Бектимиров, М.А. Горбунов, Н.В. Шалунова. *Вакцинация. Информационный бюллетень*. 1999; 4: 8–9.
9. Щукина И.А., Ходякова И.А., Хитрова Р.И. и др. Иммунологическая эффективность вакцинации медицинского персонала и детей закрытого учреждения против гепатита В вакциной «Энджерикс В». *Мир вирусных гепатитов*. 2004; 5: 11.
10. Лучинина С.В., Уральшина Н.П., Кузьмина Г.И. Эффективность вакцинопрофилактики у медицинских работников г. Челябинска. *Мир вирусных гепатитов*. 2004; 5: 6.
11. Пенкина Т.В., Чупыра Т.М., Гурбатова Т.Ю. и др. Широта распространенности маркеров гепатита В среди медицинского персонала многопрофильного стационара и определение напряженности поствакцинального иммунитета. *Мир вирусных гепатитов*. 2006; 6: 11–7.

Поступила 06.01.15

#### REFERENCES

1. Onishchenko G.G. Actual issues of infectious diseases prevention at the present stage. *Journal of microbiology, epidemiology and immunology*. 2010; 4: 13–22.
2. *About the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2013: State report*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2014.
3. Balayan M.S., Mikhailov M.I. *Encyclopedic Dictionary of viral hepatitis*. 1999.
4. Briko N.I. Criteria for assessing the vaccination effectiveness. *Attending physician*. 2001; 3.
5. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Clinical epidemiology (evidence-based medicine)*. Moscow: Media Sphere; 1998.
6. Fedson David S. *Measuring protection: efficacy vs effectiveness*. Pasteur Merieux MSD Lyon.
7. Bektimirov T.A. The successes and problems of hepatitis B vaccine prevention in the world. *Vaccination*. 2001; 3 (15).
8. The results of the registration tests of the vaccine “Euvaks” for hepatitis B prevention / Bektimirov T.A., Gorbunov M.A., Shalunova N.V. *Vaccination. Newsletter*. 1999; 4: 8–9.
9. Shchukina I.A., Khodyakova I.A., Khitrova R.I. et al. Immunological effectiveness of medical personnel and children vaccination in closed institutions with hepatitis B vaccine “Engerix B”. *World of viral hepatitis*. 2004; 5: 11.
10. Luchinina S.V., Ural'shina N.P., Kuz'mina G.I. The effectiveness of medical staff vaccination in Chelyabinsk. *World of viral hepatitis*. 2004; 5: 6.
11. Penkina T.V., Chupyra T.M., Gurbatova T.Y. et al. The breadth of the prevalence of hepatitis B markers among medical staff in the hospital and definition of post-vaccination immunity stress. *World viral hepatitis*. 2006; 6: 11–7.

Received 06.01.15

#### Сведения об авторах:

**Лыткина И.Н.**, доктор мед. наук, зам. гл. врача по эпид. вопросам; **Акимкин В.Г.**, член-корр. РАН, доктор мед. наук, проф., зам. директора, зав. кафедрой дезинфектологии ИПО; **Ершова О.Н.**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов; **Кистенева Л.Б.**, доктор мед. наук, зав. лаб. эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов; **Кузина Л.Е.**, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, клиничко-диагностической лаб.; **Чернявская О.П.**, канд. мед. наук, зав. отделом обеспечения эпидемиологического надзора.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.833.25]-078.33

Акиншина Ю.А.<sup>1</sup>, Ларичев В.Ф.<sup>2</sup>, Марданлы С.Г.<sup>1</sup>, Бутенко А.М.<sup>2</sup>, Хуторецкая Н.В.<sup>2</sup>, Сайфуллин М.А.<sup>3</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ

<sup>1</sup>ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., Электрогорск, ул. Буденного, 1; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, 123367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

*В результате применения экспериментальных тест-систем ИФА-IgM-денге, ИФА-IgM-ЗН и ИФА-IgM-КЭ при обследовании сывороток крови больных лихорадкой Денге (ЛД), лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) и клещевым энцефалитом (КЭ) установлена возможность четкой дифференциальной диагностики этих родственных флавивирусных инфекций. Применение ИФА-IgG тест-систем не обеспечивает такой возможности по причине выраженных перекрестных реакций группоспецифических IgG-антител.*

*В статье приводятся данные о динамике IgM- и IgG-антител у больных лихорадкой Денге. Обнаружение специфических IgG в первые дни заболевания может указывать на вторичный характер инфицирования и возможность развития геморрагического синдрома.*

**Ключевые слова:** лихорадка Денге; ИФА-IgM; ИФА-IgG; дифференциальная серологическая диагностика; динамика IgM- и IgG-антител.

**Для цитирования:** Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 8–12.

*Akinshina Yu. A.<sup>1</sup>, Larichev V. F.<sup>2</sup>, Mardanly S. G.<sup>1</sup>, Butenko A. M.<sup>2</sup>, Khutoretskaya N. V.<sup>2</sup>, Saifullin M. A.<sup>3</sup>*

APPLICATION OF IMMUNOASSAY SYSTEMS FOR DIAGNOSIS OF DENGUE FEVER

*IZAO "ECOLab", 1, Budennogo Str., Electrogorsk, Moscow Region, Russian Federation, 142530;*

*2 D. I. Ivanovsky Institute of Virology, 16, Gamalei Str., Moscow, Russian Federation Russian, 123098*

*3 Infectious Clinical Hospital №1, 63, Volokolamskoye Sh., Moscow, Russian Federation, 123367*

*As a result of the application of experimental test systems "ELISA-IgM-dengue", "ELISA-IgM-WN" and "ELISA-IgM-TBE" when examining sera from patients with dengue fever (DF), West Nile fever (WNF) and tick-borne encephalitis (TBE) there was established the possibility of a clear differential diagnosis of these related flavivirus infections. Application of the ELISA-IgG test systems fail to provide such an opportunity due to cause of pronounced cross-reactions of group-IgG antibodies. In the article there are presented data on dynamics of IgM and IgG antibodies in patients with dengue fever. Detection of specific IgG in the first days of the disease may indicate to a secondary nature of infection and the possibility of the development of hemorrhagic syndrome.*

**Key words:** dengue fever; ELISA-IgM; ELISA-IgG; a differential serological diagnosis; the dynamics of IgM and IgG antibodies

**For citation:** Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 8–12. (In Russ.)

За последние 10 лет заболеваемость лихорадкой Денге (ЛД) выросла примерно в 30 раз. Среди 2,5 млрд человек, проживающих в эндемичных районах мира, ежегодно регистрируется до 100 млн больных классической формой этого заболевания и 500 тыс. больных ЛД с геморрагическим синдромом (ГЛД) [1].

В связи с развитием массового туризма участились случаи завоза этого заболевания на эндемичные территории, в том числе и в РФ [2]. За последние годы среди больных, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 нами верифицировано 157 случаев ЛД [3]. Имеется информация о случаях ЛД в Тюмени, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Омске, Хабаровске и

Приморском крае [4, 5]. Эти данные указывают на необходимость создания отечественных ИФА тест-систем для ранней диагностики ЛД. Метод ИФА-IgM при обследовании пациентов в острый период ЛД является основным в серологической экспресс-диагностике и позволяет проводить дифференциальную диагностику родственных флавивирусных инфекций [6, 7].

Согласно основной версии, ГЛД развивается вследствие последовательного инфицирования гетерологичными вирусами Денге или обуславливается присутствием в крови больного анамнестических антител к другим флавивирусам, например желтой лихорадки (ЖЛ), лихорадки Западного Нила (ЛЗН), японского энцефалита (ЯЭ) и др. [8, 9]. В подобных случаях группоспецифические IgG-антитела могут быть обнаружены начиная с острого периода болезни, что является важным маркером возможного развития ГЛД [9, 10].

Цель исследования заключалась в определении

**Для корреспонденции:** Акиншина Юлия Александровна, науч. сотр.; микробиолог отдела перспективных разработок ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская область, Электрогорск, ул. Буденного, 1. E-mail: [akinshina.opr@mail.ru](mailto:akinshina.opr@mail.ru)

эффективности использования наших экспериментальных ИФА-тест-систем для диагностики ЛД и дифференциации этого заболевания от других flavivirusных инфекций.

### Материалы и методы

*Сыворотки крови больных ЛД, КЭ, ЛЗН.* Сыворотки больных КЭ получены из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Вологодской области»; сыворотки крови от больных ЛЗН – из вирусологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», Астрахань; сыворотки больных ЛД – из Инфекционной клинической больницы № 1, Москва. Выражаем благодарность сотрудникам этих учреждений за предоставление материалов.

*Метод ИФА-IgM.* Определение специфических IgM-антител к вирусам Денге, ЗН, КЭ проводили методом MAC-ELISA [2]. В каждом опыте использовали специфические или нормальные (контрольные) антигены, а также контрольные, позитивные на IgM-антитела, сыворотки больных. Реакцию считали положительной, если отношение экстинкции опытных и контрольных образцов составляло не менее 3,0 (при оптической плотности (ОП) не ниже 0,3 для опытных образцов и не выше 0,1 в контроле).

*Метод ИФА-IgG.* Определение специфических IgG-антител к вирусам Денге, ЗН, КЭ проводили методом ИФА-IgG [11] в 96-луночных полистироловых планшетах с сорбированными поликлональными мышинными противовирусными антителами IgG. Остальные реагенты вносили в следующей последовательности: блокирующий раствор 1% бычьего сывороточного альбумина, специфичный вирусный антиген (или нормальный контрольный антиген), обследуемые сыворотки и мышинные антитела иммуноглобулином IgG человека, меченные пероксидазой хрена. Реакцию учитывали также как при постановке MAC-ELISA.

*Статистические методы.* Статистическую обработку результатов исследований проводили по стандартным методикам (Прохоров Ю.В., 1973; Тутубалин В.Н., 1992; Ширяев А.Н., 1989). Среднее

геометричное титров ( $M_x$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma_x$ ) рассчитывали по формулам:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - M_x)^2}{n-1}}; M_x = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n},$$

где  $x_1, x_2, \dots, x_n$  – это  $n$  реализаций случайной величины  $X$ .

Поскольку титры специфических антител, выявляемых у больных методом ИФА, не подчиняются нормальному (гауссовому) распределению, для непараметрической оценки достоверности различий двух статистических выборок использовали метод Манна–Уитни. Уровень значимости был принят  $p \leq 0,05$ .

Математическая и статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ Microsoft Office Excel 2003 и Microsoft Office Access 2003.

### Результаты исследования

В MAC-ELISA были обследованы сыворотки крови больных, содержащие специфические IgM антитела: 117 образцов от 110 больных ЛД и по 24 сыворотки больных КЭ и ЛЗН для определения возможности дифференциальной диагностики этих инфекций.

При исследовании сывороток в гомологичных тест-системах специфические антитела выявлялись в 100% случаев.

В тест-системе ИФА-IgM-денге слабopоложительной оказалась только одна сыворотка от больного ЛЗН (4,2%). В тест-системе ИФА-IgM-КЭ среди гетерологичных сывороток крови положительными оказалось 2 образца от больных ЛЗН (8,3%) и слабopоложительными 2 сыворотки больных ЛД (1,7%). Результаты тестирования сывороток в тест-системе ИФА-IgM-ЗН оказались следующими: 4 слабopоложительных пробы больных ЛД (3,4%) и 2 слабopоложительные пробы больных КЭ (8,3%) (табл. 1).

Эти данные свидетельствуют о возможности использования метода ИФА-IgM для дифференциальной диагностики flavivirusных заболеваний с использованием качественной и количественной оценки результатов.

Таблица 1

Данные исследования сывороток крови больных ЛД, КЭ и ЛЗН в ИФА-IgM в гомологичных и гетерологичных тест-системах

Категория сывороток	Тест-система								
	ИФА-IgM-денге			ИФА-IgM-КЭ			ИФА-IgM-ЗН		
	исследованные сыворотки больных								
	ЛД (n = 117)	КЭ (n = 24)	ЛЗН (n = 24)	ЛД (n = 117)	КЭ (n = 24)	ЛЗН (n = 24)	ЛД (n = 117)	КЭ (n = 24)	ЛЗН (n = 24)
Положительные	117	–	–	–	24	2	–	–	24
Слабopоложительные	–	–	1	2	–	–	4	2	–
Отрицательные	–	24	23	115	–	22	113	22	–

Таблица 2

Данные исследования в ИФА-IgM сывороток крови больных ЛД

Дни от начала заболевания	Число положительных сывороток крови больных ЛД	Средние значения титров	
		log±σ	абс.
1–3-й	12	7,4±1,0	1:167
4–6-й	34	10,6±1,8	1:1609
7–9-й	50	11,5±1,6	1:2862
10–25-й	21	12,2±1,2	1:4781
Всего	117	10,4±1,4	1:2355

Таблица 3

Данные исследования в ИФА-IgG сывороток крови больных ЛД

Дни от начала заболевания	Число обследованных сывороток крови больных ЛД	Положительные результаты по IgG		Средние значения титров	
		%	абс.	log±σ	абс.
1–3-й	12	8,3	1	6,6	1:100
4–6-й	34	17,6	6	8,9±1,4	1:717
7–9-й	50	34,0	17	10,2±1,6	1:1913
10–25-й	21	100,0	21	11,7±1,0	1:4210
Всего	117	38,5	45	9,3±1,0	1:1735

Средние геометрические значения титров антител IgM в сыворотках больных ЛД составляли  $7,4 \pm 1,0 \log_2$  (1:167) на 1–3-й день ( $p < 0,001$ ), резко возрастая до  $10,6 \pm 1,8 \log_2$  (1:1609) к концу первой недели ( $p < 0,04$ ). После 10-го дня от начала заболевания этот показатель оказался выше, чем на 7–9-й день, и составил  $12,2 \pm 1,2 \log_2$  (1:4781) ( $p < 0,02$ ). В этот период в 11 из 21 образца были получены высокие значения титров IgM 1:1600–1:12 800. Наиболее демонстративной выглядит практически трехкратная разница в титрах при обследовании сывороток крови, взятых на 4–6-й и 10–25-й день заболевания ( $p < 0,002$ ). Средний показатель титров 1: 4781 сохраняется до конца месяца, на более высоком уровне ( $p < 0,01$  и  $p < 0,005$ ), чем на 4–6-й и 7–0-й день (табл. 2).

При обследовании парных сывороток от 7 больных, у 4 наблюдалась выраженная сероконверсия антител от 1:100 до 1:800 (7-й день); 1:1600 (9-й день); 1:1600 (10-й день) и 1:6400 (19-й день). В двух случаях обнаружены устойчивые титры IgM, в одном – незначительное снижение титров.

В тест-системе ИФА-денге-IgG были протестированы те же 117 сывороток. Специфические IgG в периоды на 1–3, 4–6, 7–9-й и 10–25-й дни от начала заболевания были обнаружены соответственно в 8,3; 17,6; 34 и 100% случаев. Средние геометрические значения титров IgG в эти сроки составляли  $6,6 \log_2$  (1: 100);  $8,9 \pm 1,4 \log_2$  (1:717);  $10,2 \pm 1,6 \log_2$  (1:1913) и  $11,7 \pm 1,0 \log_2$  (1:4210). Титры IgG на 10–25-й день от начала заболевания оказались достоверно выше, чем на 4–6 и 7–9-й дни ( $p < 0,001$ ), достигая у некоторых пациентов значений 1:12 800 и 1:25 600, Положитель-

ный результат обследования одного больного на 3-й день болезни, возможно, связан со вторичной инфекцией Денге либо с присутствием анамнестических антител к гетерологичному флавивирусу (табл. 3).

Отсутствие IgG в острой фазе заболевания обычно является признаком первичной инфекции Денге. Обнаружение специфических IgG в крови на 3-й день болезни может указывать на возможность развития ГЛД.

Сопоставление значений ОП (для разведения 1:100) с титрами IgG-антител к вирусам денге, ЗН, КЭ указывает на прямую зависимость этих величин. Так, ОП 0,5 соответствует титру антител 1:200; ОП 0,6–0,7 – титрам 1:400–1:800; при ОП 1,7–2,2 титры IgG-антител достигают значений 1:12 800, 1:25 600, 1:51 200. Установленная корреляция определяет возможность использования значения ОП для количественной оценки концентрации специфических IgG-антител в сыворотках крови больных ЛД, ЛЗН и КЭ (рис. 1).

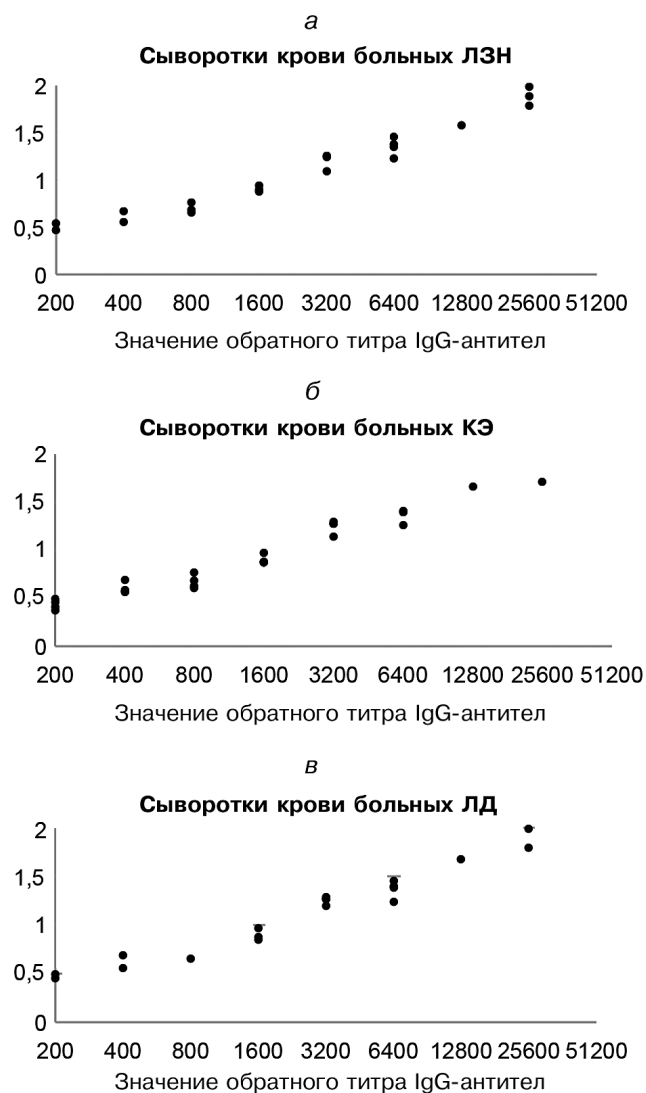


Рис. 1. Зависимость оптической плотности (ОП) образцов сывороток крови больных ЛЗН (а), КЭ (б), ЛД (в) в разведении 1:100 от титра антител в гомологичных тест-системах.



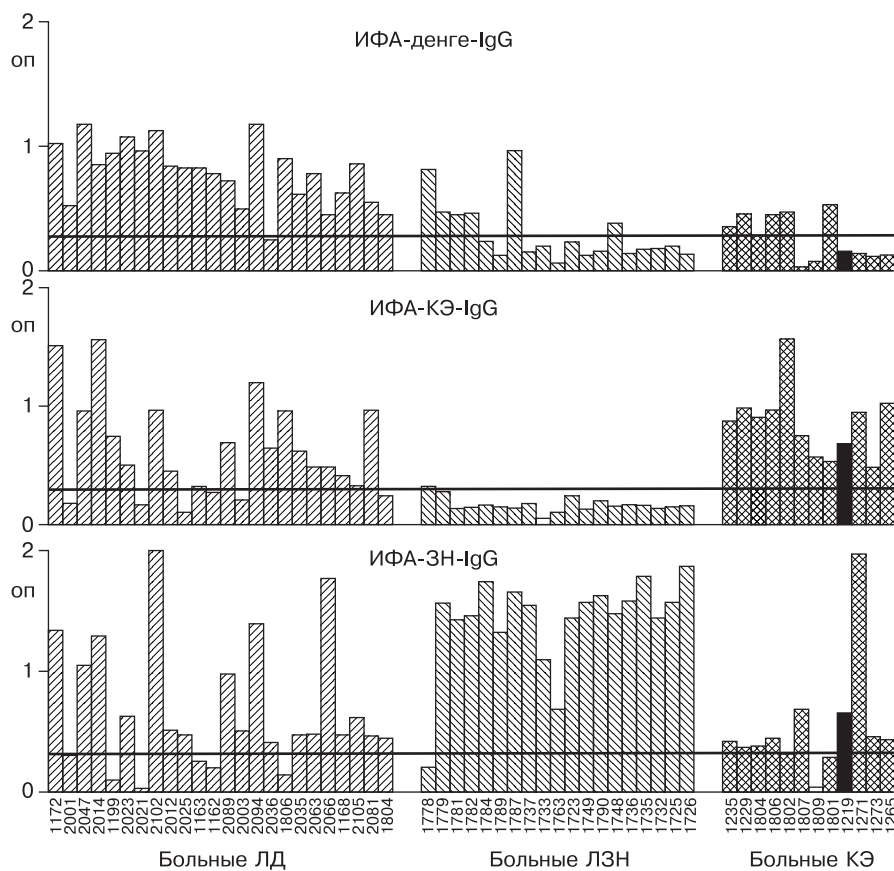


Рис. 2. ОП сывороток крови больных Денге, ЛЗН и КЭ в гомологичных и гетерологичных тест-системах ИФА-IgG. Линия тренда отображает значение ОП 0,3, выше которого сыворотки считаются положительными.

Для определения дифференциальной способности тест-систем ИФА-IgG-денге, ИФА-IgG-КЭ и ИФА-IgG-ЗН мы обследовали образцы сывороток крови больных ЛД ( $n = 24$ ), КЭ ( $n = 12$ ) и ЛЗН ( $n = 19$ ), содержащие специфические IgG-антитела, выявляемые в гомологичных и гетерологичных тест-системах.

В тест-системе ИФА-IgG-денге положительными оказались 6 (31,6%) сывороток больных ЛЗН и 4 (33,3%) сыворотки больных КЭ. Слабоположительными – по 2 сыворотки из гетерологичных групп.

При обследовании тех же образцов в тест-системе ИФА-IgG-КЭ положительными оказались 16 (66,7%) сывороток от больных ЛД и слабоположительными 2 сыворотки больных ЛД и 1 образец от больного КЭ (8,3% в обоих случаях).

В результате тестирования в тест-системе ИФА-IgG-ЗН обнаружено 18 положительных сывороток крови от больных ЛД и 9 сывороток больных КЭ (75% в обоих случаях) и 1 слабоположительная проба больного ЛД (4,2%).

В большинстве случаев количество сывороток, выявляемых в гомологичной тест-системе, преобладает над числом сывороток, выявляемых в гетерологичных тест-системах. Особенно это касается сывороток от реконвалесцентов ЗН и КЭ, однако в гетерологичных тест-системах они нередко учиты-

ваются как положительные и слабоположительные. Например, в тест-системе ИФА-денге-IgG среди гетерологичных образцов положительными и слабоположительными оказались 45% сывороток, в тест-системе ИФА-КЭ-IgG этот показатель составил 44,2%, а в ИФА-ЗН-IgG – 77,8% (рис. 2).

Метод ИФА-IgG практически не пригоден для дифференциальной диагностики флавивирусных инфекций по причине выраженного перекрестного взаимодействия гетерологичных IgG-антител. Например, сыворотка больного КЭ (№ 1271/черный столбец) наиболее активно реагировала в тест-системе ИФА-ЗН-IgG. Подобные результаты наблюдались и при обследовании ряда сывороток от больных ЛД в тест-системе ИФА-ЗН-IgG.

Результаты исследований, представленные в настоящей статье, совпадают с аналогичными данными других авторов [12–15] и свидетельствуют о высокой специфичности IgM-антител при обследовании больных ЛД, ЛЗН, КЭ и других родственных флавивирусных инфекций, что позволяет с успехом использовать метод ИФА-IgM

(MAC-ELISA) для их дифференциальной серологической диагностики. При наличии перекрестных реакций, выявляемых у ряда больных в тест-системах ИФА-IgM-денге, ИФА-IgM-ЗН и ИФА-IgM-КЭ, адекватный вывод об этиологическом значении этих вирусов может быть сделан на основании сравнения титров антител, выявляемых антигенами гомологичных или гетерологичных вирусов, а также по показателям ОП обследуемых сывороток.

Таким образом, применение тест-систем ИФА-IgG, как правило, не обеспечивает дифференцирующего результата. На основании обследования значительного числа сывороток крови больных ЛД, а также других флавивирусных инфекций в ИФА-IgM тест-системах, разработанных в лаборатории биологии и индикации флавивирусов, можно сделать вывод об их специфичности, чувствительности и пригодности для диагностики лихорадки денге.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dengue and severe dengue: Fact Sheet No 117. Geneva: World Health Organization (WHO); 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html> (cited March 4, 2013).
2. Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 1: 35–9.



3. Сайфуллин М.А., Ларичев В.Ф., Бутенко А.М., Малышев Н.А. Завозные случаи арбовирусных лихорадок в Москве. В кн.: *Материалы 8 научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства»*. М.; 2010: 54–5.
4. Попов А.Ф., Симакова А.И., Киряков В.Ю., Петухова С.А., Дадалова О.Б., Сокотун С.А., Шаповаленко А.М. Лихорадка денге в Приморском крае. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2014; 4: 45–6.
5. Сафонов А.Д. Случай завоза геморрагической лихорадки денге в Омске. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 1: 49–51.
6. Malavige G.N., Fernando S., Fernando D.J., Seneviratne S.L. Dengue viral infections. *Postgrad Med. J.* 2004; 80 (948): 588–601.
7. Martin D.A., Muth D.J., Brown T., Johnson A.J., Karabatsos N., Roehrig J.T. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *Clin. Microbiol.* 2000; 38: 1823–36.
8. Guzman J.R., Kron M.A. Threat of dengue haemorrhagic fever after yellow fever vaccination. *Lancet*. 1997; 9068: 1841.
9. Mungrue K.I. The laboratory diagnosis of dengue virus infection, a review. *Adv. Lab. Med. Int.* 2014; 4 (1): 1–8.
10. WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New ed. 2009.
11. Meegan J.M., LeDuc J.W. Enzyme immunoassay. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J.M. Dalrymple. Korea, Seoul; 1989: 83–7.
12. Bundo K., Igarashi A. Antibody-capture ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. *J. Virol. Meth.* 1985; 11 (1): 15–22.
13. Martin D.A., Biggerstaff B.J., Allen B., Johnson A.J., Lanciotti R.S., Roehrig J.T. Use of immunoglobulin M cross-reactions in differential diagnosis of human flaviviral encephalitis infections in the United States. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002; 9 (3): 544–9.
14. Dobler G., Jelinek T., Frosner G., Nothdurft H. D., Losher T. Serological cross reactions against TBE virus, yellow fever virus and West Nile Virus in patients with acute dengue fever. In: *Fifth International Conference on Travel Medicine*. Geneva; 1997.
15. Miagostovich M.P., Nogueira R.M., dos Santos F.B., Schatzmayr H.G., Araújo E.S., Vorndam V. Evaluation of an IgG enzyme-linked immunosorbent assay for dengue diagnosis. *J. Clin. Virol.* 1999; 14 (3): 183–9.
- in Primorsky Krai. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2014; 4: 45–6. (in Russian)
5. Safonov A.D. The case of the importation of hemorrhagic fever Omsk. *Epidemiolgiya i infeksionnye bolezni*. 2012; 1: 49–51. (in Russian)
6. Malavige G.N., Fernando S., Fernando D.J., Seneviratne S.L. Dengue viral infections. *Postgrad Med. J.* 2004; 80 (948): 588–601.
7. Martin D.A., Muth D.J., Brown T., Johnson A.J., Karabatsos N., Roehrig J.T. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *Clin. Microbiol.* 2000; 38: 1823–36.
8. Guzman J.R., Kron M.A. Threat of dengue haemorrhagic fever after yellow fever vaccination. *Lancet*. 1997; 9068: 1841.
9. Mungrue K.I. The laboratory diagnosis of dengue virus infection, a review. *Adv. Lab. Med. Int.* 2014; 4 (1): 1–8.
10. WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New ed. 2009.
11. Meegan J.M., LeDuc J.W. Enzyme immunoassay. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J.M. Dalrymple. Korea, Seoul; 1989: 83–7.
12. Bundo K., Igarashi A. Antibody-capture ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. *J. Virol. Meth.* 1985; 11 (1): 15–22.
13. Martin D.A., Biggerstaff B.J., Allen B., Johnson A.J., Lanciotti R.S., Roehrig J.T. Use of immunoglobulin M cross-reactions in differential diagnosis of human flaviviral encephalitis infections in the United States. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002; 9 (3): 544–9.
14. Dobler G., Jelinek T., Frosner G., Nothdurft H. D., Losher T. Serological cross reactions against TBE virus, yellow fever virus and West Nile Virus in patients with acute dengue fever. In: *Fifth International Conference on Travel Medicine*. Geneva; 1997.
15. Miagostovich M.P., Nogueira R.M., dos Santos F.B., Schatzmayr H.G., Araújo E.S., Vorndam V. Evaluation of an IgG enzyme-linked immunosorbent assay for dengue diagnosis. *J. Clin. Virol.* 1999; 14 (3): 183–9.

Received 15.05.15

#### Сведения об авторах:

**Ларичев Виктор Филиппович**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова» Минздрава России, e-mail: [arboelisa@mail.ru](mailto:arboelisa@mail.ru); **Козлова Алина Александровна**, науч. сотр. ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова» Минздрава России, e-mail: [arboelisa@mail.ru](mailto:arboelisa@mail.ru); **Сайфуллин Мухамад Абдулфаритович**, врач-инфекционист, зав. отд-нием ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, e-mail: [dr\\_saifullin@mail.ru](mailto:dr_saifullin@mail.ru); **Марданлы Сейфаддин Гашимович**, канд. мед. наук, директор по науке ЗАО «ЭКОлаб», e-mail: [ekolab-sekretar@mail.ru](mailto:ekolab-sekretar@mail.ru); **Бутенко Александр Михайлович**, доктор биол. наук, проф., руководитель лаб. индикации арбовирусов ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова» Минздрава России, e-mail: [arboelisa@mail.ru](mailto:arboelisa@mail.ru)

Поступила 15.05.15

#### REFERENCES

1. Dengue and severe dengue: Fact Sheet No 117. Geneva: World Health Organization (WHO); 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html> (cited March 4, 2013).
2. Larichev V.F., Sayfullin M.A., Akinshina Yu.A., Khutoretskaya N.V., Butenko A.M. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiolgiya i infeksionnye bolezni*. 2012; 1: 35–9. (in Russian)
3. Sayfullin M.A., Larichev V.F., Butenko A.M., Malyshev N.A. Imported cases of arboviral fevers in Moscow. [Zavoznye sluchai arbovirusnykh likhoradok v Moskve]. In: *Proceedings of the 8th International Symposium "Infectious Diseases and Antimicrobial Agents"*. Moscow; 2010. (in Russian)
4. Popov A.F., Simakova A.I., Kiryakov V.Yu., Petukhova S.A., Dadalova O.B., Sokotun S.A., Shapovalenko A.M. Dengue fever

Триско А.А.<sup>2</sup>, Колесникова Н.В.<sup>1</sup>, Авдеева М.Г.<sup>1</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Ломтатидзе Л.В.<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204; <sup>2</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Минздрава Краснодарского края, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204

С целью оптимизации дифференциальной диагностики проведена оценка показателей клеточного иммунитета у больных острой вирусной (инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр – ВЭБ) и острой бактериальной инфекцией (бактериальный тонзиллит). Группу обследования составили 22 больных инфекционным мононуклеозом, группу сравнения – 19 больных острым бактериальным тонзиллитом. Выявлены ряд достоверных изменений, характерных для острого инфекционного процесса различной этиологии. Особенности клеточного иммунитета при острой вирусной инфекции на примере ВЭБ-ассоциированного инфекционного мононуклеоза являются: увеличение цитотоксических CD8<sup>+</sup>-Т-клеток; количественный дефицит популяций и субпопуляций CD19<sup>(+)</sup>-В-лимфоцитов; достоверное увеличение плотности (MFI) экспрессии CD19-, CD21-, CD81-рецепторов в различных субпопуляциях В-лимфоцитов. Выявленные закономерности изменения клеточного иммунитета при острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции обусловлены биологическими особенностями возбудителя и могут быть использованы для оптимизации лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз; лимфоциты; вирусная инфекция; клеточный иммунитет.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 13–15.

