

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.3/7:001.8:34

Акиншина Ю.А.¹, Ларичев В.Ф.², Сайфуллин М.А.³, Марданлы С.Г.¹, Бутенко А.М.²

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИФА-ТЕСТ-СИСТЕМЫ НИИ ВИРУСОЛОГИИ им. Д.И. ИВАНОВСКОГО «ИФА-IGM-ДЕНГЕ» (РОССИЯ) И ФИРМЫ EUROIMMUN ANTI-DENGUE VIRUS ELISA IGM (ГЕРМАНИЯ) ДЛЯ СЕРОДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ

¹ЗАО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск, Россия;

²ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского», 123098, г. Москва, Россия;

³БУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 «Департамента здравоохранения г. Москвы, 123367, г. Москва, Россия

С использованием двух тест-систем: «ИФА-IgM-денге» экспериментального производства ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» (Россия) (далее в тексте «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (Россия)» и Anti-Dengue virus ELISA (IgM), Euroimmun (Германия) были обследованы 88 сывороток крови больных лихорадкой денге. Все 88 проб оказались положительными на специфические IgM в тест-системе «ИФА-IgM-денге»; в наборе фирмы Euroimmun 82 пробы были положительными и 8 – отрицательными. Определены соотношения между титрами IgM, выявляемыми в системе ИФА-IgM-денге, и коэффициентами (показателями) Ratio, установленными фирмой Euroimmun для градации положительных, сомнительных и отрицательных результатов. Для оценки специфичности двух сравниваемых тест-систем обследованы 53 сыворотки, содержащие M-антитела к цитомегаловирусу (n = 43), вирусу Эпштейна–Барр (n = 6), вирусу простого герпеса (n = 2) и вирусу краснухи (n = 2). Из этих 53 контрольных сывороток 17 образцов (32,1%) оказались ложноположительными или сомнительными в системе Anti-Dengue virus ELISA (IgM) при отрицательных результатах обследования в системе ИФА-IgM-денге.

Ключевые слова: лихорадка денге; диагностические ИФА-IgM тест-системы; чувствительность; специфичность.

Для цитирования: Акиншина Ю.А., Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Марданлы С.Г., Бутенко А.М. Сравнительное применение экспериментальной ИФА-тест-системы НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского «ИФА-IgM-денге» (Россия) и фирмы Euroimmun «Anti-dengue virus ELISA IgM» (Германия) для серодиагностики лихорадки денге. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 4-8. DOI: 10.17816/EID40949

Akinshina Yu.A.¹, Larichev V.F.², Saifullin M.A.³, Mardany S.G.¹, Butenko A.M.²

COMPARISON OF THE APPLICATION OF DOMESTIC «ELISA-IGM-DENGUE» KIT, DELIVERED IN THE D.I. IVANOVSKY INSTITUTE OF VIROLOGY (MOSCOW, RUSSIAN FEDERATION) AND «ANTI-DENGUE VIRUS ELISA IGM» KIT (EUROIMMUN, GERMANY) FOR THE SERODIAGNOSIS OF DENGUE FEVER.

¹ZAO «ECOLab», 1, Budennogo str., Electrogorsk, 142530, Russian Federation;

²N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, The D.I. Ivanovskiy Institute of Virology, 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation;

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

88 sera from patients with dengue fever were examined with the use of two test systems: Pilot Production kit «ELISA- IgM-dengue», delivered in the D.I. Ivanovskiy Institute of Virology (Russian Federation) and. All 88 samples were positive for specific IgM in «ELISA-IgM-dengue», but 8 cases examined with the test kit «Anti-Dengue virus ELISA (IgM)» (Euroimmun, Germany) appeared to be negative. The ratio between the titers of anti-dengue IgM determined in patients' blood samples by "ELISA-IgM-dengue" and «Ratio» (index, recommended by the company «Euroimmun» for differentiation of positive, equivocal or negative results, was evaluated. 53 blood sample containing M antibodies to cytomegalovirus (n = 43), Epstein-Barr virus (n = 6), herpes simplex virus (n = 2) and rubella virus (n = 2) were tested by both ELISA kits to compare their specificity. When «ELISA- IgM-dengue» kits were applied all observed samples were negative, but under the application of the «Anti-Dengue virus ELISA (IgM)» kit (Euroimmun, Germany) 17 samples (32.1%) were false positive or equivocal.

Keywords: dengue diagnosis; ELISA-IgM test kits; sensitivity and specificity.