Trisko A.A.<sup>2</sup>, Kolesnikova N.V.<sup>1</sup>, Avdeeva M.G.<sup>1</sup>, Chudilova G.A.<sup>1</sup>, Lomtadze L.V.<sup>1</sup>

Peculiarities of Cellular Immunity in Acute Epstein-Barr Virus Infection

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, 4, Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063

<sup>2</sup>Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, 204, Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation, 350901

With the aim of the optimization of the differential diagnosis there was performed an assessment of cellular immunity in patients with acute viral (infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus) and acute bacterial infection (bacterial tonsillitis). Study groups consisted of 22 patients with infectious mononucleosis, the comparison group - 19 patients with acute bacterial tonsillitis. There was revealed a number of significant changes typical for acute infectious process of various etiology. The features of cellular immunity in acute viral infection in terms of EBV-associated infectious mononucleosis are: the increase of cytotoxic CD8<sup>(+)</sup>-T-cells; consistent deficiency of populations and subpopulations of CD19<sup>(+)</sup>-B lymphocytes; a significant increase in density (MFI) expression of CD19-, CD21-, CD81-receptors in various subpopulations of B lymphocytes. Revealed regularities of changes in cellular immunity in acute Epstein-Barr virus infection are caused by biological characteristics of the pathogen and can be used for the optimization of the laboratory diagnosis of infectious mononucleosis.

Key words: infectious mononucleosis; lymphocytes; viral infection; cell-mediated immunity

For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 13–15. (In Russ.)

### Введение

В настоящее время не ослабевают внимание исследователей к оппортунистическим инфекциям, способным индуцировать вторичные дефекты в иммунной системе [1]. В этом отношении интерес представляет Эпштейн–Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) как одно из распространенных заболеваний человека. Так, по данным ВОЗ, вирусом Эпштейн–Барр (ВЭБ) инфицировано около 55–60% детей раннего возраста (до 3-х лет), подавляющее большинство взрослого населения планеты (90–98%) имеют специфические сывороточные антитела к ВЭБ, а заболеваемость различными формами ЭБВИ в разных странах мира колеблет-

ся от 3–5 до 45 случаев на 100 тыс. населения [2]. Уровень заболеваемости ЭБВИ во многом связан с тем, что данный вид инфекции относится к группе неуправляемых, при которых отсутствует специфическая профилактика, а развивающаяся при патологии иммуносупрессия (специфическая ингибция апоптоза лимфоцитов) вносит существенный вклад в течение патологического процесса при суперинфекции другими инфекционными агентами [3–5]. Отсутствие настороженности врачей в отношении атипичного течения острой ВЭБ-инфекции, а зачастую и типичного течения приводит к частым (до 60%) диагностическим ошибкам при первичном обращении за медицинской помощью [6]. Таким образом, распространенность, изменчивость клинических проявлений и высокий процент ошибочных диагнозов требует оптимизации дифференциальной диагностики и прогноза течения острой ВЭБ-инфекции.

Для корреспонденции: Авдеева Марина Геннадьевна, зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, доктор мед. наук, проф., e-mail: avdeevam@mail.ru

Целью нашего исследования явилась оптимизация дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с острой ЭВБИ у взрослых, на основе использования в комплексном лабораторном обследовании параметров клеточного иммунитета.

### Материалы и методы

Проведено комплексное обследование больных инфекционным мононуклеозом, проходивших лечение в специализированной клинической инфекционной больнице Краснодара в 2013–2014 гг. В группу обследования вошли 22 больных инфекционным мононуклеозом (ИМ), ассоциированным с ВЭБ. Среди них мужчин 41%, женщин 59%, возраст пациентов колебался от 18 до 25 лет, заболевание в 64% случаев имело тяжелое течение. Группу сравнения составило 19 больных острым бактериальным тонзиллитом (ОБТ), из них мужчин 68,4%, среднетяжелое течение наблюдалось в 79% случаев, возраст составил от 18 до 42 лет, в группу контроля вошли относительно здоровые лица в количестве 19 человек (12 женщин и 7 мужчин) в возрасте 21–22 лет. Диагноз ИМ установлен на основании клинико-лабораторных данных и подтвержден с помощью определения антител к антигенам ВЭБ методом иммуноферментного анализа и методом ПЦР. Исследования проводились в разгаре заболевания при поступлении в ГБУЗ СКИБ на стационарное лечение.

Методом лазерной проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC-500, BeckmanCoulter, США) проведена оценка состояния клеточного звена иммунитета с применением моноклональных антител к CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD19-рецепторам лимфоцитов, а также определен уровень содержания В-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих

CD19-, CD21-, CD81-рецепторы) и интенсивность их свечения (MFI), соответствующая плотности экспрессии указанных рецепторов.

Для расчета статистических показателей с определением *T*-критерия Стьюдента использовались программы «Microsoft Excel» и пакет прикладных программ STATISTICA 6.0.

### Результаты и обсуждение

При оценке показателей клеточного иммунитета у больных с острой вирусной и острой бактериальной инфекцией был выявлен целый ряд изменений относительно возрастной нормы с достоверными межгрупповыми различиями, позволяющими определить дифференциально-диагностические критерии инфекционного процесса определенной этиологии (табл. 1). Типичными для вирусного процесса изменениями были повышение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, в то время как при остром тонзиллите наблюдалась достоверная лимфопения ( $p < 0,01$ ).

Что же касается популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, то наибольшие изменения были выявлены при острой вирусной инфекции. Так, общее содержание Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и доли среди них CD8<sup>+</sup>-клеток достоверно возрастало у больных ВЭБИ, тогда как при ОБТ данные показатели находились в пределах возрастной нормы. Сходный разнонаправленный характер изменений в виде снижения показателей при острой вирусной инфекции и сохранения нормального уровня реагирования при ОБТ был выявлен в отношении CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, их соотношения с содержанием Т-цитотоксических (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и относительного содержания НК-клеток (см. табл. 1). Несмотря на

Таблица 1

Изменение показателей лимфоцитарного иммунитета у пациентов с острой вирусной и острой бактериальной инфекцией ( $M \pm m, p$ )

Показатель	Группа		
	инфекционный мононуклеоз	острый тонзиллит	контрольная (здоровые)
Лимфоциты, %	52,40±3,90#	22,6±3,6*	43,7±4,5
Лимфоциты, абс.	3,50±0,50#	1,7±0,2*	3,2±0,5
CD3 <sup>(+)</sup> , %	87,10±1,80*#	73,4±2,5	73,2±2,5
CD3 <sup>(+)</sup> , абс.	2,70±0,30#	1,30±0,21	2,3±0,4
CD4 <sup>(+)</sup> , %	22,60±2,00*#	44,1±1,9	42,1±1,8
CD4 <sup>(+)</sup> , абс.	0,70±0,10*	0,8±0,10*	1,3±0,2
CD8 <sup>(+)</sup> , %	63,30±2,80*#	31,90±1,80	33,7±1,6
CD8 <sup>(+)</sup> , абс.	2,00±0,20*#	0,60±0,10*	1,1±0,2
CD4 <sup>(+)</sup> /CD8 <sup>(+)</sup> , усл. ед.	0,40±0,02*#	1,40±0,10	1,3±0,1
CD19 <sup>(+)</sup> , %	2,60±0,60*#	12,10±1,10	10,00±1,32
CD19 <sup>(+)</sup> , абс.	0,10±0,01*#	0,20±0,01*	0,30±0,10
CD16 <sup>(+)</sup> , %	9,40±1,70*#	14,30±2,80	16,20±2,40
CD16 <sup>(+)</sup> , абс.	0,30±0,10*	0,20±0,01*	0,50±0,10

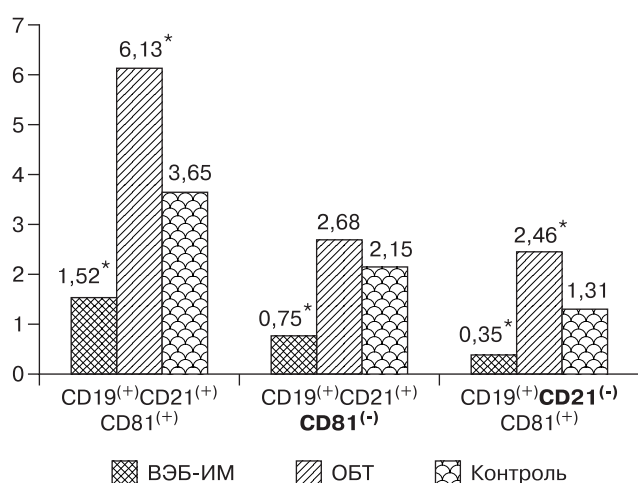
Примечание. \* – достоверность отличий от группы контроля ( $p < 0,01$ ); # – достоверные различия в клинических группах.



Субпопуляционный состав В-лимфоцитов при остром инфекционном процессе различной этиологии ( $M \pm m, p$ )

Показатель	Группа		
	инфекционный мононуклеоз	острый тонзиллит	контрольная
(CD21 <sup>+</sup> CD81 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> )-лимфоциты	1,52±0,27*	6,13±0,88*	3,65±1,06
MFI 21	8,23±4,55*	2,95±0,48	2,52±0,34
MFI 81	4,55±0,73*	3,74±0,52	3,10±0,31
MFI 19	8,82±0,84*	7,02±0,34	6,59±0,33
(CD19 <sup>+</sup> CD21 <sup>+</sup> CD81 <sup>-</sup> )-лимфоциты	0,75±0,37*	2,68±0,64	2,15±0,57
MFI 21	4,05±0,46*	2,28±0,14	2,22±0,20
MFI 19	8,82±0,84*	7,02±0,34	6,59±0,33
(CD19 <sup>+</sup> CD81 <sup>+</sup> CD21 <sup>-</sup> )-лимфоциты	0,35±0,05*	2,46±0,28*	1,31±0,32
MFI 81	11,18±2,07*	5,45±0,91	4,70±0,84
MFI 19	8,82±0,84*	7,02±0,34	6,59±0,33

Примечание. \* – достоверность отличий от контроля ( $p < 0,01$ ).



Уровень популяций В-лимфоцитов, одновременно несущих CD19-, CD81- и CD21-антигены при инфекционном процессе вирусной и бактериальной патологии.

то что НК-клетки врожденного иммунитета также принимают активное участие в противовирусной защите, выявленный факт их достоверного снижения у больных ИМ свидетельствует о ведущей роли Т-киллеров в уничтожении ВЭБ. Тем не менее с точки зрения иммунопатогенеза острой вирусной инфекции, наиболее диагностически значимыми показателями следует считать двукратное увеличение цитотоксических Т-клеток и резкое снижение содержания (в 4,5 раза) В-лимфоцитов, что может быть обусловлено биологическими особенностями ВЭБ, к которому на В-лимфоцитах имеются специфические рецепторы – CD21. Учитывая последнее, была проанализирована структура В-лимфоцитарной популяции с учетом клеток, одновременно несущих мембранные рецепторы – CD19, CD21, CD81, как у здоровых лиц, так и у больных ИМ и ОБТ. Исследованиями показано,

что среди В-лимфоцитов содержание лимфоцитов с фенотипом “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>+</sup>” достоверно превышает уровень нормы только при острой бактериальной инфекции, тогда как при ВЭБИ имеет место достоверное его снижение (табл. 2).

Наряду с этим в общей популяции В-лимфоцитов, экспрессирующих CD19-антигены, обнаружены две субпопуляции, отличающиеся редукцией одного из функционально значимых рецепторов: “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>-</sup>” и “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CD81<sup>+</sup>”. При анализе содержания редуцированной по CD21-антигену субпопуляции В-клеток выявлено ее достоверное и выраженное снижение при острой вирусной инфекции (ИМ), тогда как при ОБТ содержание (CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CD81<sup>+</sup>)-В-лимфоцитов было достоверно повышено (см. рисунок). Похожая динамика наблюдалась и по содержанию редуцированной по CD81-антигену субпопуляции В-клеток: достоверное снижение уровня “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>-</sup>” при ИМ и сохранение показателя в пределах нормальных значений при ОБТ (см. рисунок). При исследовании величины MFI, отражающей плотность экспрессии рецепторов на поверхности клетки, выявлено, что исключительно при острой вирусной инфекции наблюдается достоверное ее увеличение в отношении всех видов рецепторов на трех субпопуляциях В-лимфоцитов, а сравнительная оценка величины MFI при острой вирусной и острой бактериальной инфекциях позволяет получить дополнительные дифференциально-диагностические критерии (см. табл. 2).

Таким образом, анализируя полученные данные в целом, следует заключить, что особенностями клеточного иммунитета при острой вирусной инфекции на примере ВЭБ-ассоциированного ИМ являются:

1. Увеличение цитотоксических CD8<sup>(+)</sup>-Т-клеток.
2. Количественный дефицит CD19<sup>(+)</sup>-В-лимфоцитов, включая субпопуляции с фенотипом

“CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>+</sup>”, “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CD81<sup>+</sup>” и “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>-</sup>”.

3. Достоверное увеличение плотности (MFI) экспрессии CD19-, CD21-, CD81-рецепторов в различных субпопуляциях В-лимфоцитов.

Выявленные закономерности изменения клеточного иммунитета при ИМ обусловлены биологическими особенностями возбудителя острой ВЭБ-инфекции и могут быть использованы для оптимизации клинико-лабораторной диагностики заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус. *Медицинские новости*. 2006; 7: 14–22.
2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М. А., Литвиненко Е. Н., Щепеткова И. Н. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2003; 9: 32–8.
3. Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. Наследникова И.О. Горбачева А.В. Структурно-метаболический статус мононуклеаров периферической крови при инфекционном мононуклеозе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001; 131 (5): 571–3.
4. Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Помогаева А.П. Хромосомные нарушения, апоптоз и активность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 133 (3): 323–7.
5. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. *Инфекционный про-*

*цесс и системный воспалительный ответ*. Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т»; 2010.

6. Авдеева М.Г., Намитокков Х.А., Полянский А.В., Триско А.А. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых. *Инфекционные болезни*. 2009; 7 (2): 22–5.

Поступила 22.05.15

#### REFERENCES

1. Kudin A.P. This “harmless” Epstein-Barr virus infection. Part 1. Characteristics of the pathogen. The reaction of the immune system to the virus. *Meditsinskie novosti*. 2006; 7: 14–22. (in Russian)
2. Malashenkova I.K., Didkovskiy N.A., Sarsaniya Zh.Sh. Zharova M.A., Litvinenko E.N., Shchepetkova I.N. et al. Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: problems of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2003; 9: 32–8. (in Russian)
3. Urazova O.I., Novitskiy V.V., Pomogaeva A.P. Naslednikova I.O. Gorbacheva A.V. Structural and metabolic status of peripheral blood mononuclear cells in infectious mononucleosis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2001; 131 (5): 571–3. (in Russian)
4. Urazova O.I., Novitskiy V.V., Litvinova L.S., Pomogaeva A.P. Chromosomal abnormalities, apoptosis and DNA repair activity in peripheral blood lymphocytes in infectious mononucleosis in children. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2002; 133 (3): 323–7. (in Russian)
5. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. *Infection and Systemic Inflammatory Response. [Infektsionnyy protsess i sistemnyy vospalitel'nyy onvet]*. Nal'chik: ООО “Poligrafservis i T”; 2010. (in Russian)
- Avdeeva M.G., Namitokov Kh.A., Polyanskiy A.V., Trisko A.A. Modern features of infectious mononucleosis in adults. *Infektsionnye bolezni*. 2009; 7 (2): 22–5. (in Russian)

Received 22.05.15

Сергеев В.И.<sup>1</sup>, Кузовникова Е.Ж.<sup>2</sup>, Трыасолобова М.А.<sup>2</sup>, Ладейщикова Ю.И.<sup>2</sup>

## ТЕНДЕНЦИИ В МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВСПЫШЕК В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <sup>2</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 614010, г. Пермь, ул. Куйбышева, д. 50

*Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости отдельными нозологическими формами острых кишечных инфекций (ОКИ) населения Пермского края и Российской Федерации за 2000–2014 гг. Обобщены результаты эпидемиологического расследования вспышек ОКИ, зарегистрированных в Пермском крае в 2009–2014 гг. Установлено, что в последние годы на территории Пермского края и РФ в целом на фоне существенного снижения или стабилизации заболеваемости отдельными бактериальными ОКИ отмечен рост заболеваемости населения вирусными ОКИ. По материалам Пермского края в последние годы наиболее часто регистрируются пищевые вспышки сальмонеллеза и норо- и ротавирусной инфекций с участием воды в качестве промежуточного фактора передачи возбудителя.*

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции; многолетняя динамика заболеваемости; вспышки.

**Для цитирования:** Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 17–21.

*Sergevnik V. I.<sup>1</sup>, Kuzovnikova E. Zh.<sup>2</sup>, Tryasolobova M. A.<sup>2</sup>, Ladeyshchikova Yu. I.<sup>2</sup>*

TRENDS IN THE LONG-TERM DYNAMICS OF MORBIDITY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF OUTBREAKS IN RECENT YEARS

<sup>1</sup>Perm State Medical Academy named after acad. E.A. Wagner, Kuybysheva Str., 39, Perm, Russian Federation, 614990

<sup>2</sup>Centre of Hygiene and Epidemiology in Perm Region, 66, Mira Str., Perm, Russian Federation, 614066

*There was performed the analysis of long-term dynamics of morbidity of certain nosological forms of acute intestinal infections (AII) of the population of the Perm region and the Russian Federation in 2000 -2014. There are summarized results of the epidemiological investigation of AII outbreaks recorded in the Perm region in 2009 - 2014. It was found that in recent years in the territory of the Perm region and the Russian Federation as a whole against the background of significant reduction or stabilization of the population incidence of certain bacterial AII there was noted the gain in the population incidence of viral AII. According to the materials of the Perm region in recent years, there were most frequently recorded food outbreaks of salmonellosis and food outbreaks of norovirus and rotavirus infections involving water as an intermediate factor of transmission.*

**Key words:** acute intestinal infections; long-term dynamics of prevalence; outbreaks

*For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 17–21. (In Russ.)*

В структуре инфекционных болезней человека одно из ведущих мест занимают острые кишечные инфекции (ОКИ), характеризующиеся фекально-оральным механизмом передачи, локализацией возбудителя в кишечнике человека и ведущим диарейным синдромом. Заболеваемость ОКИ в РФ остается значительной [1]. Ежегодно по форме статистического наблюдения № 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний» регистрируются около 500 вспышек ОКИ, что составляет до 70% числа всех зарегистрированных очагов. Неблагополучие по ОКИ в РФ является отражением мировых тенденций. Заболеваемости способствуют такие социальные факторы, как интенсивная межгосударственная миграция населения и обмен продуктами

питания и сырьем животного происхождения; интенсификация животноводства и птицеводства на промышленной основе; урбанизация; активизация рекреационных процессов; изменения в системе производства, хранения и реализации пищевых продуктов; ухудшение экологической обстановки, негативно влияющее на иммунный статус человека. Сказанное определяет необходимость постоянного слежения за тенденциями эпидемического процесса с учетом меняющихся социальных условий. При этом следует иметь в виду, что среди ОКИ есть антропонозы, зоонозы и сапронозы, что обуславливает эпидемиологическую самостоятельность отдельных нозологических форм ОКИ [2]. Отсюда очевидно, что эпидемиологию ОКИ, включая тенденции в многолетней динамике эпидемического процесса и характер вспышечной заболеваемости, следует изучать путем анализа заболеваемости отдельными нозологическими формами этой группы заболеваний.

Цель работы – изучить тенденции в многолетней динамике заболеваемости населения отдельными

**Для корреспонденции:** Сергеев Виктор Иванович, доктор мед. наук, проф. каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», e-mail: viktor-sergevnik@mail.ru



нозологическими формами ОКИ и эпидемиологические особенности вспышек в последние годы.

### Материалы и методы

Анализ многолетней динамики заболеваемости отдельными нозологическими формами ОКИ населения Пермского края и РФ в целом проведен за 2000–2014 гг. Использовали формы федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по Пермскому краю, информационные сборники статистических и аналитических материалов «Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации», Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации».

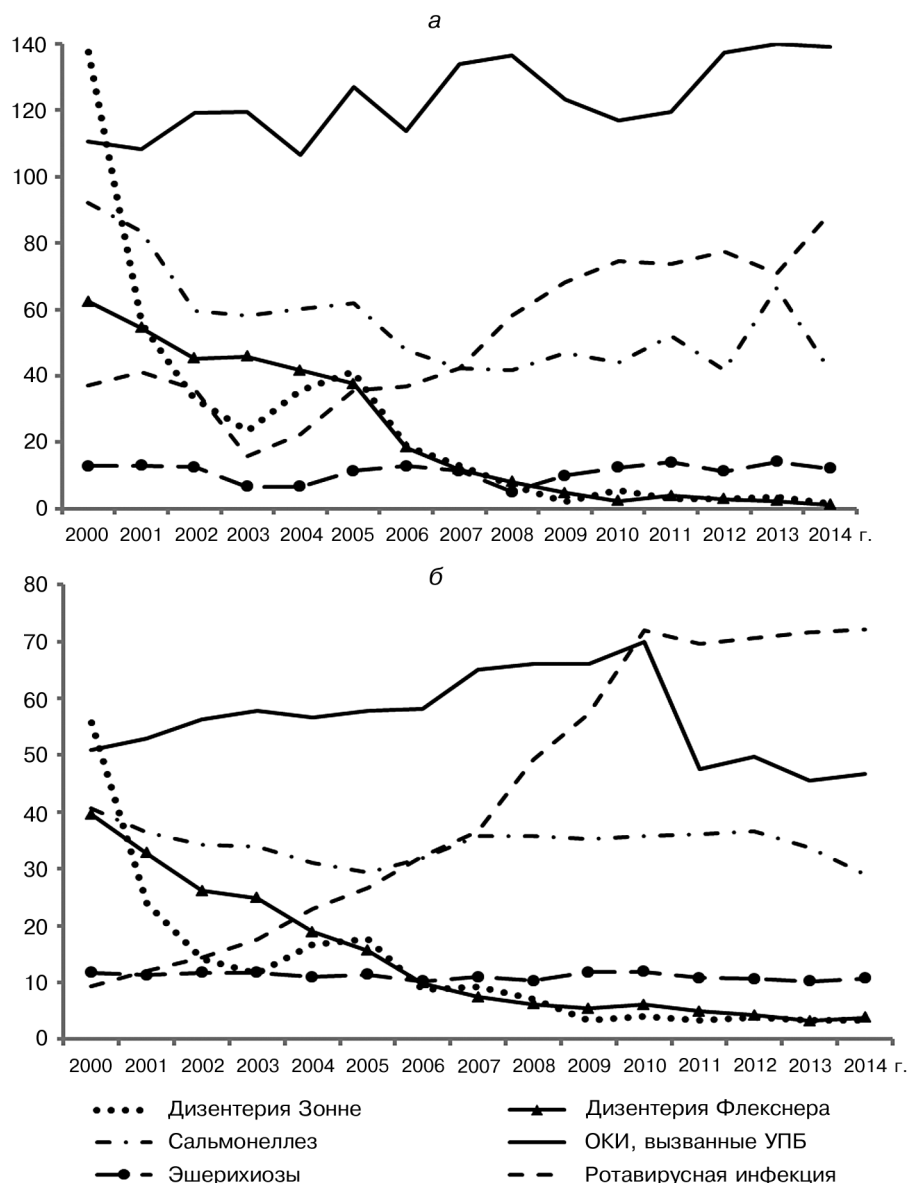
К ОКИ были отнесены дизентерия, сальмонеллез, эшерихиозы, кишечный иерсиниоз, кампилобактериоз, кишечные инфекции, вызванные условно-патогенными бактериями (УПБ), рота- и норовирусная инфекция. Обобщены результаты эпидемиологического расследования причин возникновения вспышек ОКИ с количеством пострадавших 10 и более, зарегистрированных в Пермском крае в течение последних 6 лет (2009–2014). Для оценки интенсивности вспышек разной этиологии среди различных групп населения проводили расчет показателя очаговости – среднее количество случаев соответствующей нозологической формы ОКИ на 1 вспышку.

### Результаты и обсуждение

Анализ многолетней динамики эпидемического процесса ОКИ среди населения Пермского края и РФ в 2000–2014 гг. выявил неодинаковые тенденции в заболеваемости бактериальными и вирусными инфекциями (см. рисунок). Так, заболеваемость дизентерией Зонне населения Пермского края и РФ снижалась со среднегодовым темпом 23,1 и 18%, дизентерией Флекснера – 20,1 и 17% соответственно. В 2000 г. показатели заболеваемости дизентерией Зонне в Пермском крае и РФ были 137,6 и 55,8 на 100 тыс., в 2014 г. снизились до 1,6 и 3,4 соответственно. В 2000 г. интенсивность эпидемического процесса дизентерии Флекснера в Пермском крае и РФ составля-

ла 62,4 и 39,6 в 2014 г. – 1,2 и 3,8 соответственно. Заболеваемость сальмонеллезом в Пермском крае (92,4–41,5 на 100 тыс.) снижалась со среднегодовым темпом 4,1% (с 92,4 в 2000 г. до 41,5 в 2014 г.), а среди населения РФ темп снижения (0,5%) был незначительный (с 40,6 до 29,1). Заболеваемость эшерихиозами и ОКИ, вызванными УПБ (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Citrobacter* spp. и др.), была относительно стабильной как в Пермском крае (5,1–14,0 и 108,2–140,0 на 100 тыс.), так и в РФ (10,2–11,7 и 45,6–70,0). Заболеваемость кишечным иерсиниозом и кампилобактериозом в Пермском крае (0,2–3,2 и 0–0,3 100) и РФ (1,3–2,8 и 0,2–1,2 на 100 тыс.) была минимальной.

В отличие от заболеваемости ОКИ бактериальной этиологии, заболеваемость вирусными ОКИ нарастала. Так, заболеваемость ротавирусной инфек-



Многолетняя динамика заболеваемости ведущими ОКИ населения Пермского края (а) и РФ (б) в показателях на 100 тыс.

Таблица 1

## Распределение вспышек ОКИ по месту возникновения

Место возникновения	Количество вспышек		Количество пострадавших		Показатель очаговости, ед.
	абс.	%	абс.	%	
Среди населения отдельных территорий	6	30,0	302	34,1	50,3
Дошкольные организации	4	20,0	58	6,5	14,5
Общеобразовательные учреждения	3	15,0	193	21,8	64,3
Летние оздоровительные учреждения	3	15,0	144	16,3	48,0
Медицинские организации	2	10,0	167	18,8	83,5
Промышленные предприятия	1	5,0	10	1,1	10,0
Центр соцреабилитации	1	5,0	10	1,1	10,0
Итого...	20	100	884	100	44,2

цией населения Пермского края и РФ увеличивалась со среднегодовым темпом 8,1 и 12,2%. Если в 2000 г. показатели заболеваемости этой инфекцией в Пермском крае и РФ были 37,0 и 9,3 на 100 тыс., то в 2014 г. они выросли до 88,9 и 72,8 соответственно. Рост заболеваемости населения ротавирусной инфекцией в последние годы может быть связан, с одной стороны, с расширением применения серологических и молекулярно-диагностических методов диагностики этой патологии, а с другой – с активизацией водного пути передачи возбудителя [2]. С 2009 г. в РФ и с 2011 г. в Пермском крае стали выявляться случаи норовирусной инфекции в связи с внедрением в практику диагностикума «АмплиСенс ОКИ-скрин» для ПЦР [3].

Оценка вспышечной заболеваемости ОКИ показала, что среди населения Пермского края за 2009–2014 гг. было зарегистрировано 20 вспышек ОКИ, во время которых заболели 884 человека. Доля вспышечной заболеваемости в ОКИ в целом составила 1,2%. Вспышки регистрировались среди населения отдельных территорий локально, а также в организованных коллективах (дошкольные организации, общеобразовательные учреждения, летние оздоровительные учреждения, медицинские организации, промышленные предприятия) (табл. 1). Интенсив-

ность вспышек была наиболее высокой в медицинских организациях, где показатель очаговости составил 83,5 против 10,0–64,3 в других коллективах.

Вспышки ОКИ были вызваны *S. enteritidis*, *S. flexneri*, ротавирусами, УПБ (табл. 2). С 2011 г. стали регистрироваться вспышки норовирусной инфекции. Кроме того, в 2012 г. зарегистрирована микствспышка, когда этиологическим агентом были одновременно норовирусы, ротавирусы, УПБ и *S. flexneri*. Вспышки сальмонеллеза и норовирусной инфекции были наиболее частыми и интенсивными. Показатель очаговости этих вспышек составил 61,7 и 62,0 против 10,0–41,0 при вспышках другой этиологии.

Из общего количества вспышек 70% оказались пищевыми, 15% водными и 15% бытовыми. Доля случаев заболеваний с пищевым путем передачи возбудителя от общего числа пострадавших во время вспышек составила 82,6%, с водным – 14,7%, с бытовым – 2,7%. Показатель очаговости пищевых вспышек составил 59,7, водных – 39, бытовых – 10,5. Вспышки сальмонеллеза были исключительно пищевыми, вспышки других нозоформ ОКИ были связаны, кроме того, с водным и бытовым путями передачи возбудителя.

Большинство вспышек пищевого характера

Таблица 2

## Распределение вспышек ОКИ по этиологии

Этиология	Количество вспышек		Количество пострадавших		Показатель очаговости, ед.
	абс.	%	абс.	%	
<i>S. enteritidis</i>	7	35,0	432	48,8	61,7
<i>S. flexneri</i>	2	10,0	33	3,7	16,5
<i>S. sonnei</i>	1	5,0	24	2,7	24,0
<i>Rotavirus</i>	2	10,0	35	3,9	17,5
<i>Norovirus</i>	4	20,0	248	28	62,0
Вирусы, шигеллы, УПБ	1	5,0	41	4,6	41,0
УПБ	2	10,0	61	6,9	30,5
Этиологии не установлена	1	5,0	10	1,1	10,0
Всего...	20	100	884	100	44,2

Распределение вспышек ОКИ по этиологии и путям передачи возбудителя

Этиология	Количество вспышек						Всего	
	пищевая		водная		бытовая			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. enteritidis</i>	7	100	0	0	0	0	7	100
<i>S. flexneri</i>	1	50,0	0	0	1	50,0	2	100
<i>S. sonnei</i>	0	0	0	0	1	100	1	100
<i>Rotavirus</i>	1	50,0	0	0	1	50,0	2	100
<i>Norovirus</i>	3	75,0	1	25,0	0	0	4	100
Вирусы, УПБ, <i>S. flexneri</i>	0	0	1	100	0	0	1	100
УПБ	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100
Этиология не установлена	1	100	0	0	0	0	1	100
Итого	14	70	3	15	3	15	20	100

были связаны с нарушением технологии приготовления блюд и сроками их реализации. Так, например, в 2013 г. на 12 территориях Пермского края было зарегистрировано 159 случаев сальмонеллеза, обусловленного *S. enteritidis*. Расследование показало, что конечным фактором передачи возбудителя явился торт “Старая Прага”, изготовленный частным предприятием с использованием крема на основе недостаточно термически обработанного сиропа “Шарлотт”, в состав которого входили желтки куриных яиц. В 2013 г. в Перми среди учащихся и сотрудников общеобразовательного учреждения возникла вспышка сальмонеллеза, вызванного *S. enteritidis*, с количеством пострадавших 158 человек. Фактором передачи возбудителя оказался борщ, в состав которого входила недостаточно термически обработанная курица. Вспышке способствовало нарушение срока реализации блюда.

В некоторых случаях пищевой путь передачи возбудителей ОКИ во время вспышек был связан с аварийной ситуацией на системе водоснабжения. Так, в 2009 г. среди детей и взрослых летнего оздоровительного учреждения возникла вспышка ротавирусной инфекции с количеством пострадавших 24 человека. Конечными факторами передачи явились блюда и напитки, приготовленные на пищеблоке (компот, кофейный напиток, суп, ряженка, чай). В 5 из 11 готовых блюд обнаружен ротаантген. Промежуточным фактором передачи возбудителя инфекции явилась вода местного водопровода, чему способствовала предшествующая авария в системах канализации и водопровода.

В течение 02–04.01.12 г. среди отдыхающих курорта “К” Пермского края было зарегистрировано 72 случая ОКИ. По результатам ПЦР-исследования с помощью тест-системы АмплиСенс ОКИ скрин-FI РНК норовируса была выявлена у 87% заболевших и у 30,2% обследованных сотрудников. Результаты расследования показали, что вспышка норовирусной инфекции была связана с употреблением пи-

щевых продуктов и блюд в столовой объединения [4]. Конечными факторами передачи норовируса явились пищевые продукты и блюда (супы, вторые блюда, напитки), выданные отдыхающим 02.01.12. Пусковой механизм столь массивной и одномоментной микробной контаминации пищевых продуктов, к сожалению, остался неустановленным. Однако не исключено, что вирусная контаминация пищевых продуктов и блюд могла быть связана с аварийной ситуацией в водопроводных и канализационных сетях, которую в ходе расследования просто не удалось выявить.

Основной причиной водных вспышек ОКИ явилась аварийная ситуация в системе водоснабжения. Так, среди населения одного из сел Пермского края в 2011 г. была зарегистрирована полиэтиологическая вспышка ОКИ с количеством пострадавших 41 человек, связанная с тем, что в течение 5 дней наблюдалась аварийная ситуация на водопроводе. В 2013 г. в летнем оздоровительном учреждении возникла водная вспышка, вызванная УПБ, пострадал 51 человек. Расследование показало, что вспышка была связана с употреблением воды из питьевых фонтанчиков. При расследовании обнаружено повреждение в летнем водопроводе лагеря.

Примером бытовой вспышки ОКИ является регистрация в 2012 г. 10 случаев дизентерии Флекснера среди лиц, проживающих в центре социальной адаптации (лица без определенного места жительства и занятий). Распространению инфекции способствовало неудовлетворительное санитарно-гигиеническое состояние помещений учреждения, отсутствие изолятора и позднее обращение за медицинской помощью.

Резюмируя изложенное, можно констатировать, что в последние годы на территории Пермского края и РФ в целом на фоне существенного снижения или стабилизации заболеваемости отдельными бактериальными ОКИ отмечен рост заболеваемости населения вирусными ОКИ. По материалам Пермского



края, в последние годы наиболее часто регистрируются пищевые вспышки сальмонеллеза и норо- и ротавирусной инфекции с участием воды в качестве промежуточного фактора передачи возбудителя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад*. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2014: 88–119.
2. Сергеев В.И. *Эпидемиология острых кишечных инфекций*. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава; 2008.
3. *Порядок применения молекулярно-генетических методов при обследовании очагов острых кишечных инфекций с групповой заболеваемостью: Методические указания МУК 4.2.2746-10*. М.; 2010.
4. Тряслобова М.А., Кузовникова Е.Ж., Сармометов Е.В., Ладейщикова Ю.И. Пищевая вспышка норовирусной инфекции среди отдыхающих курорта. *Здоровье семьи – 21 век*. 2013; 1: 227–34. *Электронное периодическое издание ISSN 2077-2548*.

Поступила 26.05.15

#### REFERENCES

1. *Sanitary and Epidemiological Safety Status of the Population of the Russian Federation in 2013. State Report. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossi-*

*yskoy Federatsii v 2013 godu]*. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2014: 88–119. (in Russian)

2. Sergeev V.I. *Epidemiology of Acute Intestinal Infections. [Epidemiologiya ostrykh kishechnykh infektsiy]*. Perm': GOU VPO PGMA im. akad. E.A. Vagnera Roszdrava; 2008. (in Russian)
3. *The Usage Procedure of Molecular Genetic Method During Investigation of Epidemic Focuses of Acute Intestinal Infections with Group Morbidity: Practical Policies MUK 4.2.2746-10. [Poryadok primeneniya molekulyarno-geneticheskikh metodov pri obsledovanii ochagov ostrykh kishechnykh infektsiy s gruppovoy zaboлеваemost' yu]*. Moscow; 2010. (in Russian)
4. Tryasolobova M.A., Kuzovnikova E.Zh., Sarmometov E.V., Ladeyshchikova Yu.I. Ood norovirus outbreak among vacationers of the resort. *Zdorov'e sem'i – 21 vek*. 2013; 1: 227–34. *Elektronnoe periodicheskoe izdanie ISSN 2077-2548*. (in Russian)

Received 26.05.15

#### Сведения об авторах:

**Кузовникова Елена Жернольдовна**, зав. отделением антропонозных инфекций, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», e-mail: antropoz@yandex.ru; **Тряслобова Марина Аркадьевна**, врач-эпидемиолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», e-mail: antropoz@yandex.ru; **Ладейщикова Юлия Ивановна**, канд. мед. наук, врач-эпидемиолог ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», e-mail: antropoz@yandex.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.61-002.151-022:578.833.29]-036.2(470,44)

*Рябова А.В., Тарасов М.А., Захаров К.С., Попов Н.В.*

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОЧАГОВ ГЛПС САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт "Микроб", 410005, г. Саратов

*Целью исследований являлась оценка степени потенциальной эпидемической опасности территорий природно-антропоургических очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) городов Саратов и Аткарск Саратовской области. Был проведен сравнительный ретроспективный анализ данных эпизоотологического мониторинга очаговых территорий за период с 1999 по 2014 г. Для определения пространственной структуры очагов ГЛПС применялись методы дистанционного зондирования Земли. В результате были выявлены пространственно-временные особенности эпизоотической активности очагов ГЛПС в окрестностях городов, установлены некоторые черты их ландшафтной и биоценотической структуры.*

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; заболеваемость; природно-антропоургические очаги; ландшафт; спутниковые снимки.

**Для цитирования:** Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 22–25.

*Ryabova A. V., Tarasov M. A., Zakharov K. S., Popov N. V.*

COMPARATIVE ANALYSIS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME (HFRS) FOCI IN THE SARATOV REGION.

*Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Universitetskaya Str., 46, Saratov, Russian Federation, 410005*

*The aim of the research was the assessment of the level of a potential epidemic danger of the anthropourgic foci of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the cities of Saratov and Atkarsk of the Saratov region. There was performed a comparative retrospective analysis of data of epizootological monitoring of focal territories for the period from 1999 to 2014. For the detection of the spatial structure of HFRS foci there were used methods of remote sensing of the Earth. As a result, there have been revealed spatio-temporal features of an activity of HFRS foci in suburbs, some hallmarks of landscape and biocenotic structure were established.*

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome; morbidity; anthropourgic foci; landscape; satellite images.

**For citation:** *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 22–25. (In Russ.)*

Территория Саратовской области является эндемичной по геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС). К настоящему времени природные очаги ГЛПС выявлены в 30 из 38 районов области, а также в зеленой зоне Саратова [1, 2]. В период с 1964 по 2014 г. в Саратовской области зарегистрированы 7703 случая заболевания ГЛПС среди населения, из них 31 больной умер. В период 2000–2011 г. на территории области сохранялась низкая эпизоотическая и эпидемическая активность природных очагов хантавирусной инфекции [3]. Однако в течение последних трех лет (2012–2014) ситуация резко изменилась: отмечается активизация природных очагов ГЛПС, повлекшая за собой рост заболеваемости жителей области. Наиболее высокую активность очаги проявляют в Саратовском, Аткарском, Татищевском, Петровском, Лысогорском, Калининском районах и зеленой зоне Саратова. Весьма показательно, что в последние годы участились случаи заражения вирусом именно в пределах зеленой зоны Саратова. Так, в 2014 г. число заболевших превысило среднемноголетние значения более чем в 35 раз, составив 93,6 на 100 тыс. населения. И хотя резкое

увеличение заболеваемости в 2014 г. отмечалось на всех эндемичных по ГЛПС территориях области, большая часть случаев инфицирования связана с пребыванием в зеленой зоне Саратова – 69,9% (787 из 1125). Другая крупная вспышка заболеваемости хантавирусной инфекцией произошла в феврале 2012 г. в районе г. Аткарска. Было зарегистрировано 17 больных, из них 11 среди населения, проживающего в пойме реки Аткара. С декабря 2012 г. по февраль 2013 г. заболели 15 человек. В Аткарске зарегистрировано 11 случаев заболевания ГЛПС, в четырех селах Аткарского муниципального района – по 1 случаю [4].

Очаги ГЛПС на территории этих двух городов и их окрестностей различаются по своей ландшафтно-биоценотической структуре и очевидно, что проведение сравнительного анализа разнообразных параметров и структурных элементов очаговых территорий поможет в понимании процессов, поддерживающих циркуляцию хантавирусной инфекции в природно-антропоургических очагах ГЛПС [5].

### Материалы и методы

Был проведен сравнительный ретроспективный анализ данных эпизоотологического мониторинга территорий очагов ГЛПС в окрестностях Саратова и Аткарска за период с 1999 по 2014 г. За время исследований в районе Саратова было отработано 14 606 л/н и добыто 2669 мелких млекопитающих, в

**Для корреспонденции:** *Рябова Алина Валерьевна*, канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаб. эпизоотологического мониторинга ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, e-mail: urbanomad@yandex.ru

районе Аткарска – 13 004 л/н и добыто 2577 мелких млекопитающих. На основании данных многолетних лабораторных исследований грызунов на инфицированность вирусом ГЛПС было установлено доминирование в обследованных очагах хантавируса Пуумала, также был составлен кадастр видов – основных резервуаров хантавирусной инфекции в Саратовской области. К ним относятся: рыжая полевка (*Myodes glareolus*), желтогорлая мышь (*Apodemus flavicollis*), малая лесная мышь (*A. uralensis*), полевая мышь (*A. agrarius*), а также домовая мышь (*Mus musculus*) в природно-антропоургических очагах. При сравнительном анализе очаговых территорий использовались данные только по этим видам, как имеющим наибольшее эпидемиологическое значение в циркуляции вируса ГЛПС. В качестве эпизоотологических критериев оценки активности очага действовали следующие показатели: общий средний процент попадания четырех видов грызунов в орудия лова; средний процент попадания каждого вида в отдельности; индекс доминирования вида; общий процент инфицированности четырех видов грызунов; видовой процент инфицированности от общего числа исследованных экземпляров грызунов; внутривидовая инфицированность; видовой процент инфицированных от общего числа инфицированных видов. Массив данных был ранжирован в зависимости от локализации очага – Саратов и Аткарска; типа очага – природный и природно-антропоургический; времени проведения исследований – I и II полугодие. Деление по временному промежутку обусловлено эпизоотологическими и эпидемиологическими особенностями проявления ГЛПС. Статистическая обработка данных проводилась при помощи языка программирования R с использованием метода многомерного масштабирования, представляющего собой геометрическую визуализацию евклидовых расстояний между исследуемыми группами данных. Многомерное масштабирование позволяет оценивать прямое сходство между показателями, не требуя наличия линейной зависимости между переменными. В результате чего применение методов многомерного масштабирования часто упрощает интерпретацию решений. Для определения пространственной структуры природно-антропоургических очагов ГЛПС были применены методы дистанционного зондирования Земли, основанные на имеющихся методических разработках [6–8]. Спутниковые снимки очаговых территорий получены с помощью геоинформационной кроссплатформенной системы GoogleEarth с разрешением 12 м/пикс. Работа с тематическими картами проводилась при помощи геоинформационной системы SAS. Планета версии 140505. Для дешифрирования спутникового снимка применялся метод тематической обработки, т. е. классификация объектов на снимке по каким-либо выбранным критериям. Точность ранжирования проверялась путем сравнения с соответствующими тематическими

картами. Для улучшения зрительного восприятия и упрощения дальнейшего анализа данных, использовались обычные графические редакторы, поддерживающие работу с растровой моделью данных, такие как AdobePhotoshop и CorelPhoto-paint.

## Результаты и обсуждение

Несмотря на различия в природно-климатических условиях и в ландшафтно-биоценотической структуре, динамика основных показателей эпизоотической активности природных и природно-антропоургических очагов ГЛПС Саратова и Аткарска в I полугодии имеет много общего (рис. 1).

Во многом это обусловлено концентрацией грызунов в ранневесенний период в стациях переживания, для территории которых характерны высокая численность и инфицированность зверьков. Вследствие этого обострения эпизоотической обстановки в I полугодии на территории природных и природно-антропоургических очагов носят, как правило, локальный характер, что и определяет относительно низкий сезонный уровень потенциальной эпидемической опасности очаговых территорий.

Во II полугодии, напротив, в динамике показателей эпизоотической активности очагов ГЛПС выявлен ряд различий, связанных в первую очередь с особенностями их биотопической приуроченности – плакорными лесными массивами в Саратове и пойменными лесными массивами в Аткарске. В связи с более оптимальными условиями для функционирования очагов хантавируса в пойменных лесах в осенний период в Аткарске многие показатели их эпизоотической активности характеризуются более высокими значениями. Тем не менее для более полного представления об особенностях функциониро-

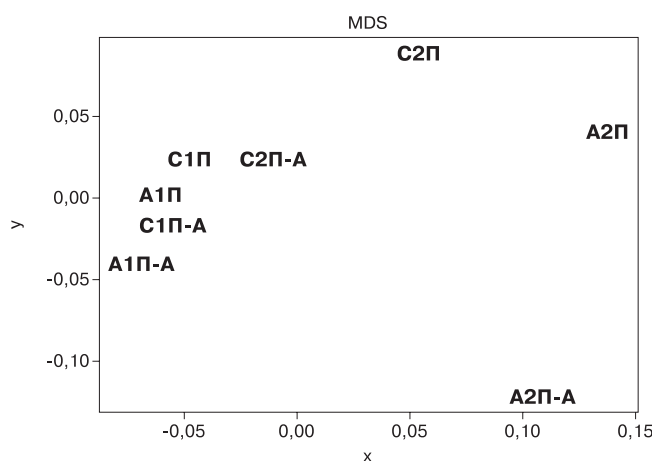


Рис. 1. Многомерное масштабирование результатов анализа. А1П – Аткарска, 1-е полугодие, природный очаг; А1П – А – Аткарска, 1-е полугодие, природно-антропоургический очаг; А2П – Аткарска, 2-е полугодие, природный очаг; А2П – А – Аткарска, 2-е полугодие, природно-антропоургический очаг; С1П – Саратов, 1-е полугодие, природный очаг; С1П – А – Саратов, 1-е полугодие, природный очаг; С2П – Саратов, 2-е полугодие, природно-антропоургический очаг.



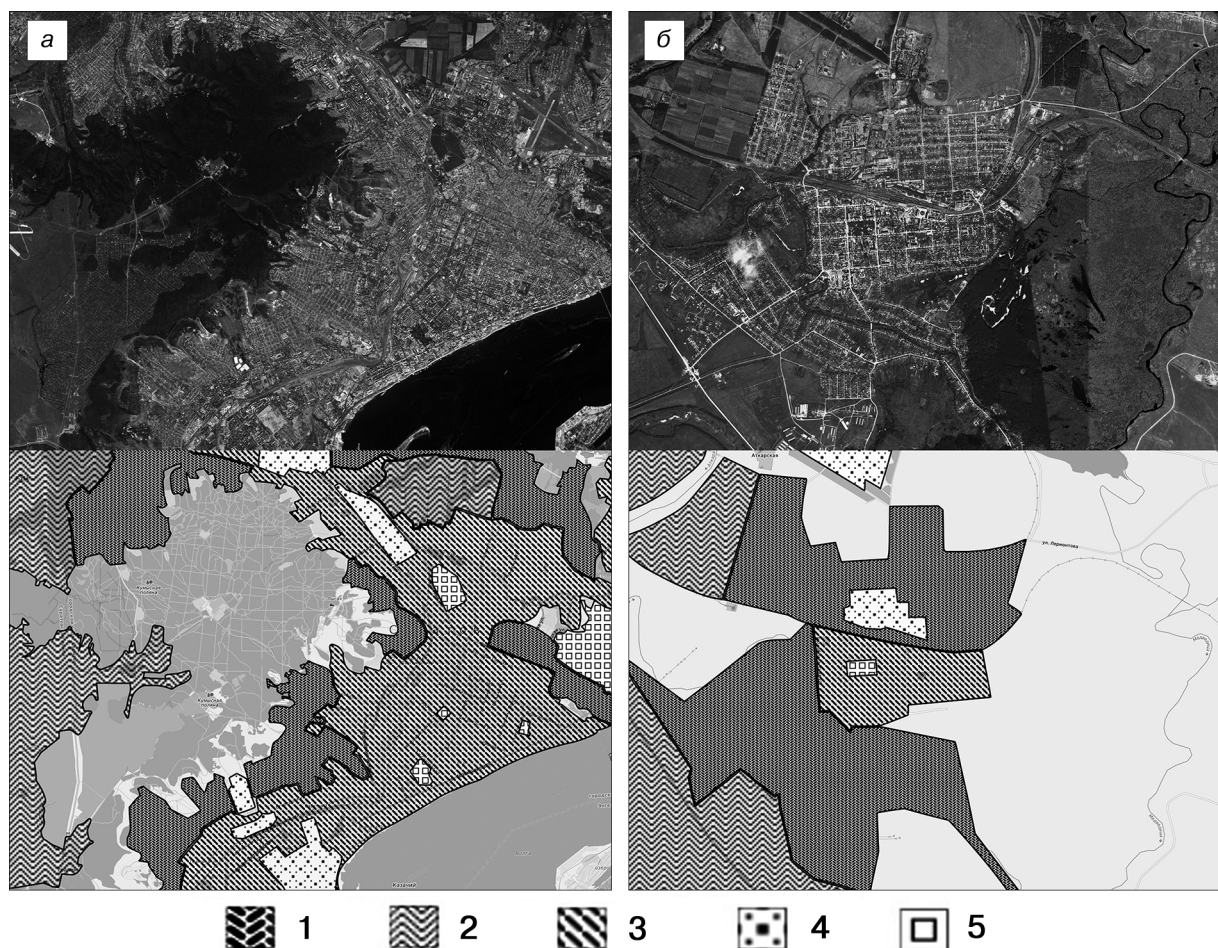


Рис. 2. Ландшафтная структура природно-антропоургических очагов ГЛПС Саратова и Аткарска.

*а* – г. Саратов (масштаб 1:80 000); *б* – г. Аткарска (масштаб 1:40 000).

1 – жилой частный тип; 2 – сельскохозяйственный и садово-огородный типы; 3 – жилой городской тип; 4 – промышленный тип; 5 – лесопарковый тип.

вания очагов ГЛПС и их потенциальной эпидемической опасности нельзя ограничиваться исключительно эпизоотологическими показателями. На рис. 2, *а*, *б* представлены спутниковые снимки очагов ГЛПС в районе Саратова и Аткарска и результаты дешифрирования спутниковых снимков с целью определения ландшафтной структуры очаговых территорий.

На первый взгляд территория зеленой зоны Саратова представляет собой типичный условно-естественный лесной ландшафт, однако при более детальном изучении становится очевидна его неоднородность и высокая степень антропогенной трансформации.

Так, в пределах зеленой зоны располагается множество объектов спортивно-оздоровительного и рекреационного назначения, детских лагерей и санаториев. Помимо этого, зеленая зона активно используется жителями города для отдыха на природе и проведения различных массовых мероприятий. Жилые районы города как частного, так и городского типа опоясывают ее, зачастую создавая довольно резкий переход от ландшафта условно-естественного к ландшафту с высокой степенью ан-

тропогенной трансформации. Тем самым природный очаг ГЛПС оказался замкнут в кольцо различных антропогенно трансформированных территорий. При резком повышении численности мелких млекопитающих либо наступлении неблагоприятных погодноклиматических условий происходит массовая миграция грызунов в антропогенные ландшафты, что может привести к обострению эпидемической обстановки. Тем не менее природно-климатические условия здесь не способствуют высокой численности основных носителей хантавирусной инфекции. Зеленая зона города располагается на возвышенности, лесной массив редок, а в травянистом слое преобладают ксероморфные виды растительности, характерные в большей степени для степной зоны. При этом территория зеленой зоны подвержена влиянию летних засух, а отсутствие постоянного источника влаги в виде рек и озер существенно ограничивает количество биотопов с благоприятными условиями для обитания мелких млекопитающих.

Очаговые территории Аткарска в гораздо меньшей степени урбанизированы, поэтому на эпизоотический процесс действует меньшее количество лимитирую-



щих факторов антропогенной природы. Среди антропогенно трансформированных ландшафтов преобладают зоны частного сектора, сельскохозяйственного и садово-огородного типов. Большая часть городской территории располагается в понижении рельефа с обилием растительности и густым древостоем, где летняя засуха оказывает меньшее влияние, а численность мелких млекопитающих традиционно высока. Преобладание пойменных лесных массивов и наличие хороших кормовых и защитных условий в урбанизированных ландшафтах приводят к выраженной концентрации грызунов на стыках антропогенных и естественных природных ландшафтов (в экотонах), что и определяет наличие здесь устойчивых эпидемически активных очагов ГЛПС. К тому же исторически сложившийся аграрный уклад жизни населения Аткарска и его тесная связь с окружающими лесными массивами способствуют увеличению эпидемиологических рисков для горожан. Высокая влажность в этих стациях, тем не менее, несколько уменьшает риск респираторного заражения вирусом ГЛПС.

### Заключение

Наиболее значимыми эпизоотологическими и популяционно-экологическими критериями, определяющими различия природных и природно-антропоургических очагов ГЛПС являются: видовое разнообразие и биотопическое распределение носителей хантавирусов, их индексы доминирования, показатели численности и инфицированности.

Территория Аткарска располагает более благоприятными природно-климатическими и ландшафтно-биоценологическими условиями для функционирования очагов ГЛПС, чем территория Саратова. Показатели эпизоотической активности очагов здесь также выше, а ежегодная заболеваемость ГЛПС в целом превышает заболеваемость в других административных районах области и достаточно надежно прогнозируема. Очаг ГЛПС в зеленой зоне Саратова, напротив, при более низких значениях эпизоотической активности представляет большую эпидемическую опасность ввиду широкого спектра факторов риска антропогенного характера, способствующих возникновению группового инфицирования населения хантавирусами, вследствие чего вспышки заболеваемости ГЛПС слабо прогнозируемы и сложно контролируемы. Для предотвращения ситуации, аналогичной сложившейся в 2014 г., в первую очередь необходим постоянный мониторинг очаговых территорий и контроль над проведением неспецифической профилактики в зонах массового скопления людей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Коротков В.Б., Наумов А.В., Самойлова Л.В. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Саратовской области (эпидемиологические аспекты)*. Саратов; 1996.
2. Кресова У.А. *Современные эпидемиологические и эпизоотологические особенности актуальных для Саратовской области природно-очаговых болезней: Дисс. ... канд. мед. наук*. Саратов; 2014.

3. Тарасов М.А., Поршаков А.М., Рябова А.В., Толоконникова С.И., Григорьева Г.В., Попов Н.В. и др. Эффективные методы дератизации в очагах геморрагической лихорадки с почечным синдромом и других природно-очаговых инфекционных болезней (аналитический обзор). *Дезинфекционное дело*. 2012. 4: 52–7.
4. Рябова А.В., Чекашов В.Н., Матросов А.Н., Яковлев С.А., Шилов М.М., Попов Н.В. Очаги геморрагической лихорадки с почечным синдромом города Аткарска Саратовской области. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014; 2: 27–9.
5. Мочалкин П.А., Мочалкин А.П., Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А., Попов Н.В. Оценка потенциальной эпидемической опасности сопряженных очагов ГЛПС в г. Уфе. *Пест-менеджмент*. 2014; 1: 11–5.
6. Свейн Ф.Х., Дейвис Ш.М. *Дистанционное зондирование: количественный подход*: Пер. с англ. М.: Недра; 1983.
7. Дмитриев А.Н., Шитов А.В. *Введение в геоинформационное картографирование: Учебное пособие по курсу «Геоинформационные системы»*. Горно-Алтайск: Универ-Принт; 2002.
8. Рис У.Г. *Основы дистанционного зондирования*: Пер. с англ. Кауфмана М.Б., Кузьмичевой А.А. 2-е изд. М.: Техносфера; 2006.

Поступила 11.03.15

### REFERENCES

1. Korotkov V.B., Naumov A.V., Samoylova L.V. *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Saratov Region (Epidemiological Aspects)*. [*Gemorragicheskaya lixoraadka s pochechnym sindromom v Saratovskoy oblasti (epidemiologicheskie aspekty)*]. Saratov; 1996. (in Russian)
2. Kresova U.A. *Modern Epidemiological and Epizootological Features of Natural Focal Diseases Relevant for Saratov Region: Diss.* Saratov; 2014. (in Russian)
3. Tarasov M.A., Porshakov A.M., Ryabova A.V., Tolokonnikova S.I., Grigor'eva G.V., Popov N.V. et al. Effective methods of rodent control in foci of hemorrhagic fever with renal syndrome and other natural focal infectious diseases (analytical review). *Dezinfektsionnoe delo*. 2012; 4: 52–7. (in Russian)
4. Ryabova A.V., Chekashov V.N., Matrosova A.N., Yakovlev S.A., Shilov M.M., Popov N.V. Foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in Atkarsk town of Saratov region. *Zdorov'e nasele-niya i sreda obitaniya*. 2014; 2: 27–9. (in Russian)
5. Mochalkin P.A., Mochalkin A.P., Stepanov E.G., Farvazova L.A., Popov N.V. Assessment of potential epidemic threat in reference to associated HFRS foci, Ufa city. *Pest-menedzhment*. 2014. 1: 11–5. (in Russian)
6. Sweyn F.Kh., Deyvis Sh.M. *Remote Sensing: the Quantitative Approach*. [*Distsantsionnoe zondirovanie: kolichestvennyy podkhod*]: Transl. from English. Moscow: Nedra; 1983. (in Russian)
7. Dmitriev A.N., Shitov A.V. *Introduction to GIS Mapping: Proc. Manual for the Course "Geographic Information System"*. [*Vvedenie v geoinformatsionnoe kartirovanie: Uchebnoe posobie po kursu "Geoinformatsionnye sistemy"*]. Gorno-Altaysk: Univer-Print; 2002. (in Russian)
8. Ris U.G. *Fundamentals of remote sensing*. [*Osnovy distantsionnogo zondirovaniya*]: Transl. from English Kaufman M.B., Kuz'micheva A.A. 2-nd ed. Moscow: Tekhnosfera; 2006. (in Russian)

Received 11.03.15

### Сведения об авторах:

**Тарасов Михаил Алексеевич**, доктор биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпизоотологического мониторинга ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, e-mail: rusrapi@microbe.ru; **Захаров Кирилл Сергеевич**, мл. науч. сотр. лаб. эпизоотологического мониторинга ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, e-mail: zaharov\_ks@mail.ru; **Попов Николай Владимирович**, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. эпизоотологического мониторинга ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, e-mail: popovnv47@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 578.833.26:578.53].083:577.21.08(571.14)

Бахвалова В.Н.<sup>1</sup>, Чичерина Г.С.<sup>1</sup>, Панов В.В.<sup>1</sup>, Глунов В.В.<sup>1</sup>, Морозова О.В.<sup>2</sup>

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТИПОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА СРЕДИ СПОНТАННО ИНФИЦИРОВАННЫХ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ И МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт систематики и экологии животных» Сибирского отделения РАН, 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 11; <sup>2</sup>ФГБУ «Федерального центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; <sup>3</sup>ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Сравнительный анализ вирусносительства и распределения генетических типов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) среди беспозвоночных (2 вида иксодовых клещей *Ixodes persulcatus* Schulze и *Ixodes pavlovskiyi* Pomerantsev 1946) и позвоночных резервуарных хозяев (4 вида мелких грызунов: красная полевка *Myodes rutilus* Pallas, красно-серая полевка *Myodes rufocanus* Sundevall, полевая мышь *Apodemus agrarius* Pallas, лесная мышовка *Sicista betulina* Pallas и 1 вид насекомоядных – обыкновенная бурозубка *Sorex araneus* L (1758)), доминирующих на территории Новосибирской области в 2009–2014 гг., вирусологическими и молекулярно-биологическими методами показал, что частоты детекции РНК и/или белка Е у млекопитающих (70,9±3,0%) существенно превышали уровни вирусифорности клещей (3,4±0,4). При циркуляции в природных популяциях 3 основных типов ВКЭ – дальневосточного (ДВ), сибирского (Сиб) и европейского (Евр) в моно- или политиповой формах у клещей преобладал Сиб ( $p < 0,01$ ), у мелких млекопитающих – ДВ-тип ( $p < 0,001$ ). При этом количества геном-эквивалентов ДВ-типа в среднем составляли  $3,2 \cdot 10^4$  копий в клеще; Сиб и Евр – приблизительно в 10 и 100 раз меньше соответственно. В крови диких грызунов количества РНК ДВ-типа ВКЭ варьировали в диапазоне до  $2,4 \cdot 10^5$  в 1 мл, Сиб типа – до  $2,4 \cdot 10^2$ . С учетом потребляемого личинками и нимфами объема крови млекопитающих возможно попадание в клеща нескольких сотен и тысяч соответственно вирусных геномов ДВ-типа и только единичных РНК Сиб типа ВКЭ. Пассирование изолятов ВКЭ от диких резервуарных хозяев в лабораторных мышах приводило к трансформациям исходного генетического состава. При минимальных генетических перестройках патогенных изолятов ВКЭ в инфицированных мышьях-сосунках трансформация апатогенных изолятов была значительной. Политиповой состав природных популяций ВКЭ следует учитывать при разработках диагностических и профилактических препаратов.

Ключевые слова: флавивирус; молекулярное типирование; обратная транскрипция с последующей ПЦР в реальном времени с генотип-специфичными зондами; филогенетический анализ; адаптация к резервуарным хозяевам.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 26–34.

Bakhvalova V. N.<sup>1</sup>, Chicherina G. S.<sup>1</sup>, Panov V. V.<sup>1</sup>, Glupov V. V.<sup>1</sup>, Morozova O. V.<sup>2</sup>

DISTRIBUTION OF THE TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS AMONG NATURALLY INFECTED IXODID TICKS AND SMALL MAMMALS IN THE NOVOSIBIRSK REGION

<sup>1</sup>Institute of Systematics and Ecology of Animals of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 11, Frunze str., Novosibirsk, Russian Federation, 630091

<sup>2</sup>Research Center of Epidemiology and Microbiology Center named after Academician N.F. Gamaleya, 16, Gamaleya Str. Moscow, Russian Federation, 123098

<sup>3</sup>Scientific-Research Institute of Physical Chemical Medicine, 1a, Malaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia Federation, 119828,

A comparative analysis of the virus infection carrier state and distribution of genetic types of the virus of tick-borne encephalitis (TBE) among invertebrates (2 species of ticks, *Ixodes persulcatus* Schulze and *Ixodes pavlovskiyi* Pomerantsev 1946) and vertebrate reservoir hosts (4 species of small rodents: the red vole *Myodes rutilus* Pallas, gray-sided vole *Myodes rufocanus* Sundevall, field mouse *Apodemus agrarius* Pallas, birch mice *Sicista betulina* Pallas and 1 species of insectivores - common shrew *Sorex araneus* L (1758)), dominating on the territory of the Novosibirsk region in 2009–14 years, was performed with the use of virological and molecular biological methods. Frequency detection of RNA and / or E protein in mammals (70,9 ± 3,0%) were shown to considerably exceed levels of virus infection carrier state rate of ticks (3,4 ± 0,4). In the circulation of three major types of TBE - Far East (FE), Siberian (NIB) and European (Eur) in natural populations in mono - or polytype forms in mites Sib type prevailed ( $p < 0,01$ ), in small mammals - ET type ( $p < 0,001$ ). At the same time the number of genome equivalents FE type in average accounted for  $3.2 \cdot 10^4$  copies in the mite; Sib and Eur - about 10 and 100 times lower, respectively. In the blood of wild rodents, the amount of RNA of FE of type TBEV ranged from  $2.4 \cdot 10^5$  mL, of Sib type -  $2.4 \cdot 10^2$ . With account of blood volume of mammals consumed by larvae and nymphs, the falling of several hundreds and thousands of viral genomes such as DV and only single type of RNA Sib IRB, respectively, is possible in the tick. Passaging TBE isolates from wild reservoir hosts in laboratory mice lead to the transformation of the original genetic composition. In minimal genetic rearrangements of pathogenic isolates of TBE in infected mice-suckers the transformation of apathogenic isolates was significant. The polytype composition of natural populations of TBE should be considered in the development of diagnostic and preventive preparations.

Для корреспонденции: Бахвалова Валентина Николаевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патологии насекомых, e-mail: [bvntbe@yandex.ru](mailto:bvntbe@yandex.ru)

Клещевой энцефалит (КЭ) – опасное для человека природно-очаговое заболевание вирусной этиологии с преимущественным поражением центральной нервной системы с периодическими подъемами и спадами уровней заболеваемости. Переносчиком возбудителя – вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) – являются иксодовые клещи, паразитирующие на позвоночных. ВКЭ относится к семейству *Flaviviridae* вирусов с геномной РНК-положительной полярности и длиной 10,500–11,000 нуклеотидных остатков. Молекулярно-генетический и антигенный анализ показал существование трех основных типов ВКЭ: дальневосточного (ДВ), европейского (Евр) и сибирского (Сиб), а также 2 минорных типов [1] и новых вариантов ВКЭ, вызывающих летальные геморрагические формы инфекции [2]. Оценки уровней смертности и частот персистентных форм инфекции существенно различаются для разных типов ВКЭ. Уровни летальных исходов достигают 20–60% от общего числа инфицированных лиц для ДВ-типа, 6–8 и 1–2% для Сиб и западноевропейского типов соответственно [3]. Наиболее высокие частоты хронизации инфекции отмечены для инфекций ВКЭ Сиб типа [3].

Цель работы – молекулярно-генетический анализ изолятов ВКЭ от иксодовых клещей и мелких млекопитающих методами ОТ-ПЦР-РВ и филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей.

## Материалы и методы

*Иксодовые клещи и дикие мелкие млекопитающие для исследований ВКЭ.* Голодных половозрелых иксодовых клещей и диких мелких млекопитающих отлавливали в 2009–2014 гг. на территории стационарного участка – антропогенного очага КЭ в лесопарке Новосибирска (54°49' с.ш., 83°05' в.д.). Видовую принадлежность иксодовых клещей после сбора с растительности на флаг определяли по морфологическим признакам, согласно классической методике фенотипической дифференциации иксодовых клещей [4, 5]. Отловы мелких грызунов и насекомоядных проводили в те же годы на той же территории, что и клещей. Определение вида, пола и возраста мелких грызунов и насекомоядных осуществляли в соответствии с [6].

*Детекция ВКЭ.* Детекцию ВКЭ проводили с использованием комплекса методов: ОТ-ПЦР-РВ, иммуноферментного анализа (ИФА) на антиген ВКЭ с использованием набора “ВектоВКЭ-антиген-стрип” (ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск) и биопробы на 1–3-суточных или 10–12-суточных лабораторных мышах ICR [7]. Идентификацию патогенных для

лабораторных мышей изолятов ВКЭ осуществляли посредством реакции биологической нейтрализации на мышах ICR массой 8–10 г [8], реакции торможения гемагглютинации с гусиными эритроцитами [9], а также молекулярного типирования в ОТ-ПЦР-РВ с праймерами и генотипспецифичными флуоресцентными зондами, соответствующими генам *NS1* и *NS5* ВКЭ [7, 10], и филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей фрагментов генов *E* и *NS1* ВКЭ [11]. Нейровирулентность вируса определяли посредством внутримозгового и подкожного титрования 10-кратных разведений вирусифорных суспензий на мышах ICR массой 8–10 г.

Имаго клещей анализировали индивидуально. После определения видовой принадлежности и пола клещей раскладывали в микропробирки и до исследований хранили не более 1 нед в холодильнике при температуре 4°C. Для исследования брали только живых клещей, промывали 70% этанолом, трехкратно – физиологическим раствором, затем растирали в отдельных пластиковых микропробирках (1,5 мл) металлическими пестиками в 200 мкл физиологического раствора.

Из тщательно отмытых физиологическим раствором образцов головного мозга и селезенки, а также из сгустков крови млекопитающих посредством растирания в ступках готовили 10% суспензии в физиологическом растворе. Для исключения повторного размораживания суспензии клещей, органов и сгустков крови млекопитающих разливали в микропробирки по 50 мкл; для выделения РНК в пробирку с гомогенатом добавляли 3 объема 5,5 М раствора гуанидинизотиоцианата, до исследования хранили при -70°C.

Определение нуклеотидных последовательностей генов *E* и *NS1* для изолятов РНК ВКЭ из гомогенатов клещей и мозга биопробных мышей проводили в Центре секвенирования ДНК ФГБУН ИХБФМ СО РАН (Новосибирск) с использованием автоматического анализатора ДНК модели ABI 310 (Applied Biosystems, США) и набора BigDye 3.1. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей проводили при помощи программного обеспечения Mega 6.06 (<http://www.megasoftware.net/>) с использованием пяти альтернативных алгоритмов по 1000 репликаций [11].

Вирусные нагрузки оценивали с использованием количественной ОТ-ПЦР-РВ с калибровочным графиком зависимости пороговых циклов (Ct) флуоресценции от количеств рекомбинантной плазмидной ДНК ВКЭ [10].

Статистическое сравнение выборочных долей и абсолютных количеств проводили по критерию



Сравнение вирусофорности, нейровирулентности вирусных изолятов и распределение генетических типов ВКЭ у иксодовых клещей на территории Новосибирской области

Вид клеща	Патогенность изолятов ВКЭ для лабораторных мышей	Вирусофорность (% = $m^1$ )	Нейровирулентность изолятов ВКЭ от иксодовых клещей ( $\lg LD_{50} \pm m^1$ )		Число образцов для молекулярного типирования	Частота типов ВКЭ среди клещей, положительных в ОТ-ПЦР-РВ			
			внутри мозговые титры	подкожные титры		ДВ	Сиб	Евр	смешанная инфекция разными типами ВКЭ
<i>Ixodes pavlovskiy</i>	Патогенный	1,8±0,3** 28/1514	3,86±0,32	2,26±0,3	Патогенный (n = 23)	95,7±4,3 22/23	91,3±6,0 21/23	9,5±6,6 2/21	91,3±6,0 21/23
	Апатогенный	1,5±0,5 22/1514	–	–	Апатогенный (n = 7)	14,3±14,3 1/7	85,7±14,2 6/7	28,5±18,4 2/7	14,3±14,3 1/7
	Всего	3,3±0,5 50/1514	–	–	Всего (n = 30)	76,7±7,9* 23/30	90,0±5,6 27/30	14,3±6,7 4/28	73,3±8,2 22/30
<i>Ixodes persulcatus</i>	Патогенный	0,8±0,4** 9/1146	3,18±0,44	1,93±0,5	Патогенный (n = 8)	100,0 8/8	100,0 8/8	12,5±12,5 1/8	100,0 8/8
	Апатогенный	2,8±0,5 32/1146	–	–	Апатогенный (n = 21)	23,8±9,5 5/21	76,1±9,5 16/21	14,3±7,8 3/21	14,3±7,8 3/21
	Всего	3,6±0,6 41/1146	–	–	Всего (n = 29)	44,8±9,4* 13/29	82,8±7,1 24/29	13,8±6,5 4/29	37,9±9,2 11/29
Всего ...	Патогенный	1,4±0,2 37/2660	3,64±0,25	2,12±0,25	Патогенный (n = 31)	96,8±3,2 30/31	93,5±4,5 29/31	9,7±5,4 3/31	93,5±4,5 29/31
	Апатогенный	2,0±0,3 54/2660	–	–	Апатогенный (n = 28)	21,4±7,9 6/28	78,6±7,9 22/28	17,9±7,4 5/28	14,2±6,7 4/28
	Всего	3,4±0,4 91/2660	–	–	Всего (n = 59)	61,0±6,4*** 36/59	84,7±4,7*** 51/59	14,0±4,6 8/59	55,9±6,5 33/59

Примечание.  $m^1$  – статистическая погрешность процента и инфекционного титра  $\lg LD_{50}$ , \*, \*\* – уровни статистической значимости различий;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно.

Стьюдента, принят уровень значимости различий  $p < 0,05$ . В тексте и таблицах для выборочных долей приведены ошибки репрезентативности [12].

Работу с инфекционным ВКЭ и потенциально опасным материалом выполняли в лаборатории, аттестованной для работы с патогенами второй группы опасности для человека Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (лицензия № 77.99.18.001.Л.000032.03.08 от 05.03.08).

Содержание, кормление, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755).

### Результаты и обсуждение

В сообществе иксодовых клещей на территории исследуемого очага отмечены два наиболее массовых вида: таежный клещ *Ixodes persulcatus* Schulze и клещ Павловского *Ixodes pavlovskiy* Pomerantsev 1946 [13, 14]. Доля клеща Павловского в очаге в сборах с растительности в среднем составила 70,8±0,7%. При этом на участках, расположенных

до 3 км от населенного пункта, доля *I. pavlovskiy* в отловах клещей достигала более 90%.

### Детекция и молекулярное типирование ВКЭ у клещей

Детекция ВКЭ посредством комплекса вирусологических и молекулярно-биологических методов в 2660 имаго клещей двух видов выявила в среднем 3,4±0,4% инфицированных особей. При этом лишь 1,4±0,2% содержали патогенный для лабораторных мышей ВКЭ, РНК ВКЭ и белок оболочки вирионов Е, а остальные 2,0±0,3% не вызывали признаков КЭ у мышей. Частоты детекции ВКЭ у клещей Павловского и таежного статистически не различались, но частота обнаружений патогенного вируса по данным биопробы у клеща Павловского (1,8±0,3%) значимо превосходила ( $p < 0,01$ ) таковую у таежного клеща (0,8±0,3%) (табл. 1).

При титровании ВКЭ непосредственно из вирусофорных суспензий клещей на лабораторных мышках значимых различий нейровирулентности у иксодид двух видов не выявлено. Усредненные за период исследований инфекционные титры вируса у *I. pavlovskiy* и *I. persulcatus* при внутримозговом заражении составляли 3,86±0,3 и 3,18±0,4  $\lg LD_{50}$ , при подкожном заражении – 2,26±0,3 и 1,93±0,5  $\lg LD_{50}$  соответственно (см. табл. 1).



## Количественные оценки ВКЭ в клещах и мелких млекопитающих

Вид клещей и мелких млекопитающих	ДВ	Сиб	Евр
	средний пороговый цикл (С $\pm$ м) и диапазон (мин.–макс.)	средний пороговый цикл (С $\pm$ м) и диапазон (мин.–макс.)	средний пороговый цикл (С $\pm$ м) и диапазон (мин.–макс.)
Клещ Павловского <i>Ixodes pavlovskyi</i>	28,8 $\pm$ 1,0 (15,9–41,4)	31,1 $\pm$ 1,5 (15,3–47,5)	31,4 $\pm$ 1,4 (20,9–41,3)
Тажный клещ <i>Ixodes persulcatus</i>	28,3 $\pm$ 1,4 (17,0–42,0)	36,4 $\pm$ 1,6 (22,3–49,5)	41,4 $\pm$ 0,8 (34,7–46,1)
В с е г о в клещах ...	28,6 $\pm$ 1,0 (15,9–42,0)	33,6 $\pm$ 1,1 (15,3–49,5)	36,4 $\pm$ 1,0 (20,9–46,1)
Красная полевка <i>Myodes rutilus</i> Pallas:			
органы	38,6 $\pm$ 4,9 (26,6–49,6)	37,3 $\pm$ 1,4 (24,8–45,8)	Н.и.
клетки крови	30,9 $\pm$ 1,0 (11,8–48,1)	40,8 $\pm$ 1,1 (35,4–46,4)	Н.и.
Полевая мышь <i>Apodemus agrarius</i> Pallas:			
органы	33,6 $\pm$ 1,7 (11,9–49,6)	36,9 $\pm$ 2,8 (22,9–46,5)	52,7
клетки крови	33,7 $\pm$ 1,4 (11,9–49,6)	35,0 $\pm$ 1,0 (22,9–46,2)	Н.и.
Красно-серая полевка <i>Myodes rufocanus</i> Sundevall:			
органы	26,1 $\pm$ 4,8 (10,7–41,4)	33,8 $\pm$ 2,3 (18,3–42,7)	Н.и.
Лесная мышовка <i>Sicista betulina</i> Pallas:			
органы	35,6 $\pm$ 3,5 (19,5–49,3)	32,6 $\pm$ 2,4 (22,4–46,2)	Н.и.
Грызуны:			
органы	33,7 $\pm$ 2,1 (11,9–49,6)	35,0 $\pm$ 1,2 (22,9–46,2)	52,7
клетки крови	31,8 $\pm$ 1,1 (11,8–49,6)	39,6 $\pm$ 1,0 (22,9–46,4)	Н.и.
Обыкновенная бурозубка <i>Sorex araneus</i> L.:			
органы	40,5 $\pm$ 2,3 (14,0–50,3)	29,8 $\pm$ 2,6 (25,6–48,1)	29,0 $\pm$ 2,5 (26,0–31,9)
В с е г о в мелких млекопитающих:			
органы	36,0 $\pm$ 1,3 (10,7–52,5)	36,0 $\pm$ 1,4 (22,9–48,1)	36,9 $\pm$ 10,0 (26,0–52,7)

Молекулярное типирование посредством ОТ-ПЦР-РВ и филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов *E* и *NS1* изолятов РНК ВКЭ от клещей (см. рисунок) показали моно- или смешанные формы инфекции тремя основными типами ВКЭ. Анализ генетического состава ВКЭ у инфицированных иксодид обоих видов показал, что в среднем превалировала доля особей с Сиб-типом (84,7 $\pm$ 4,7%), значимо ( $p < 0,01$ ) меньше была доля клещей с ДВ-типом – 61,0 $\pm$ 6,4% и еще меньше Евр – 14,0 $\pm$ 4,6% (см. табл. 1). Вместе с тем у *I. pavlovskyi* доля особей, содержащих ДВ-тип (76,7 $\pm$ 7,9%), была

достоверно ( $p < 0,05$ ) выше таковой у *I. persulcatus* (44,8 $\pm$ 9,4%) (см. табл. 1). При этом доли Сиб-типа у разных видов клещей были близкими (90,0 $\pm$ 5,6 и 82,8 $\pm$ 7,1%) и Евр-типа ВКЭ – 14,3 $\pm$ 6,7 и 13,8 $\pm$ 6,5% (см. табл. 1). Исходя из сходных значений пороговых циклов (31,1 $\pm$ 1,5 и 36,4 $\pm$ 1,6), вирусные нагрузки также были близкими (табл. 2).

Выявлены особенности генетического состава ВКЭ в клещевых суспензиях в зависимости от патогенности для мышей ICR (см. табл. 1). В абсолютном большинстве клещей обоих видов, содержащих патогенный ВКЭ, обнаружена смесь в основном ДВ- и

Сравнение вирусоносительства с распределением трех основных типов ВКЭ среди мелких млекопитающих

Виды млекопитающих	Доля животных с РНК ВКЭ (%) ( $\bar{A} \pm m$ ), X/n	Доля животных, инфицированных ВКЭ определенного типа, среди образцов, положительных в ОТ-ПЦР-РВ, %			
		ДВ ( $\bar{A} \pm m$ )	Сиб ( $\bar{A} \pm m$ )	Евр ( $\bar{A} \pm m$ )	Смешанная инфекция ( $\bar{A} \pm m$ )
Красная полевка <i>Myodes rutilus</i> Pallas:					
органы	78,1±7,4 25/32	84,0±7,4 21/25	52,0±10,2 13/25	0 0/15	36,0±9,8 9/25
клетки крови	82,2±5,8 37/45	91,9±4,5 34/37	54,1±8,3 20/37	Н.и.	45,9±8,3 17/37
Красно-серая полевка <i>Myodes rufocanus</i> Sundevall:					
органы	46,2±8,1 18/39	66,7±11,4 12/18	61,1±11,8 11/18	0 0/10	27,8±10,9 5/18
Полевая мышь <i>Apodemus agrarius</i> Pallas:					
органы	35,3±8,3 12/34	41,7±14,9 5/12	75,0±13,0 9/12	14,3±14,3 1/7	25,0±13,0 3/12
клетки крови	47,0±8,7 16/34	93,8±6,2 15/16	31,3±12,0 5/16	Н.и.	25,0±11,2 4/16
Лесная мышовка <i>Sicista betulina</i> Pallas:					
органы	77,8±10,0 14/18	64,3±13,3 9/14	85,7±9,7 12/14	0 0/12	50,0±13,9 7/14
Обыкновенная бурозубка <i>Sorex araneus</i> L.:					
органы	73,3±8,2 22/30	77,2±9,2 17/22	45,5±10,8 10/22	28,6±12,5 4/14	31,8±10,2 7/22
Всего в органах мелких млекопитающих (грызунов и насекомоядных) ...					
	59,5±4,0 91/153	70,3±4,8 64/91	60,4±5,2 55/91	8,9±3,8 5/56	34,0±5,0 31/91
Всего в органах и крови мелких млекопитающих (грызунов и насекомоядных) ...					
	62,1±3,2 144/232	78,5±3,4* 113/144	55,6±4,2 80/144		36,1±4,0 52/144

Примечание.  $\bar{A} \pm m$ :  $\bar{A}$  – % животных, содержащих РНК ВКЭ среди исследованных,  $m$  – статистическая погрешность (в %); \* – уровень статистической значимости отличий  $p < 0,001$ .

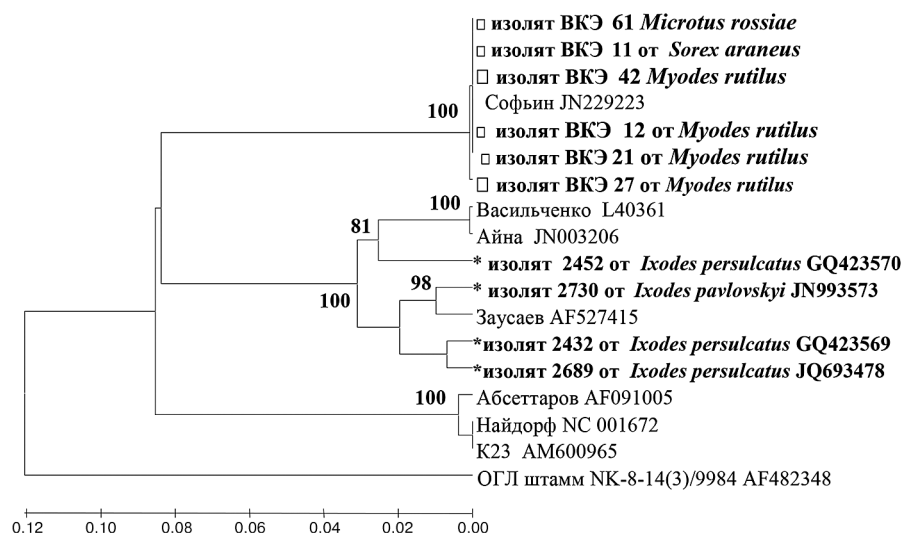
Сиб-типов. Напротив, среди клещей с апатогенным ВКЭ детектировали преимущественно моноинфекции РНК ВКЭ и лишь у 14,2±6,7% из них смесь ДВ- и Сиб-субтипов.

Таким образом, сравнительное изучение зараженности *I. pavlovskyi* и *I. persulcatus* показало, что спектр основных генетических типов и нейровирулентность ВКЭ не имели значимых различий у двух видов. Вместе с тем доли клещей с патогенным для лабораторных мышей вирусом и более опасным для человека ДВ-типом ВКЭ были значимо больше у клеща Павловского по сравнению с таежным.

**Детекция и молекулярное типирование ВКЭ у мелких млекопитающих.** Мелкие грызуны – красная полевка *Myodes rutilus* Pallas, красно-серая полевка *Myodes rufocanus* Sundevall, полевая мышь *Apodemus agrarius* Pallas, лесная мышовка *Sicista betulina* Pallas и насекомоядные – обыкновенная бурозубка *Sorex araneus* L (1758) прокармливают личинок и нимф иксодовых клещей и являются резервуарными хозяевами ВКЭ на территории Новосибирской области [7].

Детекция ВКЭ в органах 153 особей перечисленных видов и крови 45 красных полевок и 34 полевых мышей посредством ОТ-ПЦР-РВ, иммуноферментного анализа (ИФА) на антиген Е ВКЭ и биопробы на мышах ICR показала, что инфицированность позвоночных хозяев ВКЭ (табл. 3) существенно превосходила зараженность иксодовых клещей (см. табл. 1). Однако патогенный для лабораторных мышей вирус среди образцов, содержащих субвирионные компоненты ВКЭ, обнаруживали в отличие от клещей только у единичных зверьков. При этом признаки КЭ у лабораторных мышей были стертыми, обычно без параличей и парезов, что могло быть обусловлено аттенуацией вируса при персистенции в организме диких млекопитающих [15].

Субвирионные компоненты (РНК ВКЭ и/или белок Е) и патогенный для лабораторных мышей ВКЭ были выявлены в пробах 70,9±3,0% исследованных зверьков. Частота детекции вирусной РНК в пробах органов млекопитающих составляла в среднем 62,1±3,2% (см. табл. 3). Встречаемость вирусной РНК в клетках крови красной полевки и полевой



Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *E* изолятов ВКЭ от иксодовых клещей и мелких млекопитающих на территории Новосибирской области (выделенные жирным шрифтом и звездочкой), с использованием ПО Mega 6.06 (UPGMA, 1000 репликаций). Внешняя группа: штамм NK-8-14(3)/9984 вируса омской геморрагической лихорадки (ОГЛ) (номер доступа в GenBank AF482348), выделенный от гамазового клеща *Androlaelaps casalis* на территории Новосибирской обл. в 1991 г. Референсные штаммы трех основных генетических типов ВКЭ: Софьин (дальневосточного типа); Айна, Васильченко и Заусаев (сибирского типа); Абсеттаров, Найдорф и K23 (европейского типа).

мышь соответствовала инфицированности образцов их органов.

Молекулярное типирование посредством ОТ-ПЦР-РВ с генотипспецифичными флуоресцентными зондами показало моно- или смешанные формы инфекции ДВ-, Сиб- и Евр-субтипами ВКЭ (см. табл. 3). В среднем среди инфицированных млекопитающих в отличие от клещей значимо чаще ( $p < 0,001$ ) детектировали ДВ-тип у  $78,5 \pm 3,4\%$ , Сиб-тип у  $55,6 \pm 4,2\%$ , Евр-тип у  $8,9 \pm 3,8\%$  особей. При этом смесь генетических субтипов ВКЭ обнаруживали как в одном, так и в разных органах у одной особи млекопитающих, в среднем у  $36,1 \pm 6,4\%$  особей (см. табл. 3). Моноинфекция Евр-типа в отличие от клещей не выявлена ни у одного вида, но в смешанной форме РНК ВКЭ Евр-типа детектировали у полевой мыши и обыкновенной бурозубки.

В органах большинства видов мелких млекопитающих наблюдали относительное доминирование моноинфекции ДВ-типа ВКЭ по сравнению с таковой Сиб-типа. В крови полевой мыши и красной полевки выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) преобладание образцов с моноинфекцией ДВ-типа.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов *E* (см. рисунок) и *NS1* ВКЭ (данные не представлены) от клещей и из органов мелких млекопитающих показал инфекцию Сиб- и ДВ-типом ВКЭ, что соответствовало результатам ОТ-ПЦР-РВ с генотипспецифичными флуоресцентными зондами (см. табл. 1, 3) [7, 13, 14]. Необходимо отметить совпадение топологии деревьев, построенных с использованием пяти альтернативных алгоритмов ПО Mega 6.06, что наряду с высокими индексами поддержки кладиических групп (см.

рисунок) свидетельствует о достоверности молекулярного типирования на основании филогенетического анализа.

**Количественные оценки.** Пороговые циклы изолятов РНК ВКЭ от клещей варьировали в диапазоне от 15,3 до 49,5 (см. табл. 2). Средние пороговые циклы для ДВ-типа ВКЭ у двух видов клещей были сходными, а для Сиб- и Евр-типа у клеща Павловского достоверно меньше, чем у таежного клеща (см. табл. 2), что свидетельствовало о повышенных вирусных нагрузках и, следовательно, опасности *I. pavlovskyi*. На основании калибровочного графика зависимости пороговых циклов от количества генов-эквивалентов ВКЭ [10] и уравнения Лукьянова-Матца можно оценить средние количества молекул геномной РНК в инфицированных клещах: ДВ-тип –  $3,2 \cdot 10^4$  копий в клеще; Сиб и Евр – приблизительно в 10 и 100 раз меньше соответственно. При этом для клеща Павловского количества РНК Сиб-типа ( $5,7 \cdot 10^3$  в клеще) и Евр-типа ( $4,7 \cdot 10^3$ ) были существенно больше по сравнению с таковыми у таежного клеща ( $1,5 \cdot 10^2$  и  $1,2 \cdot 10^1$  соответственно).

У диких млекопитающих средние пороговые циклы РНК ВКЭ в органах были сходными для трех основных типов ВКЭ (см. табл. 2), что соответствовало нескольким тысячам генов-эквивалентов РНК ВКЭ в мозге и селезенке. Необходимо отметить повышенные вирусные нагрузки ДВ- и Сиб-типов ВКЭ у мелких грызунов по сравнению с насекомоядными (см. табл. 2). Количество РНК ДВ-типа ВКЭ в 1 мл крови варьировали в диапазоне до  $2,4 \cdot 10^5$  и Сиб-типа – до  $2,4 \cdot 10^2$ . Масса крови, поглощаемой за многодневный период питания на млекопитающих, составляет в среднем у личинок *I. persulcatus*

**Трансформация генетического состава ВКЭ из гомогенатов клещей и органов мелких млекопитающих в головном мозге лабораторных мышей ICR**

Генетический состав ВКЭ в исходных образцах	Количество проб $X/n'$ ( $A \pm m$ ) <sup>2</sup>	Генетический состав ВКЭ в пробах мозга лабораторных биопробных мышей				
		исходное заражение				1 пассаж
		смесь ДВ и Сиб	ДВ	Сиб	отрицательные	смесь ДВ и Сиб
Патогенные гомогенаты клещей						
Смесь ДВ- и Сиб-типов	14/16 87,5±8,5	12	1	1	0	14
Монотип ДВ	1/16 6,3±6,3	0	1	0	0	1
ОТ-ПЦР – отрицательные	1/16 6,3±6,3	1	0	0	0	1
В с е г о ...	16	13/16 81,3±10,1	2/16 12,5±8,5	1/16 6,3±6,3	0/16 0	16/16 100%
Апатогенные гомогенаты клещей						
Смесь ДВ- и Сиб-типов	8/94 8,5±2,9	1	0	3	4	Н.и.
Монотип ДВ	15/94 16,0±3,8	0	1	1	13	Н.и.
Монотип Сиб	1/94 1,1±1,1	0	0	1	0	Н.и.
ОТ-ПЦР – отрицательные	70/94 74, ±4,5	0	0	3	67	Н.и.
В с е г о ...	94	1/94 1,1±1,1	1/94 1,1±1,1	8/94 8,5±2,9	84/94 89,4±3,2	Н.и.
Апатогенные гомогенаты органов мелких млекопитающих						
Смесь ДВ- и Сиб-типов	17/130 13,1±3,0	0	1	7	9	Н.и.
Монотип ДВ	30/130 23,1±3,7	0	5	5	20	Н.и.
Монотип Сиб	12/130 9,2±2,5	0	1	3	8	Н.и.
ОТ-ПЦР – отрицательные	71/130 54,6±4,4	0	3	7	61	Н.и.
В с е г о ...	130	0/130 0	10/130 8,7±2,5	22/130 16,9±3,3	98/130 75,3±3,8	Н.и.

Примечание. <sup>1</sup>X – абсолютное количество изолятов, содержащих РНК ВКЭ указанного генетического субтипа среди всех исследованных (n); <sup>2</sup>(A±m): A – процент изолятов с ВКЭ указанного субтипа среди всех исследованных, m – статистическая погрешность (в %).

1,4 -2,6 мг, у нимф – 15,9–16,5 мг [4, 16]. Следовательно, при питании личинки могут быть инфицированы кровью мелких грызунов, содержащей до 624 молекул РНК ДВ-типа ВКЭ, нимфы – до 3960, для Сиб-типа количества в 1000 раз меньше, поэтому возможно попадание лишь единичных геномных РНК как в личинки, так и в нимфы. Теоретическая возможность передачи ВКЭ разных типов с кровью диких грызунов неполовозрелым клещам подтверждает их резервуарную роль.

*Изменения соотношений генетических типов при адаптациях к лабораторным мышам.* Комплексное

(внутриголовное и подкожное) инфицирование новорожденных лабораторных мышей ICR гомогенатами клещей или органов диких мелких млекопитающих, содержащих ВКЭ, приводило к изменениям исходного генетического состава ВКЭ (табл. 4). При этом смешанный состав патогенных изолятов ВКЭ после введения в мозг лабораторным мышам изменялся в единичных случаях. В то же время апатогенные изоляты вирусной РНК, полученные из клещей и органов млекопитающих, претерпевали существенную трансформацию генетической структуры с изменением, исчезновением исходных типов



или даже появлением в мозге клинически здоровых мышей. Обращает на себя внимание одинаковый характер изменений исходного генетического состава апатогенного ВКЭ из клещей и органов млекопитающих – снижается доля образцов с РНК ВКЭ ДВ-типа и инфицированных смесью РНК двух типов, но увеличивается относительное количество образцов, содержащих моноинфекцию РНК ВКЭ Сиб-типа (см. табл. 4).

### Заключение

Вирусоносительство у диких мелких млекопитающих существенно превышало вирусофорность среди иксодовых клещей. В отличие от клещей в гомогенатах органов и крови млекопитающих, содержащих РНК и/или белок Е ВКЭ, патогенный для лабораторных мышей вирус выявлен только у единичных особей.

Молекулярно-генетический анализ показал, что на территории Новосибирской области среди клещей и мелких млекопитающих циркулируют 3 основных типа ВКЭ – дальневосточный, сибирский и европейский в моно- или политиповой форме.

Среди инфицированных клещей преобладал сибирский тип ВКЭ ( $p < 0,01$ ), у диких мелких млекопитающих – дальневосточный тип ( $p < 0,001$ ).

Исходный генетический состав изолятов ВКЭ от резервуарных хозяев претерпевал изменения в организме инфицированных лабораторных мышечесосунков в зависимости от патогенности. При минимальных генетических перестройках патогенных изолятов ВКЭ трансформация апатогенных изолятов была значительной.

*Работа при финансовой поддержке Президиума СО РАН (Междисциплинарные интеграционные проекты фундаментальных исследований № 83 и № 135).*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В., Бутина Т.В. Анализ генетической variability штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки Е. *Вопросы вирусологии*. 2001; 1: 13–6.
2. Локтев В.Б. Вирус клещевого энцефалита, генетические особенности и его изменчивость в современном мире. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2007; 4: 14–21.
3. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2003; 57 (1–2): 129–46.
4. Филиппова Н.А. *Таежный клещ Ixodes persulcatus Schulze (Acarina, Ixodidae): морфология, систематика, экология, медицинское значение*. Л.: Наука; 1985.
5. Якименко В.В., Малькова М.Г., Шпынов С.Н. *Иксодовые клещи Западной Сибири: Фауна, экология, основные методы исследования*. Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник»; 2013.
6. Панов В.В. Мелкие млекопитающие лесопарковой зоны ННЦ – прокормители преимагинальных фаз таежного клеща. В кн.: Власов В.В., Репин В.Е., ред. *Инфекции, передаваемые клещами в сибирском регионе*. Новосибирск: СО РАН; 2011: 35–50.
7. Bakhvalova V.N., Dobrotvorskyy A.K., Panov V.V., Matveeva V.A., Tkachev S.E., Morozova O.V. Natural tick-borne encephalitis virus infection among wild small mammals in the southeastern part of western Siberia, Russia. *Vector Borne Zoonot. Dis.* 2006; 6 (1): 32–41.
8. Дерябин П.Г., Лебедева Г.А., Логинова Н.В. Реакция нейтрализации тогавирусов на мышах и культурах клеток. В кн.: *Арбовирусы (методы лабораторных и полевых исследований)* / Под ред. С.Я. Гайдамович. М.: Наука; 1986: 120–6.
9. Clarke D.H., Casals J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1958; 7 (5): 561–73.
10. Морозова О.В., Гришечкин А.Е., Бахвалова В.Н., Исаева Е.И., Подчерняева Р.Я. Динамика репродукции вируса клещевого энцефалита в культурах клеток. *Вопросы вирусологии*. 2012; 2: 40–3.
11. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipiński A., Kumar S. MEGA6: Molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evolut.* 2013; 30: 2725–9.
12. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М.: Высшая школа; 1980.
13. Bakhvalova V.N., Panov V.V., Morozova O.V. Tick-borne encephalitis virus quasispecies rearrangements in ticks and mammals. In: *Flavivirus Encephalitis* / Ed. D. Růžek). Available at: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/tick-borne-encephalitis-virus-quasispecies-rearrangements-in-ticks-and-mammals>.
14. Чичерина Г.С., Морозова О.В., Панов В.В., Романенко В.Н., Бахвалов С.А., Бахвалова В.Н. Сравнительный анализ зараженности голодных иксодовых клещей *Ixodes pavlovskyi* Pomerantsev 1946 и *Ixodes persulcatus* Schulze вирусом клещевого энцефалита в зоне симпатрии их ареалов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (1): 20–6.
15. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. *Хронический клещевой энцефалит*. Новосибирск: Наука; 1986.
16. Балашов Ю.С. *Иксодовые клещи – паразиты и переносчики инфекций*. СПб.: Наука; 1998.

Поступила 20.03.15

### REFERENCES

1. Zlobin V.I., Demina T.V., Mamaev L.V., Butina T.V., Belikov S.I., Gorin O.Z. et al Analysis of genetic variability of strains of tick-borne encephalitis virus by primary structure of a fragment of the membrane protein E gene. *Voprosy virusologii*. 2001; 1: 12–6. (in Russian)
2. Loktev V.B. Tick-borne encephalitis virus, its genetic features and variability in the modern world. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2007; 4: 14–21. (in Russian)
3. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2003; 57 (1–2): 129–46.
4. Filippova N.A. *Taiga Tick Ixodes Persulcatus Schulze (Acarina, Ixodidae): Morphology, Systematics, Ecology, Medical Importance. [Taizhnyy kleshch Ixodes Persulcatus Schulze (Acarina, Ixodidae): morfologiya, sistematika, ekologiya, meditsinskoe znachenie]*. Leningrad: Nauka; 1985. (in Russian)
5. Yakimenko V.V., Mal'kova M.G., Shpynov S.N. *Ixodid Ticks of the Western Siberia: Fauna, Ecology, Main Research Methods. [Iksodovye kleshchi Zapadnoy Sibiri: fauna, ekologiya, osnovnyye metody issledovaniya]*. Omsk: OOO ITs «Omskiy nauchnyy vestnik»; 2013. (in Russian)
6. Panov V.V. Small mammals of forest recreation zone of Novosibirsk Scientific Center – as natural hosts of immature taiga ticks. In: Vlasov V.V., Repin V.E., eds. *Tick-borne Infections in Siberian Region. [Infektsii, peredavaemye kleshchami v Sibirskom regione]*. Novosibirsk: PH SB RAS; 2011: 35–50. (in Russian)
7. Bakhvalova V.N., Dobrotvorskyy A.K., Panov V.V., Matveeva V.A., Tkachev S.E., Morozova O.V. Natural tick-borne encephalitis virus infection among wild small mammals in the southeastern part of western Siberia, Russia. *Vector Borne Zoonot. Dis.* 2006; 6 (1): 32–41.
8. Deryabin P.G., Lebedeva G.A., Loginova N.V. Neutralization reaction of togaviruses in mice and tissue cultures. In: *Arboviruses (Methods of Laboratory and Field Research). [Arbovirysy (metody laboratornykh i polevykh issledovaniy)]* / Ed. S. Ya. Gaydamovich. Moscow: Nauka; 1986: 120–6. (in Russian)
9. Clarke D.H., Casals J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1958; 7 (5): 561–73.

10. Morozova O.V., Grishchkin A.E., Bakhvalova V.N., Isaeva E.I., Podchernyaeva R.Ya. Changes in the reproduction of tick-borne encephalitis virus in cell cultures. *Voprosy virusologii*. 2012; 57 (2): 40–3. (in Russian)
11. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30: 2725–9.
12. Lakin G.F. *Biometry. [Biometriya]*. Moscow: High School; 1980. (in Russian)
13. Bakhvalova V.N., Panov V.V., Morozova O.V. Tick-borne encephalitis virus quasispecies rearrangements in ticks and mammals. In: *Flavivirus Encephalitis* / Ed. D. Růžek). Available at: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/tick-borne-encephalitis-virus-quasispecies-rearrangements-in-ticks-and-mammals>.
14. Chicherina G.S., Morozova O.V., Panov V.V., Romanenko V.N., Bakhvalov S.A., Bakhvalova V.N. Comparative analysis of the tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection of unfed adult ixodid ticks *Ixodes pavlovsky* Pomerantsev 1946 and *Ixodes persulcatus* Schulze in the sympatria area of their natural habitats. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2015; 20 (1): 20–6. (in Russian)
15. Pogodina V.V., Frolova M.P., Erman B.A. *Chronic Tick-borne Encephalitis. [Khronicheskiy kleshchevoy entsefalit]*. Novosibirsk: Nauka; 1986. (in Russian)
16. Balashov Yu.S. *Ixodid Ticks – Parasites and Vectors of Diseases. [Iksodovye kleshchi – parazity i perenoschiki infektsiy]*. St. Petersburg: Nauka; 1998. (in Russian)

Received 20.03.15

**Сведения об авторах:**

**Чичерина Галина Сергеевна**, мл. науч. сотр. лаб. патологии насекомых, [chicherinagalina@bk.ru](mailto:chicherinagalina@bk.ru); **Панов Виктор Васильевич**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. экологии сообществ позвоночных животных; **Глунов Виктор Вячеславович**, доктор биол. наук, зав. лаб. патологии насекомых, директор ФГБУН Институт систематики и экологии животных СО РАН, e-mail: [skif@eco.nsc.ru](mailto:skif@eco.nsc.ru); **Морозова Ольга Владимировна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммунологии, e-mail: [omorozova2010@gmail.com](mailto:omorozova2010@gmail.com)

© КОЛПАКОВ С.Л., ЯКОВЛЕВ А.А., 2015

УДК 614.4:616.9-022-086.22

Колпаков С.Л., Яковлев А.А.

**О МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ**

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690050, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2

*Цель исследования – изучение методов оценки заболеваемости и разработка методики оценки эпидемиологической ситуации в субъекте РФ за календарный год. Условием объективной оценки является использование внешних критериев. Поэтому оценка той или иной административной территории проводится по распределению заболеваемости по отдельным субъектам Российской Федерации. В качестве критерия предлагается использовать среднюю заболеваемость субъекта РФ – медиану и ее доверительные границы с достоверностью 95%. Как инструмент градации оценочной шкалы рассматриваются как весь доверительный интервал, так и возможности перехода к центильному методу. Разработаны методические принципы оценки эпидемиологической ситуации. Основой является положение, что объективной в территориальном аспекте может быть оценка только роли стабильных факторов. На первом этапе оценивать эпидемиологическую обстановку следует по теоретической заболеваемости рассматриваемого года или по прогнозу. В последующем после проведения ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости в субъекте и установления роли детерминант эпидемического процесса в показателе рассматриваемого года (внутренний контроль), можно провести корректировку и вновь оценить эпидемиологическую ситуацию.*

Ключевые слова: оценка; заболеваемость; эпидемиологическая ситуация; эпидемиологический анализ; критерии.

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (4): 34–39.

Kolpakov S.L., Yakovlev A.A.

## ABOUT ASSESSMENT OF THE METHODOLOGY OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, Vladivostok, Russian Federation, 690002

*Objective: the study of methods for the assessment of the prevalence and development of methodology for evaluation of the epidemiological situation in the RF subjects during the calendar year. The condition of an objective evaluation is the use of external criteria. Therefore, the assessment of one or another administrative territory is performing accordingly to the distribution of morbidity rate in separate subjects of the Russian Federation. As a criterion there is proposed to use the average prevalence of the subject of the Russian Federation - the median and its confidence limits with 95% significance. As a tool for grading of the scale there are considered as the total confidence interval, as possibilities of transition to centile method. There were elaborated methodical principles of the evaluation of the epidemiological situation. The base is the position that the objective, in territorial aspect may be the estimation only of the role of the stable factors. At the first stage the epidemiological situation should be to assessed on the theoretical prevalence of the year under consideration or on the forecast. Later, after the performing of the retrospective epidemiological analysis of morbidity in the subject and establishing the role of the determinants of the epidemic process in the index of considered year (internal control) it is possible to make adjustment and newly re-assess the epidemiological situation.*

Key words: evaluation; morbidity; epidemiological situation; epidemiological analysis; criteria.

For citation: *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2015; 20(4): 34–39. (In Russ.)

Для корреспонденции: **Колпаков Сергей Леонидович**, канд. мед. наук, доцент, кафедра эпидемиологии и военной эпидемиологии, e-mail: [kolpakovsl@mail.ru](mailto:kolpakovsl@mail.ru).

10. Morozova O.V., Grishchkin A.E., Bakhvalova V.N., Isaeva E.I., Podchernyaeva R.Ya. Changes in the reproduction of tick-borne encephalitis virus in cell cultures. *Voprosy virusologii*. 2012; 57 (2): 40–3. (in Russian)
11. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30: 2725–9.
12. Lakin G.F. *Biometry. [Biometriya]*. Moscow: High School; 1980. (in Russian)
13. Bakhvalova V.N., Panov V.V., Morozova O.V. Tick-borne encephalitis virus quasispecies rearrangements in ticks and mammals. In: *Flavivirus Encephalitis* / Ed. D. Růžek). Available at: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/tick-borne-encephalitis-virus-quasispecies-rearrangements-in-ticks-and-mammals>.
14. Chicherina G.S., Morozova O.V., Panov V.V., Romanenko V.N., Bakhvalov S.A., Bakhvalova V.N. Comparative analysis of the tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection of unfed adult ixodid ticks *Ixodes pavlovsky* Pomerantsev 1946 and *Ixodes persulcatus* Schulze in the sympatria area of their natural habitats. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2015; 20 (1): 20–6. (in Russian)
15. Pogodina V.V., Frolova M.P., Erman B.A. *Chronic Tick-borne Encephalitis. [Khronicheskiy kleshchevoy entsefalit]*. Novosibirsk: Nauka; 1986. (in Russian)
16. Balashov Yu.S. *Ixodid Ticks – Parasites and Vectors of Diseases. [Iksodovye kleshchi – parazity i perenoschiki infektsiy]*. St. Petersburg: Nauka; 1998. (in Russian)

Received 20.03.15

**Сведения об авторах:**

**Чичерина Галина Сергеевна**, мл. науч. сотр. лаб. патологии насекомых, [chicherinagalina@bk.ru](mailto:chicherinagalina@bk.ru); **Панов Виктор Васильевич**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. экологии сообществ позвоночных животных; **Глунов Виктор Вячеславович**, доктор биол. наук, зав. лаб. патологии насекомых, директор ФГБУН Институт систематики и экологии животных СО РАН, e-mail: [skif@eco.nsc.ru](mailto:skif@eco.nsc.ru); **Морозова Ольга Владимировна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммунологии, e-mail: [omorozova2010@gmail.com](mailto:omorozova2010@gmail.com)

© КОЛПАКОВ С.Л., ЯКОВЛЕВ А.А., 2015

УДК 614.4:616.9-022-086.22

Колпаков С.Л., Яковлев А.А.

**О МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ**

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690050, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2

*Цель исследования – изучение методов оценки заболеваемости и разработка методики оценки эпидемиологической ситуации в субъекте РФ за календарный год. Условием объективной оценки является использование внешних критериев. Поэтому оценка той или иной административной территории проводится по распределению заболеваемости по отдельным субъектам Российской Федерации. В качестве критерия предлагается использовать среднюю заболеваемость субъекта РФ – медиану и ее доверительные границы с достоверностью 95%. Как инструмент градации оценочной шкалы рассматриваются как весь доверительный интервал, так и возможности перехода к центильному методу. Разработаны методические принципы оценки эпидемиологической ситуации. Основой является положение, что объективной в территориальном аспекте может быть оценка только роли стабильных факторов. На первом этапе оценивать эпидемиологическую обстановку следует по теоретической заболеваемости рассматриваемого года или по прогнозу. В последующем после проведения ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости в субъекте и установления роли детерминант эпидемического процесса в показателе рассматриваемого года (внутренний контроль), можно провести корректировку и вновь оценить эпидемиологическую ситуацию.*

Ключевые слова: оценка; заболеваемость; эпидемиологическая ситуация; эпидемиологический анализ; критерии.

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (4): 34–39.

Kolpakov S.L., Yakovlev A.A.

## ABOUT ASSESSMENT OF THE METHODOLOGY OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, Vladivostok, Russian Federation, 690002

*Objective: the study of methods for the assessment of the prevalence and development of methodology for evaluation of the epidemiological situation in the RF subjects during the calendar year. The condition of an objective evaluation is the use of external criteria. Therefore, the assessment of one or another administrative territory is performing accordingly to the distribution of morbidity rate in separate subjects of the Russian Federation. As a criterion there is proposed to use the average prevalence of the subject of the Russian Federation - the median and its confidence limits with 95% significance. As a tool for grading of the scale there are considered as the total confidence interval, as possibilities of transition to centile method. There were elaborated methodical principles of the evaluation of the epidemiological situation. The base is the position that the objective, in territorial aspect may be the estimation only of the role of the stable factors. At the first stage the epidemiological situation should be to assessed on the theoretical prevalence of the year under consideration or on the forecast. Later, after the performing of the retrospective epidemiological analysis of morbidity in the subject and establishing the role of the determinants of the epidemic process in the index of considered year (internal control) it is possible to make adjustment and newly re-assess the epidemiological situation.*

Key words: evaluation; morbidity; epidemiological situation; epidemiological analysis; criteria.

For citation: *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2015; 20(4): 34–39. (In Russ.)

Для корреспонденции: **Колпаков Сергей Леонидович**, канд. мед. наук, доцент, кафедра эпидемиологии и военной эпидемиологии, e-mail: [kolpakovsl@mail.ru](mailto:kolpakovsl@mail.ru).



В практической эпидемиологии проблема оценки эпидемиологической ситуации (обстановки) всегда была актуальной. В последние годы появилось понимание того, что методология этого вида деятельности эпидемиолога разработана недостаточно и требует особого внимания [1]. Однако сама постановка вопроса тем не менее не привела к очевидному прогрессу в его решении. Как мы полагаем, для этого есть объективные причины. С одной стороны, оценочная работа в эпидемиологии до настоящего времени не рассматривается как самостоятельный вид аналитической деятельности и растворяется в различных направлениях эпидемиологической диагностики, с другой – объект оценочной работы не очевиден. Что оценивается – эпидемическая обстановка или заболеваемость?

В 90-е годы прошлого века в среде эпидемиологов началась дискуссия, целью которой была унификация профессионального языка [2]. И первым термином, который подвергся критике, был «эпидемическая обстановка». По мнению ряда специалистов, «эпидемическая обстановка» – синоним понятия «эпидемическая заболеваемость». Поэтому этот термин (эпидемическая ситуация) вообще не следует использовать [2, 3]. Тем не менее такой лингвистический подход не привел к пониманию того, что рассматриваемые понятия по существу затрагивают основы аналитической работы в эпидемиологии.

Цель настоящей работы – изучить существующие методические подходы к оценке эпидемиологической ситуации и эпидемической обстановки на объектах и показания к их применению, разработать методические приемы, направленные на совершенствование оценочной работы в эпидемиологии.

В этой связи заметим, что в современный период утвердилось мнение, что предметом эпидемиологии является заболеваемость [4, 5]. И как показал анализ литературы по данной проблеме, заболеваемость как проявление эпидемического процесса изучают, классифицируют, анализируют и оценивают. При этом пользуются как качественными, так и количественными критериями [6, 7]. В частности, на основании качественных критериев (место заражения, выявление источника инфекции, общий фактор передачи) заболеваемость можно классифицировать. По мнению Ю.Г. Иванникова [1], эти же критерии позволяют решать и противоположную задачу – диагностику вида заболеваемости (эндемическая или экзотическая; спорадическая или эпидемическая; вспышка – эпидемия – пандемия).

Вместе с тем применение количественных критериев (ординар, контрольные уровни, темп прироста и др.) позволяет характеризовать, анализировать и оценивать заболеваемость. При этом ее уровни служат количественным выражением непосредственного риска заболевания человека [7]. Иными словами, характеризуя заболеваемость, мы оцениваем и риск приобретения болезни. Поэтому оценка заболеваемости и эпидемической обстановки – задачи одного

порядка, ибо в конечном итоге мы выявляем риск заболевания на данном объекте, или территории.

В литературе наряду с понятием эпидемическая обстановка как синоним более широко используется термин – эпидемиологическая ситуация. Но, как мы полагаем, он является качественно иным понятием, поскольку характеризует не только заболеваемость, но и все другие детерминанты эпидемического процесса (природные и климатические условия, а также социальные факторы), определяющие реализацию механизма передачи и распространение болезни. Кроме того, отдельно рассматривают противоэпидемическую работу учреждений и служб, осуществление актов биологического терроризма и использование биологического оружия.

Работа эпидемиолога многогранна и включает как оценку эпидемической обстановки (заболеваемости), так и эпидемиологической ситуации. Использование обоих терминов является правомочным и целесообразным в соответствии с содержанием аналитической работы. Вместе с тем алгоритм оценочной работы как в медицине, так и в других областях науки универсален. Оценочная работа предполагает установление качества рассматриваемого объекта. Первоначально оценивается наличие или отсутствие качества (благополучная – неблагоприятная; здоровый – больной; необученный – обученный). Далее дается оценка его степени. При этом используемые критерии применительно к эпидемиологии позволяют выделить три градации неблагоприятия эпидемиологической ситуации (неустойчивая, неблагоприятная, чрезвычайная). Таким образом, классическая схема оценки выглядит как 1 к 3 (рис. 1). По нашему мнению, она оптимальна, поскольку каждый вид оценки предполагает стандартный алгоритм действий, в нашем случае – реализацию тех или иных противоэпидемических мероприятий.

Как мы полагаем, полностью соответствует приведенной схеме оценка санитарно-эпидемиологической обстановки, принятая в военной эпидемиологии [8]. Ее критерии являются стандартными для эпидемиологической практики. Первый: эпидемические детерминанты – структура и уровень заболеваемости. Второй: реализация механизма передачи – санитарно-гигиеническое состояние объекта. Третий: риск заноса возбудителя. Четвертый: применение биологического оружия, осуществление актов биологического терроризма.

Важно подчеркнуть, что санитарно-эпидемиологическая обстановка оценивается и в оперативной работе. У военных при осуществлении санитарно-эпидемиологической разведки, что предполагает своевременное принятие управленческих решений. У гражданских эпидемиологов она проводится по аналогичным показаниям, особенно в чрезвычайных ситуациях [9]. При этом для характеристики заболеваемости зачастую используются не количественные, а качественные критерии.

В практической работе гражданского эпидемиоло-



К А Ч Е С Т В О	<b>Наличие</b>	+	а	б	с
	<b>Отсутствие</b>	—	Критерии: а - 1; 2; 3; 4... б - 7; 8. с - 9; 10; 11...		

Рис. 1. Классическая схема оценочной работы (1 к 3).

лога количественная оценка заболеваемости широко используется в оперативном эпидемиологическом анализе. Именно на ее основе, как правило, осуществляется оценка эпидемической обстановки. Однако первое, с чем сталкивается эпидемиолог, приступая к этому виду деятельности, – отсутствие унифицированных категорий оценки заболеваемости и обстановки. В основном широко используются понятия «стабильная» и «нестабильная», а также типичная или обычная, благополучная или неблагополучная, крайне неблагополучная или чрезвычайная.

В одну из предложенных схем, например, включены следующие категории: спорадическая, благоприятная, типовая, неблагоприятная, чрезвычайно неблагоприятная [10]. Вполне правомерно авторы связывают заболеваемость с соответствующей эпидемической обстановкой, но используют не совсем корректную, по нашему мнению, терминологию (благополучное состояние заменено благоприятным, «спорадическая» – это вид заболеваемости). Непонятно, что следует предпринимать при «типовой» эпидемической обстановке или чем должен отличаться алгоритм действий при спорадической и «благополучной» ситуации. С другой стороны, когда оценивается заболеваемость и в качестве критерия берется средняя величина (не минимальная) тоже пользуются близкими категориями. Так, заболеваемость оценивают как среднюю, высокую, низкую, минимальную, максимальную, ниже и выше средней.

Как мы полагаем, осуществить градацию заболеваемости можно сугубо математически без учета влияния на нее реальных факторов эпидемического процесса. Однако в этом случае проводить соответствие между заболеваемостью и эпидемической обстановкой нельзя. Оценка заболеваемости должна предполагать, что используются критерии, которые выражают и действие отдельных детерминант эпидемического процесса. Только в этом случае возможен переход от отвлеченных категорий (выше – ниже; минимальная – максимальная) к качественной оценке (благополучная – неблагополучная эпидемическая обстановка). Это возможно, поскольку отражением действия стабильных факторов являются средние уровни заболеваемости. Образно говоря, средние уровни являются «краеугольным камнем» эпидемиологического анализа и оценки.

Использование среднего уровня в качестве критерия ставит вопрос перехода от оценки заболеваемости к классической схеме оценки эпидемической обстановки. Какому виду эпидемической обстановки соответствует средняя заболеваемость? В статистике принято рассматривать средние величины генеральной совокупности как выражение нормы [7]. Средняя заболеваемость является отражением влияния стабильных факторов, формирующих заболеваемость на всех территориях. В оцениваемый период времени это факторы неустранимые. Поэтому и средняя заболеваемость, и показатели ниже соответствуют благополучной эпидемической обстановке. Заболеваемость выше средней соответствует неустойчивой эпидемической обстановке, максимальная заболеваемость – неблагополучной эпидемической обстановке. Уровни заболеваемости выше верхней границы используемого для оценки статистического распределения – чрезвычайной ситуации.

Как показывает анализ данных литературы, все обсуждаемые и предлагаемые в современном периоде методики оценки эпидемиологической ситуации применимы только в отношении какой-либо одной инфекции или группы заболеваний, реализуемых одинаковым механизмом передачи [10–12], в то время как на практике широко используются программы статистической обработки данных без всякого теоретического обоснования их объективности и целесообразности. Поэтому важной задачей является разработка научно обоснованных универсальных подходов оценки эпидемиологической ситуации и эпидемической обстановки.

Для этого рассмотрим один из важнейших видов аналитической работы – оценку заболеваемости и эпидемической обстановки за календарный год в субъекте РФ (или в административно-территориальном образовании субъекта). Как мы полагаем, обязательным условием для объективной оценки заболеваемости и эпидемической обстановки является использование внешних критериев. Поэтому основным критерием оценки эпидемической обстановки на той или иной административной территории может служить распределение заболеваемости по отдельным субъектам Российской Федерации.

Средняя заболеваемость уравнивает роль положительных и отрицательных детерминант эпидемического процесса, встречающихся повсеместно. В качестве критерия предпочтительнее использовать среднюю заболеваемость субъекта РФ, поскольку субъекты не являются равноценными по численности населения. Федеральный показатель отражает в большей степени ситуацию на густонаселенных территориях (Москва, Санкт Петербург). Поэтому его использование в качестве критерия является некорректным. Несоответствие средней величине будет результатом либо специфичности объекта (стабильные факторы), либо отражением

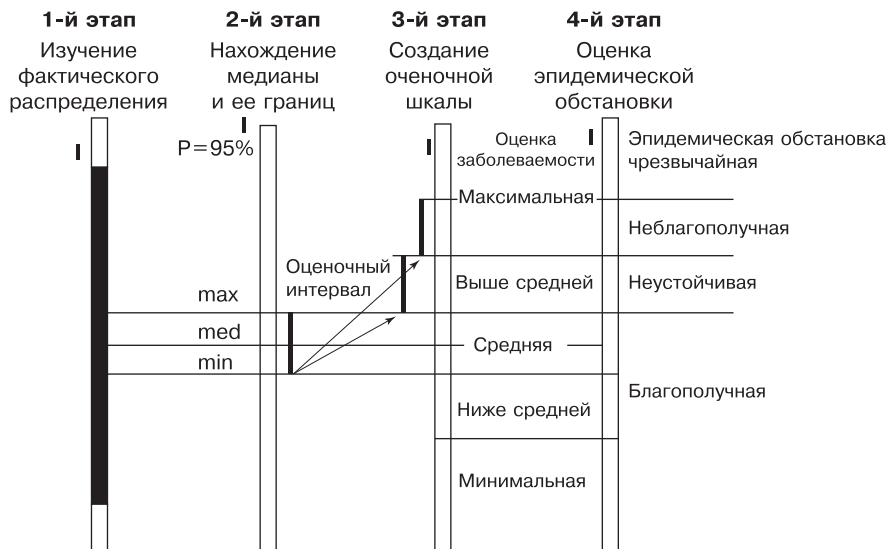


Рис. 2. Этапы методики оценки эпидемиологической обстановки (I – инцидентность, med – медиана, max и min – верхняя и нижняя границы медианы с достоверностью 95%).

особенностей цикличности или сильных случайных факторов.

Возможность оценить данные факторы определяется выбором метода градации оценочной шкалы. Простое сравнение показателя субъекта со средней величиной позволяет установить, с использованием статистических приемов, что заболеваемость выше, ниже или не отличается от нее (средняя, высокая, низкая). Количество категорий заболеваемости можно увеличить, если использовать среднюю ошибку как инструмент градации шкалы. Однако математическое распределение, положенное в основу статистической обработки, как правило, не соответствует фактическому распределению, определяемому конкретными факторами риска. Поэтому более правильным является включение всего интервала заболеваемости в оценочную шкалу. Для этого можно пользоваться центильным методом, позволяющим проводить градацию оценочного интервала [13]. Средняя заболеваемость соответствует 50-му перцентиллю и медиане. Однако и в этом случае для заболеваемости сохраняется условный характер оценки. О чем косвенно говорит многообразие способов деления оценочной шкалы в данном методе (по Кристлу, Мартину, Штефко и др.). Использование в качестве начала оценочной шкалы нулевого уровня, не выражающего действия оцениваемых факторов эпидемиологического процесса (положительных и отрицательных), также является сомнительным [14].

Устранить отмеченные недостатки позволяет использование медианы в качестве средней величины и всего фактического распределения показателей для нахождения ее доверительных границ. Важно и то, что существует официальная стандартная методика их расчета [15] и традиция применения медианы и ее границ в эпидемиологии [16]. 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. Для этого следует сделать допущение, что сила фактора риска выражается линейной функцией.

В первом случае для градации шкалы можно использовать шаг в 20 перцентилей, соответствующий одной категории заболеваемости. Однако такое совмещение статистических методов приемлемо при небольшом количестве объектов (10–15). При оценке субъектов РФ, количество которых более 80, целесообразно использовать интервал заболеваемости между границами медианы как инструмент градации шкалы. Таким образом, можно получить градацию заболеваемости,

которая базируется на фактическом распределении и факторах, его определяющих. Перевод уровней заболеваемости в категории эпидемиологической обстановки осуществляется указанным выше способом (рис. 2).

В качестве примера оценки эпидемиологической обстановки по субъектам РФ приведем полученные нами результаты по острому вирусному гепатиту В за январь – сентябрь 2011 г. (рис. 3). Исходные данные были взяты на сайте Роспотребнадзора [17]. Эпидемиологическая обстановка 51 субъекта была оценена как благополучная. Неустойчивой и неблагоприятной была обстановка в 22 субъектах. Чрезвычайная эпидемиологическая обстановка – в 9 субъектах, в том числе, например, в Чеченской республике, Курганской, Владимирской и других областях. Однако оценка эпидемиологической обстановки в субъектах РФ по фактическим показателям заболеваемости одного года имеет тот недостаток, что на ее уровень отражается влияние управляемых факторов, в том числе и цикличности. А объективной, в территориальном аспекте, может быть оценка только роли стабильных факторов. Иначе говоря, мы полагаем, что оценивать эпидемиологическую обстановку следует по теоретической заболеваемости рассматриваемого или предстоящего года (по прогнозу). В последующем, после проведения ретроспективного эпидемиологического анализа (РЭА) заболеваемости в субъекте и установления роли детерминант эпидемиологического процесса в показателе рассматриваемого года (внутренний контроль) можно провести корректировку и вновь оценить уже эпидемиологическую ситуацию.

К примеру, если теоретическая заболеваемость соответствовала благополучному состоянию, а фактическая была достоверно выше и различие показателей определялось инфекционно-иммунологическим механизмом, то эпидемиологическая ситуация может рассматриваться как неустойчивая. Или если

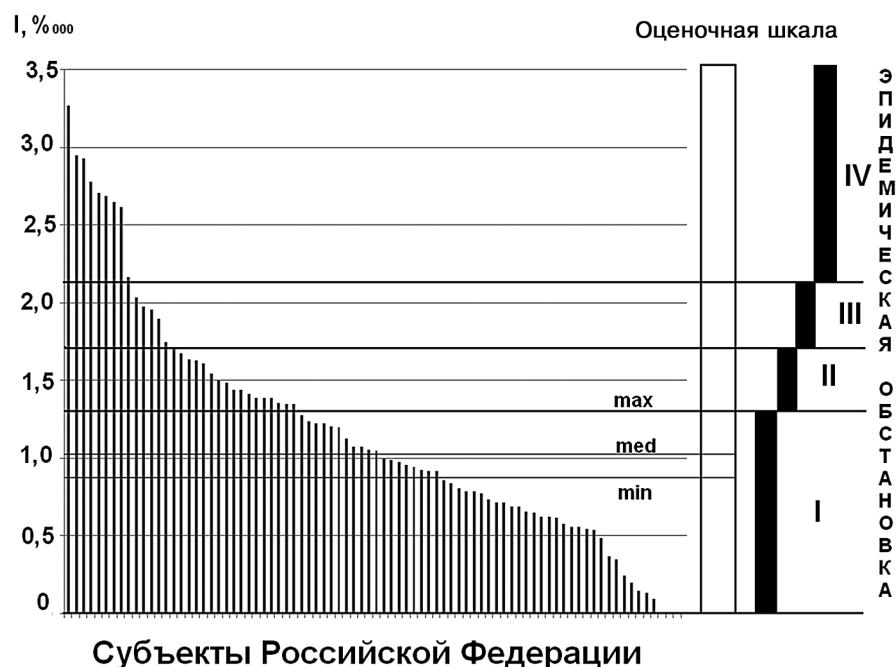


Рис. 3. Оценка эпидемической обстановки в субъектах Российской Федерации по острому вирусному гепатиту В в январе – сентябре 2011 г. (I – благополучная; II – неустойчивая; III – неблагоприятная; IV – чрезвычайная).

По оси абсцисс – субъекты РФ; по оси ординат – заболеваемость на 100 тыс. населения.

фактическая заболеваемость была максимальной (неблагополучное состояние) и определялась факторами реализации механизма передачи, управляемыми санитарно-гигиеническими мероприятиями, то эпидемиологическая ситуация в этом году является чрезвычайной. По существу эпидемиологический анализ позволит решить те задачи, которые в санитарно-эпидемиологической разведке достигались комплексом методов исследования объекта. РЭА является ключом для расшифровки заболеваемости и факторов риска [14].

В научной литературе встречаются описания методик, когда за основу оценки эпидемиологической ситуации берется комплекс показателей, характеризующих проявления эпидемического процесса. На их основе рассчитывается интегральный эпидемиологический показатель, или обобщенный критерий [10, 11]. Используются и средние величины, и тенденции. В комплексе они определяют прогноз и оперативную обстановку, но не дают количественного выражения риска. Даже использование нескольких статистических показателей уступает результатам РЭА с расчетом прогноза как ведущего критерия оценки факторов. Введение абстрактных заменителей показателей заболеваемости, к примеру «рангов» [10], еще больше формализует оценку и, по нашему мнению, затрудняет изучение эпидемиологической ситуации. Может быть за исключением установления ранга эпидемиологической значимости объекта.

Все вышеизложенное позволяет нам предложить следующий алгоритм оценки эпидемиологиче-

ской ситуации на объекте (или территории) за год. Первое – изучение фактического распределения по всем объектам (субъектам РФ), ранжирование статистических показателей. Второе – определение медианы и ее доверительных границ, выбор методики градации шкалы заболеваемости. Третье – создание и градация оценочной шкалы с использованием доверительного интервала медианы или центильного метода. Четвертое – оценка заболеваемости и эпидемической обстановки на рассматриваемом объекте. Пятое – оценка эпидемиологической ситуации. Это достигается сравнением оценки фактических и теоретических уровней, с использованием результатов РЭА по установлению ведущих факторов риска, изучением комплекса статистических показателей (заболеваемости, болезненности, смертности и т. п.).

Таким образом, предлагаемая оценка эпидемиологической ситуации может служить завершающим этапом в проведении ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости на конкретной территории.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванников Ю.Г. *Очерки общей эпидемиологии*. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова; 2011.
2. Солодовников Ю.П. Язык эпидемиолога: попытка унификации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1995; 5: 119–22.
3. Черкасский Б.Л. *Риск в эпидемиологии*. М.: Практическая медицина; 2007.
4. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*. СПб.: Издательство ФОЛИАНТ; 2006.
5. Яковлев А.А., Туркутоков В.Б. К дискуссии об определении эпидемиологии как науки и понятии о ее предмете и объекте.

*Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012; 2: 58–61.

6. Колпаков С.Л., Яковлев А.А. Статистические показатели в медицине и эпидемиологии и их классификация. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2005; 3: 116–21.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины.* М.: Медиа Сфера; 1998.
8. Мельниченко П.И., Огарков П.И., Лизунов Ю.В. *Военная гигиена и военная эпидемиология.* М.: Медицина; 2005.
9. Каминский Ю.В., Яковлев А.А. Организация противоэпидемических мероприятий в чрезвычайных ситуациях. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2004; 2: 90–3.
10. Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Чемезова Н.Н., Степаненко Л.А. Оценка заболеваемости вирусным гепатитом С в Иркутской области по интегральному эпидемиологическому показателю. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 6: 120–2.
11. Савилов Е.Д., Алексеева Г.И., Мальцева М.В., Астафьев В.А., Кравченко А.Ф., Бурцева Е.И. Методический подход к оценке эпидемиологической ситуации по обобщенному критерию. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2011; 1: 17–20.
12. Сазыкин В.Л., Сон И.М. Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России. *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* 2006; 10: 65–9.
13. Ушаков А.А. Использование центильного метода статистики в практике научных исследований. *Успехи современного естествознания.* 2008; 5: 150–1.
14. Колпаков С.Л., Туркутыков В.Б. Эпидемиологический анализ и тактика противоэпидемического обслуживания населения. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2006; 3: 27–32.
15. ГОСТ Р ИСО 16269-7. *Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов.* М.; 2004.
16. Бессмертный Б.С. *Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине.* М.: Медицина; 1967.
17. Штинова Т.Т. *Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь–сентябрь 2011; 2011.* Available at: <http://rospotrebnadzor.ru>

Поступила 10.04.14

## REFERENCES

1. Ivannikov Yu.G. *Essays on General Epidemiology. [Ocherki obshchey epidemiologii].* St. Petersburg: VMedA im. S.M. Kirova; 2011. (in Russian)
2. Solodovnikov Yu.P. The language of epidemiologist: in attempt of unification. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 1995; 5: 119–22. (in Russian)

3. Cherkasskiy B.L. *The Risk in the Epidemiology. [Risk v epidemiologii].* Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2007. (in Russian)
4. Zueva L.P., Yafaev R.Kh. *Epidemiology. [Epidemiologiya].* St. Petersburg: Izdatel'stvo FOLIANT; 2006. (in Russian)
5. Yakovlev A.A., Turkutyukov V.B. To debate on the definition of epidemiology as a science and the concept of its subject and object. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2012; 2: 58–61. (in Russian)
6. Kolpakov S.L., Yakovlev A.A. The statistical indicators in medicine and epidemiology and its classification. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2005; 3: 116–21. (in Russian)
7. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Clinical Epidemiology: the Basics of Evidence Based Medicine. [Klinicheskaya epidemiologiya: osnovy dokazatel'noy meditsiny].* Moscow: MediaSfera; 1998. (in Russian)
8. Mel'nichenko P.I., Ogarkov P.I., Lizunov Yu.V. *Military hygiene and military epidemiology. [Voennaya gigiena i voennaya epidemiologiya].* Moscow: Meditsina; 2005. (in Russian)
9. Kaminskiy Yu.V., Yakovlev A.A. Organization of anti-epidemic measures in emergency situations. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2004; 2: 90–3. (in Russian)
10. Astaf'ev V.A., Savilov E.D., Chemezova N.N., Stepanenko L.A. Evaluation of viral hepatitis C in Irkutsk region by integral epidemiological indicators. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 6: 120–2. (in Russian)
11. Savilov E.D., Alekseeva G.I., Mal'tseva M.V., Astaf'ev V.A., Kravchenko A.F., Burtseva E.I. Methodological approach to the evaluation of the epidemiological situation by generalized criterion. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2011; 1: 17–20. (in Russian)
12. Sazykin V.L., Son I.M. Comprehensive assessment of the epidemiological situation of tuberculosis in Russia. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh.* 2006; 10: 65–9. (in Russian)
13. Ushakov A.A. Using the statistical method of centile in practice research. *Uspekhii sovremennogo estestvoznaniya.* 2008; 5: 150–1. (in Russian)
14. Kolpakov S.L., Turkutyukov V.B. Epidemiological analysis and tactics of anti-epidemic services. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 3: 27–32. (in Russian)
15. *State Standard 16269-7. Statistical Interpretation of Data. Median. Determination of the Point Estimate and Confidence Intervals.* Moscow; 2004. (in Russian)
16. Bessmertnyy B.S. *Mathematical Statistics in Clinical, Preventive and Experimental Medicine. [Matematicheskaya statistika v klinicheskoy, profilakticheskoy i eksperimental'noy meditsine].* Moscow: Meditsina; 1967. (in Russian)
17. Shtinova T.T. *The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Federal Center of Hygiene and Epidemiology. Information on Infectious and Parasitic Diseases (Form 1) for January–September 2011; 2011.* Available at: <http://rospotrebnadzor.ru>

Received 10.04.14



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.9-022:578.823.91]-036.2(477.74)

*Васильев К.Г.<sup>1</sup>, Доан С.И.<sup>2</sup>, Савчук А.И.<sup>1</sup>, Козишкурт Е.В.<sup>1</sup>, Гайдей В.Р.<sup>1</sup>, Красницкая Л.В.<sup>3</sup>, Потуенко Л.П.<sup>3</sup>, Садкова А.Б.<sup>3</sup>*

## ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет Минздрава Украины, 65082 Украина, Одесса, Валиховский пер. 2; <sup>2</sup>Украинская военно-медицинская академия МО Украины, 03049 Украина, Киев, ул. Курская, 13а; <sup>3</sup>Главное управление Госсанэпидслужбы в Одесской области Минздрава Украины, 65029, Украина, Одесса, ул. Старопортофранковская, 8

*В статье представлены основные тенденции эпидемического процесса ротавирусной инфекции в одном из регионов юга Украины в 1998–2013 гг. Установлено преобладание среди заболевших детей первого года жизни доминирования контактно-бытового пути передачи. Определены P- и G-генотипы возбудителя, их наиболее распространенные комбинации и динамика смены генотипов в регионе.*

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция; эпидемиология; молекулярно-генетические исследования.

**Для цитирования:** Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 40–46.

*Vasilyev K.G.<sup>1</sup>, Doan S.I.<sup>2</sup>, Savchuk A.I.<sup>1</sup>, Kozishkurt Ye.V.<sup>1</sup>, Haydey V.R.<sup>1</sup>, Krasnitskaya L.V.<sup>3</sup>, Potienko L.P.<sup>3</sup>, Sadkova A.B.<sup>3</sup>*

### PECULIAR PROPERTIES OF THE EPIDEMIC PROCESS OF ROTAVIRUS INFECTION IN THE ODESSA REGION

<sup>1</sup>Odessa National Medical University, 2, Valikhovsky Lane Odessa, Ukraine, 65082; <sup>2</sup>Ukrainian Military Medical Academy, 13a Kurskaya Str., Kyiv, Ukraine, 03049 <sup>3</sup>Main Department of State Sanitary and Epidemic Service in the Odessa region, 8, Staroportofrankovskaya Str., Odessa, Ukraine, 65029

*In the paper there are presented the main tendencies of the epidemic process in rotaviral infection in the one of the southern region of Ukraine during the span of 1998–2013. There was established the prevalence of the contact-house way of the transmission in 1-year-old infants. There were determined the most spread P and G genotypes of the agent, their widely spread combinations and the dynamic changes of genotypes in this region.*

**Key words:** rotaviral infection; epidemiology; molecular and genetic studies.

**For citation:** *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 40–46. (In Russ.)*

В последнее время в структуре возбудителей кишечных инфекций доминируют энтеротропные вирусы, которые постепенно вытесняют бактериальные патогены [1]. Среди возбудителей вирусных диарей ведущая роль принадлежит ротавирусам (РВ). РВ представляют наибольшую опасность для детей грудного и младшего возраста, а также новорожденных и лиц старше 60 лет, у которых заболевание имеет тенденцию к тяжелому течению с выраженной дегидратацией и осложнениями сердечно-сосудистой системы [2]. Высокий уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) обусловлен исключительно высокой активностью контактно-бытового пути передачи возбудителя, обеспечивающей широкое распространение инфекции среди населения, высокой восприимчивостью, особенно детей младшего возраста, а также генетическим и антигенным разнообразием циркулирующих штаммов при недостаточной эффективности перекрестного иммунитета [3, 4]. Для РВИ характерна как спорадическая, так и вспышечная заболеваемость, особенно в детских дошкольных учреждениях и стационарах, связанная с высокой контагиозностью возбудителя

и его устойчивостью к широко используемым дезинфицирующим средствам. Ряд авторов указывают на возрастание роли водного фактора при передаче РВИ, что обусловлено высокой степенью антропогенного загрязнения водных объектов, недостаточно эффективной системой очистки и обеззараживания как сточных вод, так и водопроводной воды, а также высокой устойчивостью возбудителя к низким температурам и его невысокую инфицирующую дозу [5–7]. Высокая социально-экономическая значимость РВИ делает актуальной разработку мероприятий по усовершенствованию эпидемиологического надзора за РВИ.

Целью настоящей работы явилась оценка эпидемиологической значимости и особенностей эпидемического процесса РВИ в Одесской области, а также определение перспектив усовершенствования эпидемиологического надзора с учетом региональных особенностей.

### Материалы и методы

Для эпидемиологического анализа заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) использовались «Отчеты об инфекционной и паразитарной заболеваемости» (форма № 2 годовая) Одесской областной санитарно-эпидемиологической станции за 1998–2012 гг. и Главного управления госу-

**Для корреспонденции:** Доан Светлана Ивановна, доктор мед. наук, проф. каф. эпидемиологии Украинской военно-медицинской академии, e-mail: doan\_c@ukr.net.

дарственной санитарно-эпидемиологической службы в Одесской области за 2013 г. Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа рассчитывались интенсивные показатели, средние темпы прироста и снижения заболеваемости, вычислялись показатели сезонных колебаний и коэффициент сезонности. Проведен анализ результатов лабораторных исследований вирусной контаминации водных объектов: речной (реки Днестр и Дунай), водопроводной, морской и хозяйственно-бытовых сточных вод за 1994–2013 гг. Оценку миграционных и демографических процессов в регионе проводили с использованием данных Госкомстата Украины (режим доступа [www.ukrstat.org.ua](http://www.ukrstat.org.ua)).

Вирусологические исследования проводились на базе Централизованной иммуно-вирусологической лаборатории с диагностикой СПИДа Одесской областной санитарно-эпидемиологической станции. Определение антигена РВ группы А в пробах фекалий и объектах окружающей среды проводили при помощи РНГА с использованием тест-системы “Ротатест” (Россия). Во время расследования вспышки РВИ в 2001 г. использовался экспресс-метод: латексный агглютинационный тест для выявления ротаантигена (РА) в фекалиях (“Санofi Диагностика Пастер”, Франция). Выявление РА осуществляли методом ИФА с использованием тест-системы Premier Rotaclone (Premier, США). Выделение РНК РВ осуществляли из 20% осветленных фекальных экстрактов методом аффинной сорбции на силикогель с использованием набора Рибо-Сорб (“Ампли-Сенс”, Россия).

Генетическая идентификация выделенных вирусов проводилась методом мультиплексной ОТ-ПЦР на базе Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии г. Минск (Беларусь).

## Результаты и обсуждение

Согласно данным годовых статистических отчетных форм № 2, удельный вес ОКИ в структуре инфекционной патологии за исследуемый период в Одесской области составил в среднем  $32,3 \pm 1,6\%$ . Среди причин смерти детей первого года жизни от инфекционных и паразитарных заболеваний на долю кишечных инфекций за изучаемый период пришлось  $20,6 \pm 1,9\%$ . Удельный вес верифицированных кишечных инфекций составил в среднем  $35,4 \pm 3,6\%$ , в том числе РВИ  $14,5 \pm 2,9\%$ . Удельный вес дизентерии в структуре ОКИ установленной (бактериальной) этиологии за изучаемый период снизился с  $22,6\%$  (2000) до  $3,9\%$  (2013) ( $p < 0,001$ ).

При ретроспективном анализе многолетней динамики заболеваемости ОКИ за 1998–2013 гг. установленной и неустановленной этиологии на территории Одесской области имела тенденцию к повышению с темпом прироста  $+6,0$  и  $+10,0\%$  соответственно. Выявлена статистически значимая корреляционная связь между показателями заболеваемости ОКИ установленной и неустановленной этиологии ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,001$ ), а также между показателями заболеваемости ОКИ установленной и неустановленной этиологии и РВИ ( $r = 0,89$  и  $r = 0,90$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Можно предположить, что на заболеваемость кишечными инфекциями бактериальной, вирусной и неустановленной этиологии влияют единые природные и социальные факторы, вызвавшие параллельный рост и снижение заболеваемости, при этом значительная часть случаев ОКИ неустановленной этиологии могла быть недиагностируемыми случаями шигеллезов, РВИ, ОКИ, вызванными условно-патогенными возбудителями или другими энтеротропными вирусами.

Официальная регистрация РВИ начала проводиться в Одесской области с 1998 г., однако исследования носили выборочный характер и не давали представления об истинном уровне заболеваемости. Заболеваемость РВИ в 1998–2000 гг. была низкой –  $0,88$ – $4,19$  на 100 тыс. населения, что было связано с неполным обследованием больных. После вспышки РВИ зимой 2001 г., объем проводимых исследований на обнаружение ротавирусов увеличился. В результате в 2002–2013 гг. была зарегистрирована высокая заболеваемость РВИ со средним темпом прироста  $+137,6\%$  (рис. 1). Проведенный анализ показал, что причинами роста показателей заболеваемости явилось не только увеличение числа заболевших, но и расширение возможностей лабораторной диагностики (внедрение индикации возбудителя с помощью быстрых тестов) и увеличение числа обследованных лиц.

Было выявлено, что интенсивность эпидеми-

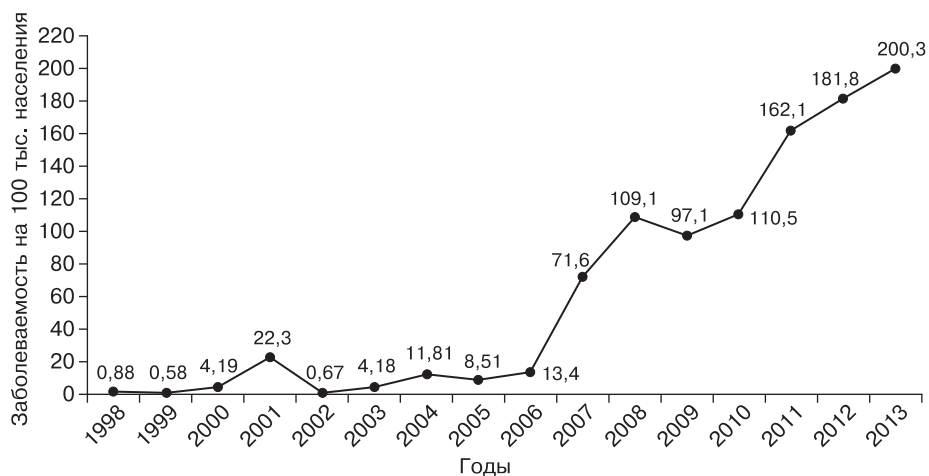


Рис. 1. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией в Одесской области (1998–2013).

ческого процесса РВИ среди городских жителей была в 2,3 раза выше, чем в сельской местности, –  $376,7 \pm 19,3$  против  $160,7 \pm 16,1$  на 100 тыс. населения ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто в эпидемический процесс вовлекались дети дошкольного возраста. В возрастных группах 0–1, 1–2 года и 3–5 лет заболеваемость составляла  $807,2 \pm 76,6$ ;  $662,1 \pm 89,1$  и  $736,3 \pm 60,8$  на 100 тыс. населения соответственно. Заболеваемость регистрировалась в виде как спорадических случаев, так и вспышек в детских дошкольных учреждениях. РА не определялся в фекалиях новорожденных, что, вероятно, связано с наличием пассивного иммунитета, полученного трансплацентарно от матери.

Интенсивность эпидемического процесса уменьшалась с возрастом и у детей 5–9 и 10–14 лет составляла  $23,0 \pm 1,05$  и  $4,2 \pm 0,9$  на 100 тыс. населения соответственно. При этом РВИ протекала тяжелее у детей раннего возраста, чем у детей старшего возраста, и требовала госпитализации и назначения инфузионной терапии.

Среди взрослых заболеваемость была минимальной ( $0,64 \pm 0,1$  на 100 тыс. населения), что можно объяснить преимущественно легким течением РВИ, вследствие чего больные не обращаются за медицинской помощью и, следовательно, не обследуются.

Изучение внутригодовой динамики заболеваемости населения с расчетом показателя сезонных колебаний выявило, что РВИ регистрировалась в течении всего года, но с четко выраженной зимне-весенней сезонностью, которая является характерным эпидемиологическим отличием РВИ от других ОКИ. Первыми в эпидемический процесс вовлекались дети 6 мес жизни. В этой возрастной группе сезонный подъем начинался в сентябре и заканчивался в марте (рис. 2). Затем заболеваемость повышалась в возрастных группах 6–11 мес и 1–2 года – с декабря по март. У детей 3–5 лет начало сезонного подъема

запаздывало на 1 мес – с января по апрель. Повышение заболеваемости у детей старших возрастных групп и взрослых отмечалось с марта по август. У детей в возрасте 6 мес – 5 лет, кроме повышения заболеваемости в холодное время года, имел место также летний подъем в июле-августе, связанный, вероятно, с сочетанным действием пищевого (употребление овощей и фруктов, контаминированных ротавирусами), контактно-бытового и водного (купание в рекреационной зоне города) путей передачи инфекции. Следует отметить, что летний сезонный подъем заболеваемости отсутствовал у детей 6 мес жизни, что, вероятно, связано с характером питания и ограниченным кругом контактов в этом возрасте. Повышение заболеваемости РВИ в сентябре у детей 6 мес жизни могло быть связано с летним подъемом заболеваемости РВИ старших детей и взрослых, которые являлись источником инфекции в семьях в силу длительно сохраняющегося вирусоносительства и реализации контактно-бытового пути передачи возбудителя [4].

При анализе внутригодовой динамики заболеваемости РВИ и ОКИ, установленной и неустановленной этиологии, было выявлено, что для ОКИ, в отличие от РВИ, была характерна летне-осенняя сезонность. Так, подъем заболеваемости ОКИ у детей 1 мес – 5 лет продолжался с июля по сентябрь, а у детей старше 5 лет и взрослых – с июля по ноябрь. У детей первых 5 лет жизни подъем заболеваемости ОКИ также отмечался в холодное время года – в феврале – апреле, возможно, за счет нерасшифрованных случаев РВИ.

Известно, что возбудитель РВИ обладает высокой устойчивостью к факторам внешней среды, что способствует поддержанию эпидемического процесса [3, 5–8]. Сброс сточных вод в море в Одессе проводится из двух крупных коллекторов: Южного и Северного. Характер морских течений в акватории Одесского залива способствует направлению части сточных вод к городским пляжам. Вследствие этого морская вода становится одним из факторов, способствующих распространению кишечных вирусов в летнее время [9]. Другим фактором, вызывающим загрязнение морской воды в летнее время, являются ливневые дожди, когда значительная часть контаминированной дождевой воды попадает непосредственно в прибрежную зону из-за недостаточной мощности ливневой канализации. Длительное (с 1998 по 2013 г.) мониторинговое за циркуляцией РВ в объектах окружающей среды выявило значительное распространение возбудителя в водных объектах. Несмотря на то что уро-

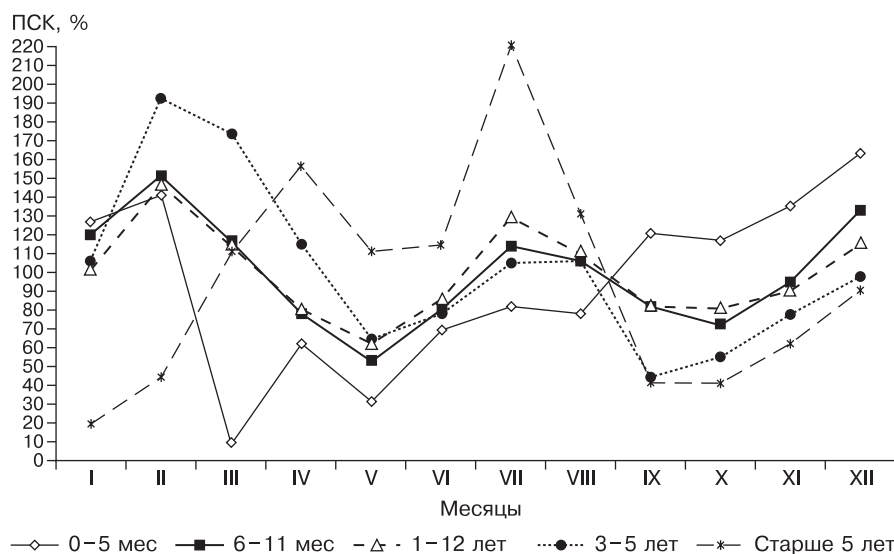


Рис. 2. Внутригодовая динамика заболеваемости РВИ в зависимости от возраста.

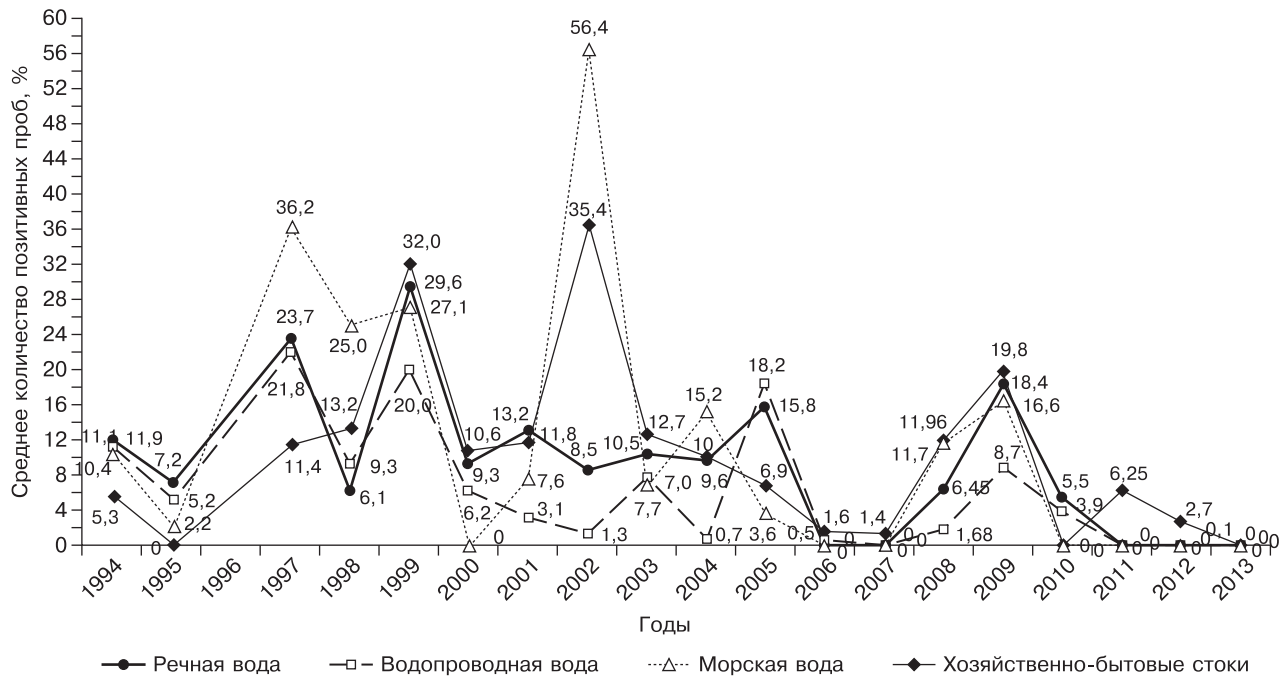


Рис. 3. Результаты исследования проб воды на РВ (1994–2013).

вень загрязнения водопроводной воды в Одессе значительно колебался в разные годы ( $7,0 \pm 1,8\%$  проб), он находился в прямой корреляционной зависимости с уровнем контаминации речной воды ( $10,3 \pm 2,0\%$ ) ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 3). Кроме того, была выявлена высокая инфицированность РВ хозяйственно-бытовых стоков ( $12,9 \pm 3,9\%$ ) и морской воды ( $11,3 \pm 2,5\%$ ) ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,001$ ), что косвенно может свидетельствовать о высоком уровне заболеваемости населения стертными и атипичными формами РВИ и недостаточном обеззараживании водопроводной воды и хозяйственно-бытовых стоков.

Анализ многолетней внутригодовой динамики загрязнения водных объектов в Одесской области показал, что удельный вес положительных проб на РА в воде распределительной сети также находится в прямой корреляционной зависимости от загрязнения речной воды ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) и достигает максимальных значений в марте-апреле в результате паводков на реках Днестр и Дунай, откуда проводится забор воды для населения Одессы и области (рис. 4).

Интересен тот факт, что РА в водопроводной воде определяется даже тогда, когда речная вода не загрязнена РВ. Помимо неудовлетворительного состояния водопроводных сетей и вторичного загрязнения воды распределительной сети вследствие аварий, данный факт можно объяснить просачиванием грунтовых вод в просвет водопроводных труб из-за негерметичности последних и создания отрицательного давления в трубопроводе, связанного с перебоями в подаче воды [7, 9].

В марте РА начинает определяться и в сточных

водах, что указывает на циркуляцию РВ среди населения. Удельный вес положительных находок постепенно увеличивается и достигает максимума в июле, коррелируя с удельным весом положительных находок РА в морской воде ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ). Однако нами не выявлено значимой корреляционной связи между заболеваемостью РВИ и уровнем контаминации водных объектов, что связано с непродолжительностью контаминации. Таким образом, мы сделали вывод, что, несмотря на значительное распространение РВ в Одесской области, водный путь передачи не является главным. В пользу этого свидетельствует и рост заболеваемости РВИ в 2011–2013 гг. при удовлетворительных показателях качества водопроводной и морской воды. С другой стороны, наличие прямой корреляционной связи между заболеваемостью детей старше 5 лет и контаминацией морской воды ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ) свидетельствует о роли морской воды в подъеме заболеваемости РВИ в этой возрастной группе в летнее время.

Роль водного фактора в распространении инфекции была также доказана во время вспышки РВИ зимой 2000–2001 гг., когда ОКИ заболело около 4 тыс. человек, чему предшествовало увеличение содержания РА в водопроводной воде. Заболеваемость регистрировалась преимущественно среди детей первых четырех лет жизни (72%), проживавших в Одессе и четырех прилегающих районах области, пользующихся водопроводной водой Беляевского водопровода (р. Днестр). РВИ была подтверждена лабораторно и клинико-эпидемиологически в 15,8% случаев. Доля ОКИ бактериальной этиологии (шигеллы, сальмонеллы, условно-патогенная флора) составила 40,3%.



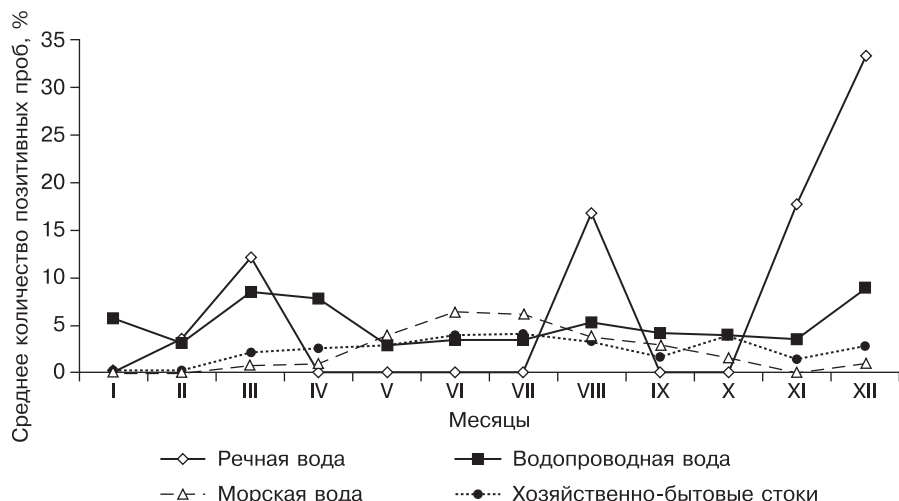


Рис. 4. Внутригодовая динамика загрязнения водных объектов ротавирусами в Одесской области.

В 43,9% случаев этиология ОКИ осталась нерасшифрованной. В результате этой вспышки был выявлен высокий уровень вирусносительства среди реконвалесцентов, что впоследствии позволило определить контактно-бытовой путь передачи как основной. С контактно-бытовым путем передачи связана вся вспышечная заболеваемость в детских организованных коллективах на протяжении последних 5 лет. Причинами вспышек стали случаи вирусносительства среди персонала детских дошкольных учреждений и нарушения санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов. В отдельных случаях реконвалесцентное вирусносительство без соответствующей терапии сохранялось на протяжении 2–3 мес.

Определение генотипа было проведено у 484 изолятов РВ группы А, выделенных от больных ОКИ в 2007–2013 гг. В 97,3% случаев был идентифицирован G-генотип, в 96,7% – Р-генотип. Оба

G- и Р-генотипы определялись в 94% случаев. Сочетание двух G-или двух Р-генотипов определялось в 0,4 и 0,2% соответственно. Всего было идентифицировано 6 G-генотипов (G1, G2, G3, G4, G9 и G12) и 3 Р-генотипа (P[4], P[6], P[8]). Часть изолятов не идентифицирована по G- и Р-генотипам (2,7 и 3,3% соответственно). Наиболее распространенными были 4 комбинации генотипов, которые постоянно циркулировали в регионе на протяжении изучаемого периода (P[8]G1; P[8]G3, P[8]G4, P[4]G2). Еще 4 комбинации генотипов (P[8]G2; P[8]G12, P[4]G1; P[6]G2) определялись не постоянно, обычно на протяжении 1–2 лет, и не занимали доминирующего положения. К ред-

ким были отнесены сочетания, удельный вес которых в разные годы колебался от 1 до 5% (P[8]G2; P[8]G3, P[8]G9, P[4]G3; P[4]G4, P[9]G3) (рис. 5).

В 2007 и 2008 гг. в регионе преобладал генотип P[8]G1, удельный вес которого среди других генотипов составлял 46 и 29,4% соответственно. В 2010 и 2011 гг. произошла смена доминирующего генотипа на P[8]G3–35,2 и 51,1% соответственно. На протяжении последних 3 лет (2011–2013) в генетической структуре возбудителя первое место по частоте принадлежало генотипу P[8]G4, т. е. смена доминирующего генотипа происходила в течении 2–3 сезонов активной циркуляции вируса и ее динамика коррелировала с уровнем заболеваемости детей первых 5 лет жизни ( $r = 0,66; p < 0,01$ ).

Таким образом, на территории Одесской области в 2007–2013 гг. циркулировали 14 генотипов РВ группы А, что не характерно для других регионов Украины [9, 10] и Российской Федерации [3, 11, 12],

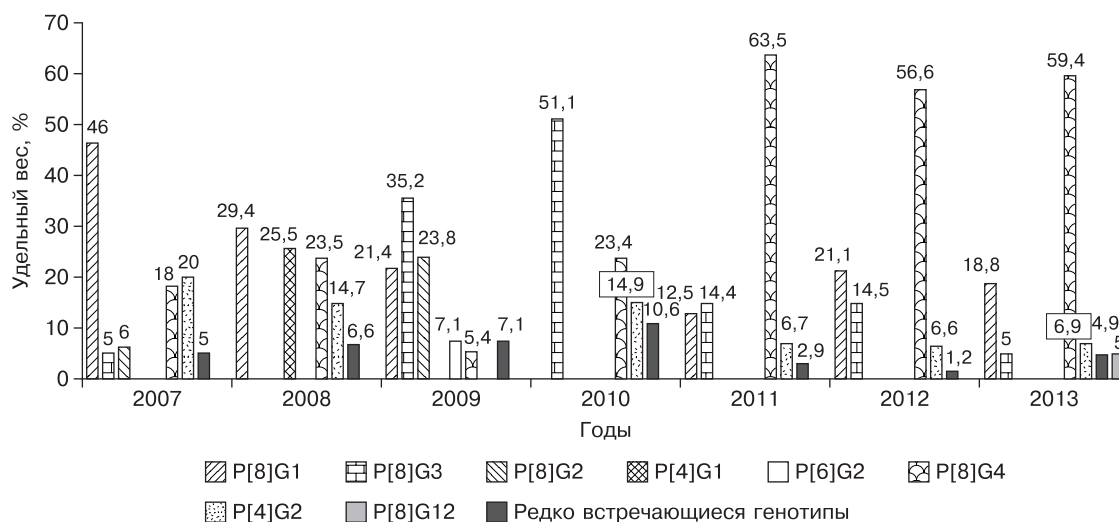


Рис. 5. Частота встречаемости генотипов РВ группы А в Одесской области (2007–2013).

где подобное генетическое разнообразие отсутствовало. В то же время спектр основных генотипов был сопоставим с генотипами, доминирующими во всем мире [13–15]. Такое разнообразие возбудителя в регионе связано, на наш взгляд, с рядом социально-географических особенностей Одесской области в сравнении с другими регионами Украины. Так, область занимает одно из первых мест по численности (2 млн 356 тыс.) и плотности населения (6,3 тыс. человек на 1 км<sup>2</sup>), характеризуются позитивным сальдо как внешней (+2,0 тыс.), так и внутренней (+2,9 тыс.) миграции, а также положительной динамикой демографических процессов. Установлена тесная корреляционная связь между активностью миграционных и демографических процессов в Одесской области и заболеваемостью РВИ ( $r = 0,86$  и  $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$  соответственно), а также заболеваемостью ОКИ уточненной ( $r = 0,70$  и  $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$  соответственно) и неуточненной ( $r = 0,74$  и  $r = 0,84$ ;  $p < 0,001$  соответственно) этиологии.

### Выводы

1. Заболеваемость РВИ в Одесской области в 1998–2013 гг. имела тенденцию к увеличению с темпом прироста +137,6%, что связано как с улучшением лабораторной диагностики РВИ, так и с тенденцией вытеснения бактериальных кишечных патогенов вирусными.

2. Эпидемический процесс РВИ характеризовался преобладанием детей первого года жизни, регистрацией как вспышечной, так и спорадической заболеваемости и зависел от миграционных и демографических процессов.

3. Основными путями передачи РВИ на территории Одесской области являются водный и контактно-бытовой с преобладанием последнего. Причинами служат высокая контаминация РВ водных объектов, недостаточная эффективность методов обеззараживания водопроводной воды и хозяйственно-бытовых стоков и длительное вирусоносительство (до 2–3 мес).

4. В отличие от других регионов Украины, а также Российской Федерации в Одесской области в 2007–2013 гг. генетический спектр циркулировавших РВ был представлен шестью G- и тремя P-генотипами, дававшими суммарно 14 комбинаций. Наиболее распространенные 4 комбинации генотипов (P[8]G1; P[8]G3, P[8]G4, P[4]G2) занимали доминирующее положение на протяжении 2–3 эпидемических сезонов. Еще 4 сочетания (P[8]G2; P[8]G12, P[4]G1; P[6]G2) определялись непостоянно, обычно на протяжении 1–2 лет, и не занимали доминирующего положения.

5. Эпидемиологический надзор за РВИ на территории Одесской области требует усовершенствования. С этой целью необходимо ввести плановое обследование на РВ декретированных контингентов, контактных в очагах инфекции, выявление и санацию вирусоносителей. Широкое использование молекулярно-генетических методов исследова-

ния позволит проводить мониторинг за географическим распространением отдельных генотипов, определять источники и пути распространения возбудителя, разработать прогностические критерии ухудшения эпидемической ситуации и решить вопросы планирования специфической профилактики РВИ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Повиличенко И.П., Туркутюков В.Б., Воронок В.М., Тарасенко Т.Г., Баранов Н.И. Эпидемиология ротавирусной инфекции и особенности профилактики при формировании групповой и вспышечной заболеваемости в дошкольных образовательных учреждениях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2005; 3: 39–41.
2. Сагалова О.И., Ратникова Л.И. Ротавирусная инфекция у взрослых. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004; 6: 20–4.
3. Горбунова М.Г. *Эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в Омской области: Дисс. ... канд. мед. наук*. Омск; 2010.
4. Зарубинский В.Я., Ловердо Р.Г., Егоренкова И.Л. Вопросы эпидемиологической диагностики ротавирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 1: 30–4.
5. Сергеев В.И., Вольдшмидт Н.Б., Сармометов Е.В., Кудреватых Е.В., Турковская Н.О. Водный путь передачи ротавирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004; 6: 17–20.
6. Дзюблік І.В., Обертинська О.В., Костенко І.Г., Тіхенко Н.М., Миколенко Н.І., Хатинська Ж.В. та інші. Поширення ротавірусів у водних об'єктах довкілля України. *Інфекційні хвороби*. 2008; 4: 38–42.
7. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Засипка Л.И., Красницкая Л.В., Садкова А.Б., Котлик Л.С. и др. Гигиеническая оценка загрязнения вирусами водных объектов и питьевой воды в Одесской области. Сообщение четвертое: ротавирус и ротавирусная инфекция. *Профилактическая медицина*. 2011; 4: 36–42.
8. Повиличенко И.П. *Эпидемиологические закономерности эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории г. Владивостока: Дисс. ... канд. мед. наук*. Владивосток; 2006.
9. Васильев К.Г., Козишкурт Е.В. Современная эпидемиология и парадоксы гепатита А. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; 3: 12–8.
10. Обертинська О.В. *Поширення рота вірусів на території України та удосконалення методичних підходів до їх визначення в водних об'єктах довкілля: Дисс. ... канд. мед. наук*. Київ; 2010.
11. Дзюблік І.В., Соловйов С.О. Нові підходи до прогнозування генотип-специфічної ефективності вакцини «Ротарікс» для профілактики ротавірусної інфекції в Україні. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2013; 2: 29–31.
12. Федорова О.Ф. *Идентификация, молекулярно-биологическая характеристика и анализ циркуляции ротавирусов разных G/P типов: Дисс. ... канд. биол. наук*. Нижний Новгород; 2006.
13. Жираковская Е.В. *Молекулярно-генетическая характеристика ротавирусов, циркулирующих в Новосибирске у детей раннего возраста: Дисс. ... канд. биол. наук*. Кольцово; 2009.
14. *Global Rotavirus Information and Surveillance Bulletin*. 2011; 4. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/3\\_Final\\_RV\\_bulletin\\_Jan\\_Dec.2010-Data\\_nov.11](http://www.who.int/immunization/sage/3_Final_RV_bulletin_Jan_Dec.2010-Data_nov.11).
15. Enverony-Laryea C.C., Sagoe K.W., Damanka S., Lartey B., Armah G.E. Rotavirus genotypes associated with severe acute diarrhea in southern Ghana: a cross-sectional study. *Virology J*. 2013; 10: 287. Available at: <http://www.virologyj.com/content/10/1/287>.

16. Shulman L.M., Silberstein L., Alfandari J., Mendelson E. Genotyping rotavirus RNA from archives rotavirus-positive rapid test strips. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (1). Available at: [http://wwwnc.cdc.gov/article/17/1/10\\_1132](http://wwwnc.cdc.gov/article/17/1/10_1132) article.

Поступила 12.12.14

#### REFERENCES

1. Povilichenko I.P., Turkutuykov V.B., Voronok V.M., Tarasenko T.G., Baranov N.I. Rotaviral infection epidemiology and specific prevention in forming group morbidity and outbreak morbidity in pre-school institutions. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2005; 3: 39–41. (in Russian)
2. Sagalova O.I., Ratnikova L.I. Rotaviral infection in adults. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2004; 6: 20–4. (in Russian)
3. Gorbunova M.G. *Epidemiological Characteristics of Rotaviral Infection in Omsk Region: Diss.* Omsk; 2010. (in Russian)
4. Zarubinskiy V.Ya., Loverdo R.G., Egorenkova I.L. Problems in the epidemiological diagnosis of rotaviral infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2012; 1: 30–4. (in Russian)
5. Sergevni V.I., Vol'dshmidt N.B., Sarmometov E.V., Kudrevatykh E.V., Turkovskaya N.O. Water transmission route of rotaviral infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2004; 6: 17–20. (in Russian)
6. Dzyublik I.V., Obertins'ka O.V., Kostenko I.G., Tikhenko N.M., Mykolenko N.I., Khatins'ka Zh.V. et al. Spreading of rotaviruses in water bodies of Ukrainian environment. *Infektsiyi khvorobi.* 2008; 4: 38–42. (in Ukrainian)
7. Mokienko A.V., Petrenko N.F., Zaspka L.G., Krasnitskaya L.V., Sadkova A.B., Kotlik L.S. et al. Hygienic estimation of water sources and drinking water pollution by viruses in the Odessa region. The fourth report: rotavirus and rotaviral infection. *Profilakticheskaya meditsina.* 2011; 4: 36–42. (in Russian)
8. Povilichenko I.P. *Epidemiological Peculiarities of the Epidemic Process of Rotaviral Infection in Vladivostok: Diss.* Vladivostok; 2006. (in Russian)
9. Vasil'ev K.G., Kozishkurt Ye.V. Current epidemiology and paradoxes of hepatitis A. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2009; 3: 12–8. (in Russian)
10. Obertins'ka O.V. *Spreading of Rotaviruses in Ukraine and Improvement of Methodological Approaches in Connection of their Detection in Water Bodies of Ukraine: Diss.* Kiev; 2016. (in Ukrainian)
11. Dzyublik I.V., Solov'ev S.O. The new approaches in prognostics

of “Rotarix” genotype specific efficacy for prevention of rotaviral infection in Ukraine. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologiya.* 2013; 2: 29–34. (in Ukrainian)

12. Fedorova O.F. *Identification, Molecular and Biological Characteristics and Circulation Analysis of Different G[P] Types of Rotaviruses: Diss.* Nizhniy Novgorod; 2006. (in Russian)
13. Zhirakovskaya E.V. *Molecular and Genetic Characteristic of Rotaviruses Circulating in Novosibirsk in Early Age Children: Diss.* Kol'tsovo; 2009. (in Russian)
14. *Global Rotavirus Information and Surveillance Bulletin.* 2011; 4. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/3\\_Final\\_RV\\_bulletin\\_Jan\\_Dec.2010-Data\\_nov.11](http://www.who.int/immunization/sage/3_Final_RV_bulletin_Jan_Dec.2010-Data_nov.11).
15. Enverony-Laryea C.C., Sagoe K.W., Damanka S., Lartey B., Armah G.E. Rotavirus genotypes associated with severe acute diarrhea in southern Ghana: a cross-sectional study. *Virology J.* 2013; 10: 287. Available at: <http://www.virologyj.com/content/10/1/287>.
16. Shulman L.M., Silberstein L., Alfandari J., Mendelson E. Genotyping rotavirus RNA from archives rotavirus-positive rapid test strips. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (1). Available at: [http://wwwnc.cdc.gov/article/17/1/10\\_1132](http://wwwnc.cdc.gov/article/17/1/10_1132) article.

Received 12.12.14

#### Сведения об авторах:

**Васильев Константин Георгиевич**, доктор мед. наук, проф. каф. общей и клинической эпидемиологии и биобезопасности ОНМедУ, 65114, г. Одесса, а/я 202; **Савчук Антонина Ивановна**, доктор мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней ОНМедУ, e-mail: [savchuk.antonina.1966@gmail.com](mailto:savchuk.antonina.1966@gmail.com); **Козишкurt Елена Владимировна**, канд. мед. наук, доцент каф. общей и клинической эпидемиологии и биобезопасности ОНМедУ, e-mail: [kozishkurtelena@rambler.ru](mailto:kozishkurtelena@rambler.ru); **Гайдей Виктор Романович**, доктор мед. наук, проф. каф. детских инфекционных болезней ОНМедУ; **Красницкая Людмила Васильевна**, зав. отделом эпидемиологического надзора Главного управления Госсанэпидслужбы в Одесской области Минздрава Украины; **Потиенко Лариса Петровна**, зав. отделом эпидемиологического мониторинга Главного управления Госсанэпидслужбы в Одесской области Минздрава Украины; **Садкова Александра Борисовна**, врач-эпидемиолог Главного управления Госсанэпидслужбы в Одесской области Минздрава Украины

---

## ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.921.5-06:616.1/8

Деева Э.Г., Зубкова Т.Г., Дунаева Н.В., Кольцебаева С.Ж., Челаева Г.Ю., Туманова Е.В., Цыпкин Е.М., Деева Ю.И., Шевчик Ю.И., Киселев О.И.

### СИСТЕМНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ГРУПП РИСКА

ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

---

*Патогенетические механизмы развития гриппозной инфекции, с одной стороны, являются пусковым фактором развития ряда заболеваний (бронхиальная астма, неврологические заболевания и др.), а с другой – усугубляют течение сопутствующей соматической патологии, приводя к тяжелому, осложненному течению инфекции и смертельным исходам в группах риска. Два компонента гриппа – синдром системного воспаления, проявляющийся в гиперпродукции цитокинов, и синдром генерализованного сосудистого тромбоза (ДВС) являются наиболее важными составляющими патогенеза гриппа и играют критическую роль в развитии тяжелых форм инфекции, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Анализ патогенетических механизмов развития заболеваний, входящих в группы риска, необходим для выработки целенаправленной комплексной тактики профилактики, лечения и диспансеризации, что позволит предотвратить смертность в данных группах.*

**Ключевые слова:** грипп; группы риска; «цитокиновый шторм»; системное воспаление; генерализованный сосудистый тромбоз; отсроченная смертность.

**Для цитирования:** Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 47–53.

Deeva E. G., Zubkova T. G., Dunaeva N.V., Koltsebaeva S. Zh., Chelaeva G. Yu., Tumanova E.V., Tsyarkin E. M., Deeva Yu. I., Shevchik Yu. I., Kiselev O. I.

SYSTEMIC PROCESSES IN INFLUENZA INFECTION, AS A TRIGGERS OF THE DEVELOPMENT OF SOMATIC PATHOLOGY IN PATIENTS AT RISK.

Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376

*Pathogenetic mechanisms of influenza infection on the one hand are the triggering factor of certain diseases (asthma, neurological diseases and others.), on the other hand they worsen the course of concomitant somatic pathology, leading to severe, complicated course of infection and lethal outcomes in high-risk groups. The two components of the flu - a syndrome of systemic inflammation, which is manifested in the overproduction of cytokines and generalized vascular thrombosis syndrome (VTS) are the most important components of the pathogenesis of influenza and play a critical role in the development of severe infections, especially in patients with a history of premorbid background. Analysis of the pathogenic mechanisms of diseases, at risk, is necessary for the development of a comprehensive targeted tactics prevention, treatment and medical examination that will prevent mortality in these groups.*

**Key words:** flu risk groups; "cytokine storm"; systemic inflammation; generalized vascular thrombosis; delayed mortality

**For citation:** Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 47–53. (In Russ.)

---

У пациентов с хроническими заболеваниями наблюдается повышенный риск развития осложнений и смертельных исходов при гриппозной инфекции. Очевидно, что существуют общие патогенетические механизмы гриппа и таких заболеваний, как бронхиальная астма, диабет, сердечно-сосудистая патология, что усугубляет течение инфекции и приводит к развитию тяжелых, зачастую несовместимых с жизнью осложнений. Объективный анализ причин осложненного течения гриппа у пациентов с отягощенным преморбидным фоном, основанный на четком понимании

основных процессов патогенеза, необходим для выработки профилактики и лечения для предотвращения развития осложненных и смертельных исходов в группах риска.

Вирус и вирусная репродукция, приводящие к накоплению таких компонентов вируса, как поверхностные антигены (НА,NA), компоненты вирусной мембраны (M1, M2), вирусные РНК, являются пусковыми факторами неспецифического иммунного ответа. Далее разворачиваются процессы последовательного перехода одной стадии патогенеза в другую: выход вируса за пределы ворот инфекции; виремия; заражение макрофагов, моноцитов; запуск синтеза цитокинов и развитие «цитокинового шторма»; поражение эндотелия сосудов, нарушение микроциркуляции – появление начальных признаков системного поражения органов и тканевой гипоксии;

---

**Для корреспонденции:** Деева Элла Германовна, канд. мед. наук заведующая специализированной клиникой ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, edeeva@hotmail.com.



инфильтрация легких, развитие обструктивных процессов в легких.

Два компонента современного гриппа – “цитокиновый шторм” и синдром генерализованного сосудистого тромбоза (диссеминированное внутрисосудистое свертывание – ДВС) являются наиболее важными составляющими патогенеза гриппа.

Под “цитокиновым штормом” подразумевается реакция организма на вирусную инфекцию, выражающаяся в гиперпродукции провоспалительных цитокинов – TNF $\alpha$ , интерферонов I и II типов, IL-6, IL-8 [1]. Активация синтеза цитокинов приводит к деструктивным последствиям, которые проявляются массовым апоптозом клеток эндотелия сосудов и являются фоном для развития диффузного системного воспалительного синдрома. В этих условиях на повреждения сосудистой стенки реагируют органы с высокой васкуляризацией: легкие, почки, мозг. С другой стороны, “цитокиновый шторм” стимулирует макрофагальную и нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани, что приводит к массовой миграции лейкоцитов в очаги воспаления и оказывает сильное воздействие на прогрессирующее развитие патологического процесса в легких. Активированные нейтрофилы являются источником фермента – эластазы, компонента, приводящего к обструктивным процессам и распаду легочной ткани. Продукты распада легочной ткани активируют синтез провоспалительных цитокинов, избыток которых на стадии осложнений может играть роковую роль в развитии системного поражения органов и летальном исходе заболевания [2]. В этот период происходят значительные изменения метаболизма в пораженных клетках и тканях – развитие деструктивных процессов, связанных с активацией клеточных протеаз и протеаз межклеточного матрикса (PAMPS, PRRS), клеточных факторов, белков теплового шока, ферментных систем синтеза оксида азота и генерирование свободных радикалов кислорода с последующей активацией транскрипции генов провоспалительного ответа. Так, универсальный транскрипционный фактор NF-kB является ключевым звеном в развитии гриппозной инфекции, а его высокая чувствительность к свободным радикалам приводит к тому, что после первичного “запуска” он экспрессируется на протяжении всей инфекции, поддерживая воспаление и усугубляя течение патологического процесса. Наряду с активацией продукции провоспалительных цитокинов при гриппе (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ ), происходит индукция синтеза хемокинов – RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1, MCP-3, IP-10.

Анализ цитокинового статуса больных гриппом A(H1N1)pdm2009 в пандемический период показал, что у многих больных с осложненными формами заболевания наблюдался чрезвычайно высокий уровень цитокинов, стимулирующих иммунный ответ Th 1-го типа (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-15, IL-12p70) и Th 17-го типа (IL-8, IL-9, IL-17, IL-6). Th-1-иммунный ответ играет важную роль в антимикробном и про-

тивовирусном иммунитете. Th-17-иммунный ответ играет ключевую роль в элиминации вирусов и бактерий, но одновременно данный тип иммунного ответа вовлечен в воспалительные процессы при аутоиммунных заболеваниях, бронхиальной астме. Повышение уровня IFN- $\gamma$ , IL-8, IL-9, IL-13 и IL-10 в периферической крови у больных гриппом является характерным признаком тяжелого течения заболевания. Высокий уровень IL-17 и TNF $\alpha$  коррелирует с тяжестью течения заболевания. Повышение продукции IL-15, IL-12p70 и IL-6 характерно для критических состояний.

Сосудистый компонент и ДВС-синдром являются одним из наиболее важных составляющих патогенеза гриппа. Гиперпродукция цитокинов и их действие на сосудистую стенку, адгезия моноцитов и нейтрофилов на сосудистой стенке приводят к активации тромбоза и инфильтрации нейтрофилов в тканях [3]. Физиологический ответ на вирусемию включает активацию защитных механизмов, в том числе миграцию активированных нейтрофилов и моноцитов, выброс медиаторов воспаления, локальную дилатацию кровеносных сосудов, повышение проницаемости эндотелия сосудов и активацию системы свертывания крови – тромбоз. Повреждение эндотелия сосудов запускает активацию провоспалительного ответа и коагуляции крови, а также дальнейшее развитие системного поражения органов. Активация клеток иммунной системы также приводит к выбросу цитокинов и медиаторов воспаления белковой и небелковой (нецитокиновой) природы. К наиболее важным интермедиаторам воспаления относятся TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, вызывающие диффузный системный воспалительный синдром. Гиперпродукция C-реактивного белка является маркером генерализованного воспаления и сердечно-сосудистых осложнений. К медиаторам, обладающим эндотоксическими свойствами и вазодилатирующей активностью, относятся гистамин, простагландины, тромбоксан A<sub>2</sub>, оксид азота. Таким образом, длительная провоспалительная реакция приводит к развитию плохо контролируемых процессов, связанных с гиперпродукцией цитокинов, а “цитокиновый шторм” в свою очередь – к нарушению микроциркуляции, повреждению эндотелия сосудов, системному поражению органов и отеку легких.

Преморбидный фон в виде диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваний представляет особую опасность с точки зрения развития фатальных осложнений при гриппе, что напрямую связано с патогенезом этих заболеваний, реализуемым в рамках процессов, наблюдаемых при гриппозной инфекции. Анализ причин смертности от гриппа свидетельствует, что причины носят комплексный характер и распределены по времени: смертельные исходы в острый период на пике эпидемии и отсроченная смертность. Случаи осложненного гриппа с фатальными исходами характерны главным образом для групп риска, к которым относятся пожилые

люди, дети, беременные и лица с сопутствующими хроническими заболеваниями. Хронические заболевания, включающие бронхиальную астму, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), хронические почечную и печеночную недостаточность, сахарный диабет, кардиологические и неврологические заболевания, первичные и вторичные иммунодефициты, являются причиной госпитализаций и смертности во время эпидемий гриппа, а также отсроченной дополнительной смертности. В таблице представлена характеристика клинического течения гриппа А(Н1N1)pdm2009 в группах риска по трем категориям тяжести заболевания: количеству случаев госпитализации, необходимости проведения интенсивной терапии, смертельным исходам [4]. Данные получены в эпидемические сезоны 2009–2010 гг. по информации из 19 стран и регионов (Аргентина, Австралия, США, Китай, Франция, Германия, Южная Африка и др.). Из представленных данных видно, что среди пациентов с одним хроническим заболеванием или более значительно возрастает число смертельных исходов (31,1, 52,3 и 61,8% госпитализированных, нуждающихся в проведении интенсивной терапии и смертельных случаев соответственно) (см. таблицу). Как и в случае с сезонным гриппом, среди госпитализированных чаще встречались пациенты с хроническими респираторными заболеваниями, бронхиальной астмой, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. При этом во всех группах, за исключением бронхиальной астмы, наблюдалось увеличение числа случаев госпитализаций в палаты интенсивной терапии, а также смертельных исходов. Эти данные еще раз подтверждают необходимость выявления групп риска для осуществления комплексных лечебно-профилактических мероприятий [4].

Анализируя клиническую картину гриппа в группах риска, необходимо остановиться на патогенети-

ческих механизмах, лежащих в основе развития заболеваний.

**Сахарный диабет.** Сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность являются синдромами, связанными с повышенным риском сердечно-сосудистых и тромботических осложнений, что напрямую связано с нарушением равновесия между коагуляцией и фибринолизом и активацией провоспалительного компонента у данной группы пациентов [5]. Патогенез сахарного диабета включает ряд факторов, которые напрямую связаны с развитием сердечно-сосудистых осложнений:

1. Активация полиольного пути превращения глюкозы вызывает накопление сорбитола и фруктозы в стенках сосудов с последующим развитием отека, сужением просвета сосудов и развитием в них дистрофических процессов. Данный процесс сопровождается повышением продукции оксида азота и реактивных форм кислорода, что стимулирует процессы воспаления, которые реализуются через активацию NF- $\kappa$ B, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) и угнетения нейтрофильного киллинга [6].

2. Развитие оксидативного стресса вызывает повреждение клеточных мембран и активацию продукции провоспалительных цитокинов и NF- $\kappa$ B.

3. Активация С-реактивного белка (СРБ) продуктами гликолиза (дигидроксиацетона фосфат) приводит к активации TNF $\alpha$  и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8.

4. Накопление конечных продуктов гликирования приводит к активации провоспалительных и проапоптотических процессов, повышению миграции мононуклеарных фагоцитов.

Также в патогенезе сахарного диабета выделяют факторы, напрямую связанные с повреждающим действием на сосудистую стенку и развитием тромботических состояний: снижение секреции эндо-

**Характеристика клинического течения гриппа по категориям тяжести в группах риска**

Хронические заболевания	Уровень опасности					
	$n^d$	случаи госпитализации	$n^d$	случаи назначения интенсивной терапии	$n^d$	случаи смерти
Респираторные	12	10,3 (5,0–21,7)	11	17,2 (10,5–29,9)	16	20,4 (9,3–29,5)
Бронхиальная астма	11	17,6 (10,0–20,4)	9	9,8 (5,6–14,3)	15	5,3 (4,0–10,6)
Диабеты	14	9,0 (3,5–12,6)	12	13,6 (9,3–17,3)	17	14,4 (13,0–18,0)
Кардиологические	12	7,1 (3,7–10,9)	11	10,9 (8,8–15,0)	15	12,1 (10,0–16,4)
Заболевания почек	13	4,0 (2,0–5,1)	11	6,3 (3,5–8,4)	16	7,1 (5,0–8,1)
Заболевания печени	9	1,1 (0,3–2,0)	9	2,4 (0,9–5,0)	12	4,9 (2,7–6,0)
Неврологические	11	4,0 (2,5–7,5)	11	7,0 (3,5–9,5)	14	13,9 (5,5–18,4)
Иммуносупрессия	13	5,0 (2,0–7,2)	11	6,7 (3,2–18,4)	15	12,5 (7,9–18,4)
Случаи не менее чем с 1 хроническим заболеванием	14	31,1 (19,0–47,1)	10	52,3 (41,1–58,7)	16	61,8 (48,5–67,9)
Беременность	10	17,4 (13,5–30,2)	9	15,0 (9,4–24,2)	11	6,9 (0,0–9,1)

Примечание.  $n^d$  – количество стран, предоставивших данные.

телиального релаксирующего фактора приводит к снижению дезагрегантной и усилению тромбогенной активности тромбоцитов; активация синтеза гликозаминогликанов и неферментативное гликозилирование белков, липидов и других компонентов сосудистой стенки приводит к нарушению проницаемости стенки сосудов; активация перекисного окисления липидов сопровождается спазмом сосудов; нарушение азотистого обмена с развитием диабетической диспротеинемии создает условия для инфильтрации субэндотелиального пространства грубодисперсными белками; повышение концентрации вазоактивных и тромбогенных производных арахидоновой кислоты (простагландинов и тромбоксанов) и одновременное снижение содержания веществ, обладающих антиагрегантным и антитромбогенным действием; развивающаяся гиперкатехоламинемия сопровождается стимуляцией агрегации тромбоцитов, синтеза тромбина, фибриногена и других коагулогенных метаболитов.

Гипергликемия (независимо от уровня инсулина) стимулирует процесс коагуляции, что проявляется в повышении уровня тромбин-антитромбинового комплекса и растворимого тканевого фактора [7]. В то же время гиперинсулинемия (независимо от уровня глюкозы) ингибирует фибринолиз, при этом наблюдается повышение в крови уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и снижение уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA), что приводит к снижению активности противосвертывающей системы крови и повышению риска тромбозов. Следовательно, наличие одновременно гипергликемии и гиперинсулинемии приводит к мощному прокоагуляционному эффекту за счет двух компонентов – повышения коагуляции и одновременного угнетения фибринолиза.

Таким образом, дисрегуляция метаболических и сигнальных путей при диабете вносит вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений, связанных с активацией провоспалительных цитокинов и их повреждающим действием на сосуды, и приводит к прокоагуляционному эффекту, что усугубляется при развитии гриппозной инфекции.

*Сердечно-сосудистые заболевания.* Процесс воспаления является критическим для всех этапов атерогенеза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Метаболические нарушения, такие как дислипидемия, способствуют активации циркулирующих моноцитов и эндотелиальных клеток, их адгезии и активации макрофагов. Активированные макрофаги в свою очередь продуцируют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, тем самым поддерживая неконтролируемое хроническое воспаление, которое приводит к образованию атеросклеротических бляшек [8]. Респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп, «запускают» 2 основных процесса, играющих критическую роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний – системное воспаление и тромбообразование,

которые в свою очередь приводят к дестабилизации и прогрессированию атеросклеротических бляшек, острому коронарному синдрому, острым инфарктам миокарда, коронарным артериитам и тромбозам. Основными механизмами, вовлеченными в данные процессы, являются повышение синтеза провоспалительных и протромботических цитокинов; дисфункция эндотелия; повышение вязкости крови; тахикардия; высвобождение эндогенных катехоламинов; гипоксия органов и тканей; нарушение гемореологических свойств крови, обусловленных повышенной агрегацией эритроцитов; индукция прокоагуляционной активности в инфицированных эндотелиальных клетках и повышение экспрессии тканевого фактора. В результате инфицирования вирусом гриппа моноцитов активируется синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, при этом снижается синтез противовоспалительного цитокина IL-10, что приводит к локальному и системному воспалению. Повышение синтеза маркеров воспаления – IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , sICAM-1, P-селектина, E-селектина, CRP напрямую связано с развитием инфаркта миокарда [9]. В свою очередь TNF $\alpha$  оказывает непосредственное цитотоксическое действие на сосудистую стенку и активирует экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), молекул адгезии, цитокинов [10], вызывая повреждение клеток эндотелия, повышение проницаемости сосудистой стенки, активацию системы гемостаза и компонента, что приводит к внутрисосудистому микротромбообразованию. Воспаление, индуцированное активацией цитокинов, приводит к подавлению синтеза тромбомодулина и экспрессии рецептора эндотелиального протеина C, тем самым снижая антикоагулянтную активность активированного протеина C (APC). Более того, воспалительные изменения, происходящие в условиях инфекции, ингибируют процессы фибринолиза путем повышения уровня PAI-1 и усиления синтеза медиатора воспаления IL-6. Усиление прокоагулянтной активности крови при гриппе – повышение уровня коагуляционного фактора Виллебранда, комплекса плазмин- $\alpha_2$ -антиплазмин (РАР), также провоцируют тромбозы и тромбоэмболии при гриппе.

Таким образом, системное воспаление, вызванное вирусом гриппа, и его последствия (тромбообразование, повреждение эндотелия сосудов) могут усугублять течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов групп риска, а также провоцировать развитие кардиоваскулярных заболеваний.

*Заболевания органов дыхания.* ХОБЛ и бронхиальная астма сопровождаются мощным системным воспалением. Ключевую роль в патогенезе воспалительных процессов при ХОБЛ играют медиаторы воспаления активированных макрофагов, нейтрофилы, CD8-лимфоциты, Th1-клетки и эозинофилы. С одной стороны, активация синтеза провоспалительных молекул – IL-8, TNF $\alpha$ , хемокинов (моноци-



тарный хемоаттрактантный белок (MCP-1), RANTES), гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (GM-CSF) является ключевым фактором повреждающего действия на легочную ткань и стимулирует синтез транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. В свою очередь воспалительные процессы стимулируют продукцию активных форм кислорода, что приводит к инактивации ингибитора протеаз  $\alpha_1$  (PI- $\alpha_1$ ), повышению уровня матриксных металлопротеаз. Последующая активации синтеза провоспалительных цитокинов, IL-4, IL-13, трансформирующего фактора роста (TGF $\beta$ ) запускает процессы синтеза фибробластов, результатом чего становится развитие фиброза в легких [11]. С другой стороны, усиленная продукция медиаторов воспаления у больных ХОБЛ оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку. Прямое действие медиаторов воспаления на процессы коагуляции – активация синтеза IL-6 у больных ХОБЛ, индуцирующая гиперпродукцию фибриногена, приводит к гиперкоагуляции и развитию тромбозов. Эти процессы усугубляются активацией вегетативных рефлексов и дестабилизацией сердечного ритма [12].

Воспалительные процессы, характерные для бронхиальной астмы, имеют ряд особенностей, к которым относятся активация тучных клеток, увеличение количества активированных эозинофилов и макрофагов, Т-киллеров, Th-2-клеток, стимуляция синтеза медиаторов воспаления [13]. Тучные клетки после IgE-опосредованной активации высвобождают гистамин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин D<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>, фактор активации тромбоцитов (PAF), цитокины, вызывая повышение проницаемости сосудов, агрегацию тромбоцитов и запуск воспалительных реакций, приводящих к развитию бронхоспазма. Эозинофилы продуцируют высокотоксичные белки (главный основной протеин, эозинофильный катионный протеин), повреждающие дыхательный эпителий, и факторы роста (TGF $\beta$ ), что способствует гиперплазии и гипертрофии клеток слизистой оболочки и ангиогенезу. Взаимодействие популяций Th-1- и Th-2-лимфоцитов с преобладанием Th-2-популяции приводит к поддержанию персистирующего воспаления, в результате чего происходит активный синтез цитокинов IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-13. В свою очередь гиперпродукция клетками бронхиального эпителия IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  усиливает воспалительную реакцию. При репликации вируса гриппа в слизистой оболочке дыхательных путей происходит цитотоксическая гибель клеток с массивным выбросом медиаторов воспаления. Таким образом, при сочетании бронхиальной астмы и вирусной инфекции происходит сложное взаимодействие, когда существующая атопия усугубляет реакцию нижних дыхательных путей на внедрение вируса гриппа, а вирусная инфекция потенцирует развитие аллергической сенсibilизации [14].

*Системные воспалительные аутоиммунные за-*

*болевания.* Длительное системное воспаление при аутоиммунных заболеваниях приводит к тромботическому ответу путем супрессии фибринолиза, усиления процессов прокоагуляции и снижения антикоагулянтной активности. Аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреодит, связаны с повышенным риском развития тромбозов [15]. В случае заболевания гриппом риски развития тромбозов у данной группы пациентов повышаются в несколько раз. Известно, что система коагуляции и иммунная система имеют общее эволюционное происхождение и тесно связаны друг с другом, запуская большое количество взаимодействующих между собой клеточных и молекулярных факторов. Основным пусковым механизмом воспалительной гиперкоагуляции является активация экспрессии цитокинов под действием тканевого фактора, эндотелиальная дисфункция, ингибирование системы антикоагулянтного протеина C и фибринолиза (повышение уровня PAI-1). Также в развитие “воспалительной” гиперкоагуляции вносят вклад тромбоциты, нейтрофилы, тромбин, активируемые протеазой рецепторы, фибриноген,  $\alpha_1$ -антитрипсин, гепариновые протеогликаны. Антифосфолипидные аутоантитела, образование которых характерно для больных аутоиммунными заболеваниями, также являются маркером повышенного риска развития тромбозов.

Таким образом, дисфункция иммунной системы, дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров, патологическая гиперактивность В-лимфоцитов, неконтролируемая продукция аутоантител к клеткам различных органов и тканей, экспрессия молекул адгезии, активация продукции цитокинов IL-6, IL-10, IL-17, IFN типа I и TNF $\alpha$ , запускающих каскад воспалительных реакций, и дисрегуляция системы коагуляции являются основными факторами, приводящими к осложнениям у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [16].

*Хронические заболевания печени и почек.* Одним из механизмов иммуноопосредованного повреждения печени при гриппе является “коллатеральное повреждение”, при котором активированные CD8<sup>+</sup>-Т-клетки в ответ на вирусную инфекцию инфильтрируют печень, при этом вызывая Т-клеточно-опосредованный гепатит [17]. Немаловажную роль в развитии повреждения печени играет гипоксия, сопровождающая гриппозную инфекцию. В свою очередь продукция цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) на фоне системного иммунного ответа вызывает развитие оксидативного стресса в печени, приводящего к ее повреждению [18]. В то же время при вирусном гепатите С [19] происходит активация провоспалительных механизмов и медиаторов. Toll-подобные рецепторы (TLR) запускают иммунный ответ посредством адаптерного белка, индуцирующего IFN- $\beta$  (TRIF), который, взаимодействуя с рядом сигнальных молекул, ак-



тивирует транскрипционный фактор NF-κB и митогенактивируемую протеинкиназу. Последующая активация моноцитов, макрофагов и провоспалительных цитокинов TNFα, IL-12, MIP-1α и длительное хроническое воспаление могут стать причиной развития фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы. Очевидно, что у больных вирусными гепатитами, стеатогепатитами при других поражениях печени с уже имеющимися исходно проявлениями хронического оксидативного стресса в печени гриппозная инфекция усугубляет повреждения печени.

Одним из основных осложнений при хронических заболеваниях почек, сопровождающихся почечной недостаточностью, являются сердечно-сосудистые заболевания и тромбоз, что напрямую связано с патогенетическими механизмами – воспалением и гиперкоагуляцией. Повышение уровня воспалительных и прокоагулянтных биомаркеров, таких как СРБ, IL-6, фибриноген, плазмин-антиплазминовый комплекс, факторы VII и VIII, D-димер, приводит к системному поражению органов и тканей [20]. Таким образом, воспаление и гиперкоагуляция у больных хроническими заболеваниями почек на фоне развития гриппозной инфекции повышают риск развития тромбозов. В случае развития полиорганной недостаточности при гриппозной инфекции критические состояния сопровождаются процессом ДВС [21].

Важнейшими факторами, усугубляющими развитие почечной и печеночной недостаточности при гриппе, являются возрастающая метаболическая нагрузка на печень на фоне дисфункции почек и усиление внутривисцеральной интоксикации, вызванной продуктами жизнедеятельности организма и желчными кислотами при почечной недостаточности. Оба эти фактора имеют непосредственное отношение к развитию полиорганной недостаточности при гриппе.

*Иммунодефицитные состояния.* Отдельную группу риска составляют пациенты с иммунодефицитными состояниями, к которым относятся пациенты с ВИЧ-инфекцией, после трансплантации паренхиматозных органов и костного мозга, со злокачественными новообразованиями и находящиеся на гемодиализе. Тяжелая иммуносупрессия как на клеточном, так и на гуморальном уровне, прием иммунодепрессантов, кортикостероидов повышают риск развития тяжелых осложнений и смертельных исходов у этой группы пациентов [22]. Также одной из основных причин смерти у пациентов данной группы риска являются тромбоэмболии и кардиоваскулярные осложнения. Вероятность тромбозов вен у пациентов с ВИЧ-инфекцией связана со снижением количества CD4<sup>+</sup>-клеток, дефицитом протеинов S и C, уменьшением количества антитромбина и повышением экспрессии тканевого фактора и D-димера. Значительный вклад в процессы эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции вносит дисрегуляция продукции цитокинов:

снижение синтеза Th-1-секреторных цитокинов (IL-2, IFN-α) и гиперпродукция Th-2-секреторных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα), СРБ. Основными маркерами воспаления и коагуляции, которые напрямую связаны с высоким риском смертности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, являются IL-6 и D-димер [23]. Повышенный риск тромбозов также характерен для пациентов со злокачественными новообразованиями и связан с реализацией опухолевыми клетками различных механизмов коагуляции – продукцией прокоагулянтов, фибринолитической и проагрегантной активностью, гиперпродукцией провоспалительных и проангиогенных цитокинов и молекул адгезии. Для этих пациентов характерно повышение уровня факторов коагуляции (V, VIII, IX и XI факторы) и маркеров коагуляционной активности (тромбин-антитромбиновый комплекс, протромбин, фибринопептид, D-димер), тканевого фактора, активаторов плазминогена. Активация синтеза различных классов цитокинов и хемокинов, таких как TNFα, IL-6, IL-17, IL-12, IL-23, IL-10, TGF-β, NF-κB, вносит вклад как в активацию процессов воспаления и тромбообразования, так и в процессы онкогенеза, прогрессирования и инвазии опухоли, а также метастазирования [24]. Необходимо отметить, что рекомендации по вакцинопрофилактике лиц, входящих в эту группу, должны быть сугубо индивидуальными и учитывать состояние пациента, стадию заболевания и схемы лечения основного заболевания. Так, существуют данные, что вакцинация против гриппа временно повышает репликацию ВИЧ [25], у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов может стимулировать T-клеточный ответ, результатом чего может стать отторжение органа [26].

*Неврологические заболевания.* Нейродегенеративные заболевания (болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.) характеризуются активацией микроглии, что приводит к повышению экспрессии клеточных рецепторов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как MHC II класса, CD40, CD80, CD86, CD11b. Активация микроглии повышает нейротоксичность и провоцирует нейродегенеративные изменения, активируя генерирование свободных радикалов и синтез цитокинов, таких как IL-1β, TNFα, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-10, что ведет к прогрессированию заболевания [27]. Системное воспаление и синтез провоспалительных цитокинов при гриппозной инфекции в свою очередь запускают секрецию провоспалительных молекул в мозге при нейродегенеративных заболеваниях и системное поражение эндотелия. Поражение сосудистой системы при гриппозной инфекции также играет ведущую роль в развитии неврологических синдромов – системные васкулиты, нарушение проницаемости сосудов и токсическое влияние вируса на рецепторы сосудистого сплетения мозга способствуют гиперсекреции ликвора, внутричерепной гипертензии, циркуляторным расстройствам и отеку мозга.

Пациенты с синдромом Дауна также относятся к группе риска тяжелого течения гриппа по ряду причин. Среди них дефект иммунного ответа (снижение количества лимфоцитов и NK-клеток, дефект хемотаксиса нейтрофилов и др.), нейровоспалительные изменения (гиперпродукция двух продуктов генов триплицированной 21-й хромосомы – предшественника амилоидного протеина (APP) и S100B, вследствие чего происходит устойчивая активация синтеза нейровоспалительного цитокина IL-1). Анатомические особенности – трахеомалиция, сужение наружного слухового прохода и др. – также повышают риск развития осложнений при респираторных вирусных инфекциях и усугубляют их течение.

Таким образом, гриппозная инфекция, с одной стороны, может усугублять течение основного заболевания у пациентов групп риска и приводить к прогрессированию заболевания, с другой стороны, повышается риск развития тяжелых осложнений. Для предотвращения развития осложнений и смертности в группах риска необходимо формирование четкой последовательной тактики ведения пациентов, которая должна включать в себя следующие этапы:

1. Организация профилактической вакцинации пациентов групп риска на основе данных по диспансеризации населения. В ряде случаев при низком и непродолжительном иммунном ответе на вакцинацию необходимо последующее бустирование.

2. Проведение химиофилактики среди пациентов групп риска во время эпидемического сезона.

3. Выработка стратегии комплексной противовирусной и патогенетически направленной терапии для каждой группы риска с учетом преморбидного фона.

4. Диспансерное наблюдение за пациентами групп риска в постэпидемический сезон.

Главным принципом практики лечения гриппа в группах риска является совместное ведение больных инфекционистами со специалистами соответствующего профиля (кардиологами, ревматологами, аллергологами, эндокринологами и др.).

#### REFERENCES

1. Kaiser L., Fritz R.S., Straus S.E., Gubareva L., Hayden F.G. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J. Med. Virol.* 2001; 64: 262–8.
2. Lai C., Wang X., Yang P. Cytokines network and influenza virus infection. *Clin. Microbiol.* 2014; 3 (3): 1–2.
3. Goeijenbier M., Wissen M., Weg C., Jong E., Gerdes V. et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J. Med. Virol.* 2012; 84: 1680–96.
4. Kerkhole M., Vandemale K., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLOS.* 2011; 8 (7): 27–31.
5. Stegenga M., van der Crabben S., Levi M., de Vos A. et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes.* 2006; 55: 1807–12.
6. Morigi M., Angioletti S., Imberti B., Donadelli R., Micheletti G.

et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- $\kappa$ B-dependent fashion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (9): 1905–15.

7. Levi M., van der Poll T., Buller H. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004; 109: 2698–704.
8. Madjid M., Naghavi M., Litovsky S., Casscells S. Influenza and cardiovascular disease. A new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation.* 2003; 108: 2730–6.
9. Nagareddy P., Smyth S. Inflammation and thrombosis in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Hematol.* 2013; 20 (5): 457–63.
10. Sprague A., Khalil R. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and Vascular disease. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 78 (6): 539–52.
11. Spurzem J., Rennard S. Pathogenesis of COPD. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26 (2): 142–53.
12. Wesseling G. Occasional review: influenza in COPD: pathogenesis, prevention, and treatment. *Intern. J. COPD.* 2007; 2 (1): 5–10.
13. Guill M. Asthma update; Epidemiology and Pathophysiology. *Pediatr. Rev.* 2004; 25 (9): 299–305.
14. Yeganeh B., Moghadam A., Tran A., Rahim M., Ande S. et al. Asthma and influenza virus infection: focusing on cell death and stress pathways in influenza virus replication. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 12 (1): 1–17.
15. Zoller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012; 2 (3): 171–83.
16. McInnes I., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2205–19.
17. Polakos N., Cornejo J., Murray D., Wright K. et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (4): 1169–78.
18. Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. *Z. Gastroenterol.* 2007; 45: 63–70.
19. Szabo G., Dolganiuc A. Hepatitis C and innate immunity – recent advances. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (3): 675-x. doi:10.1016/j.cld.2008.03.003.
20. Go A., Chertow G., Fan D., McCulloch C., Hsu C. Chronic kidney diseases and risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–305.
21. Mauad T., Hajjar L., Callegari G., Silva L., Schout D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–9.
22. Kunisaki K., Janoff E. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (8): 493–504.
23. Kuller L., Tracy R., Bellosso W., Wit S., Drummond F. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV-infection. *PLoS Med.* 2008; 5 (10): 1496–508.
24. Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br. J. Cancer.* 2010; 102 (Suppl. 1): S2–9.
25. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Sambatakou H., Mariolis E., Bratsas A. et al. Acute systemic inflammation induced by influenza A (H1N1) vaccination causes a deterioration in endothelial function in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2011; 12 (10): 594–601.
26. Scharpe J., Evenepoel P., Maes B. et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 332–7.
27. Ferrari G., Tarelli R. Parkinson's diseases and systemic inflammation. SAGE-Hindawi Access to Research Parkinson's Diseases, 2011, Article ID 436813, P. 3.
28. Wilcock D., Griffin W. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J. Neuroinflam.* 2013; 10 (84): 84.

Received 29.06.15

## НЕКРОЛОГ

УДК 616.9-022:92 Лебедев

### ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ЛЕБЕДЕВ



5 июня 2015 г. скоропостижно скончался заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПКИППС Кубанского государственного медицинского университета, главный внештатный инфекционист Минздрава России в Южном федеральном округе, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ Василий Васильевич Лебедев.

Василий Васильевич Лебедев родился в Краснодаре. В 1976 г. окончил Кубанский медицинский институт им. Красной Армии по специальности «лечебное дело», затем клиническую интернатуру по терапии, вслед за этим работал врачом и главным врачом поселковой больницы в Калужской области. После 1980 г. прошел обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре инфекционных болезней Кубанского государственного медицинского института. В последующем работал на этой же кафедре ассистентом, доцентом до 1992 г. С 1992 по 1996 гг. заведовал курсом инфекционных болезней на последипломной кафедре внутренних болезней. С 1996 г. по июнь 2015 г. заведовал организованной им кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПКИППС. В 2002–2008 гг. работал проректором по лечебной работе и последипломному обучению Кубанского государственного медицинского университета. Кандидатскую диссертацию «Клинико-цитохимические показатели в диагностике лептоспироза» защитил в 1986 г., докторскую диссертацию «Клинико-цитохимическая характеристика и лечение тяжелых форм иктерогеморрагического лептоспироза» – в 1996 г. В 1998 г. ему было присвоено ученое звание профессора, в 2005 г.

– ученое звание академика Российской академии естествознания.

Научные исследования В.В. Лебедева были посвящены эндемичному для Краснодарского края лептоспирозу. В.В. Лебедев сформировал и руководил научной школой, изучающей проблемы данного заболевания. Полученные результаты позволили уточнить патогенез и патоморфоз лептоспироза, сформулировать критерии ранней диагностики, обосновать новые подходы патогенетической терапии лептоспироза и его осложнений, что способствовало существенному снижению летальности от этой инфекции в Краснодарском крае. Другими важными направлениями научных исследований В.В. Лебедева являлись ВИЧ-инфекции и оппортунистические заболевания, вирусные гепатиты, иммунология инфекционного процесса, неотложные состояния при инфекционных заболеваниях. На кафедре и в базовой клинике В.В. Лебедев выполнял обязанности главного исследователя в международных проектах по оценке эффективности препаратов для лечения больных вирусными гепатитами.

Под руководством В.В. Лебедева защищены 2 докторские и 9 кандидатских диссертаций, им опубликовано более 300 научных работ, в том числе 4 монографии, 4 изобретения, 30 учебных пособий для врачей и студентов. С 2004 г. В.В. Лебедев был членом диссертационного совета Д 208.082.02 Ростовского государственного медицинского университета. Входил в состав редакционного совета научно-практических журналов «Инфекционные болезни», «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», «Терапевтический архив». Был участником программы библиотеки Конгресса США «Открытый мир» (2007).

С 1993 г. В.В. Лебедев возглавлял ассоциацию инфекционистов и эпидемиологов Кубани, с 2004 г. являлся главным внештатным инфекционистом Минздрава России в Южном федеральном округе и членом правления Всероссийского общества инфекционистов, с 2009 г. – членом правления Национального научного общества инфекционистов. По актуальным вопросам инфекционных болезней В.В. Лебедев организовал 10 научно-практических конференций Южного федерального округа с международным участием, которые вызывают огромный интерес врачей, сотрудников вузов и НИИ нашей страны. В 2014 г. В.В. Лебедев провел важный семинар по проблемам особо опасных инфекций для инфекционистов и эпидемиологов нашей страны.

С 2008 г. был членом рабочей группы Экспертно-



---

го совета Минздрава России по подготовке проектов стандартов и порядка оказания медицинской помощи инфекционным больным. С 2012 г. В.В. Лебедев возглавлял экспертную группу по присвоению квалификационных категорий по специальностям «инфекционные болезни», «эпидемиология», «бактериология» Министерства здравоохранения Краснодарского края, членом и председателем подкомиссии которой был с 2003 г. С 2006 г. В.В. Лебедев входил в состав аттестационной комиссии при Управлении Роспотребнадзора по Краснодарскому краю.

Под руководством В.В. Лебедева на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФПКиППС реализовался комплексный подход в подготовке врачебных кадров Краснодарского края, внедрялись инновационные технологии обучения курсантов, проводились тренинги врачей России «Консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции» при непосредственном участии Фонда ООН в области народонаселения (ЮНФПА) и Департамента медико-социальных проблем семьи материнства и детства Минздравсоцразвития России. От представителя Фонда ООН в области народонаселения в РФ получил благодарственное письмо.

В.В. Лебедев награжден медалями «Изобретатель СССР» (1984), «Имени академика С.П. Королева» (2002), «Золотой медалью имени В.И. Вернадского» (2007), «90 лет Кубанскому государственному медицинскому университету» (2010), орденом «*Labore et scientia* - Трудом и знанием» (2013), знаком «Отлич-

нику здравоохранения» (2003), удостоен почетного звания заслуженный работник здравоохранения Кубани (2004), почетного звания Российской академии естествознания заслуженный деятель науки и образования (2007), награжден почетной грамотой департамента науки и образования Краснодарского края (2008), орденом Петра Великого РАН (2015). Имеет благодарность Главы администрации Краснодарского края (2004), министра здравоохранения Российской Федерации (2012).

Василий Васильевич был человеком с большой буквы, прекрасным педагогом, врачом, руководителем и организатором, другом, семьянином. Он спас жизни многим людям, дал путевку в жизнь многим своим ученикам, всегда подставлял свое плечо знакомым и друзьям.

Его отличали исключительная порядочность и доброта, тактичность и выдержанность, чувство радости не за себя, а за других. Он не боялся ничего нового, был инициатором и участником самых актуальных проектов в здравоохранении, образовании и науке.

Ушел из жизни талантливый врач и ученый, прекрасный человек, умелый организатор, мудрый руководитель.

*Коллектив кафедры, университета и медицинская общественность понесли невосполнимую утрату. Василий Васильевич Лебедев навсегда останется в наших сердцах и памяти!*