For citation: Akinshina Yu. A., Larichev V.F., Saifullin M. A., Mardany S. G., Butenko A. M. Comparison of the application of domestic «ELISA-IgM-Dengue» kit, delivered in the D.I. Ivanovskiy Institute of Virology (Moscow, Russian Federation) and «Anti-Dengue Virus ELISA IGM» kit (Euroimmun, Germany) for the serodiagnosis of dengue. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious Diseases, Russian journal). 2017; 22(1):4-8. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40949

Для корреспонденции: Акиншина Юлия Александровна, микробиолог отдела перспективных разработок ЗАО «ЭКОлаб», e-mail: akinshina.opr@mail.ru

For correspondence: Yulia A. Akinshina, microbiologist of department of the development of ZAO «ECOLab», Electrogorsk, 142530, Russian Federation. E-mail: akinshina.opr@mail.ru

Information about authors: Butenko A.M.: ID orcid.org/0000-0001-6152-5685

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 15.11.2016

Accepted 19.01.2017

Введение

Специфическая диагностика лихорадки денге (ЛД) основана на обнаружении вируса, РНК, антигенов и специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови больных [1, 2]. Вирусологические и молекулярно-генетические методы диагностики могут быть эффективно использованы в ранний (лихорадочный) период заболевания. Начиная с 3–5-го дня болезни и в течение примерно 2 мес успешно применяют иммуноферментный анализ, позволяющий выявлять специфические IgM [3]. Модификации метода ИФА-IgM (в первую очередь MAC-ELISA) характеризуются специфичностью, чувствительностью, быстротой получения результата и относительной экономичностью [4, 5]. Подобные отечественные тест-системы в настоящее время еще не сертифицированы. Среди зарубежных диагностикумов в России зарегистрированы наборы фирмы Euroimmun (Германия). Однако доступные данные об их применении в нашей стране отсутствуют. Цель работы заключалась в оценке результатов сравнительного применения экспериментальных ИФА-IgM-тест-систем производства НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и фирмы Euroimmun для диагностики ЛД.

Материал и методы

Методом ИФА-IgM (MAC-ELISA) обследованы 88 сывороток от 86 больных ЛД, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 Москвы после возвращения из эндемичных тропических стран.

В работе использовали тест-систему НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского «ИФА-IgM-денге» (MAC-ELISA) [8]. В лунках полистиролового планшета сорбировали козы антигена IgG против μ -цепи иммуноглобулина человека. Затем последовательно вносили обследуемые сыворотки, сахарозо-ацетоновый (поливалентный) антиген вируса денге (или нормальный контрольный антиген из мозга неинфицированных новорожденных белых мышей) и анти-поли-денге пероксидазный конъюгат специфического иммуноглобулина, полученного из гипериммунных асцитных жидкостей мышей, иммунизированных четырьмя типами вируса денге. Результаты ИФА регистрировали, измеряя оптическую плотность (ОП) при двух длинах волн – 450 и 620–650 нм. Реакцию считали положительной, если отношение ОП опытных и

контрольных образцов составляло $\geq 3,0$ (при ОП $\geq 0,3$ для опытных образцов и $\leq 0,2$ в контроле). Образцы с ОП $> 0,35$ учитывали как положительные. Во всех обследованных сыворотках определяли титры специфических IgM-антител к вирусам денге.

Определение специфических IgG-антител к вирусам денге и Западного Нила (ЗН) проводили методом ИФА-IgG [6] в полистироловых планшетах с сорбированными поликлональными мышинными противовирусными антителами IgG. Остальные реагенты вносили в следующей последовательности: специфичный вирусный антиген (или нормальный антиген в качестве контроля), обследуемые сыворотки, мышинные антитела против иммуноглобулинов IgG человека, меченные пероксидазой хрена. Результаты учитывали и интерпретировали так же, как при постановке MAC-ELISA.

Тест-система Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) производства фирмы Euroimmun основана на методе непрямого ИФА (Indirect-ELISA). В лунках иммуносорбента иммобилизован цельновирионный лизатный антиген вируса денге 2-го типа, который связывает специфические антитела к вирусу денге. Инкубация с антивидовым конъюгатом (анти-IgM человека, меченые пероксидазой хрена) выявляет специфические IgM по цветной реакции с субстратом. Все сыворотки крови разводят в буферном растворе, содержащем RF-absorbent, и инкубируют в течение 10 мин при комнатной температуре до внесения их в лунки планшета. Качественный учет результатов проводят путем сравнения ОП исследуемой сыворотки с ОП сыворотки-калибратора cut-off, входящей в состав набора. Сыворотки со значением ОП $<$ ОП cut-off считают отрицательными, сыворотки со значением ОП $>$ ОП cut-off – положительными.

Полуколичественный учет результатов предусматривает определение коэффициента (Ratio) для каждой сыворотки крови; его высчитывают по формуле:

ОП исследуемого образца/ОП сыворотки-калибратора = Ratio.

Производитель рекомендует интерпретировать результаты реакции следующим образом:

Ratio $<$ 0,8 – отрицательный результат;

Ratio = 0,8–1,1 – сомнительный результат;

Ratio \geq 1,1 – положительный результат.

Таблица 1

Результаты обследования сывороток крови больных лихорадкой денге, позитивных при постановке в тест-системе «ИФА-IgM-денге» и сомнительных или отрицательных в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) (n = 8)

Регистрационный номер сыворотки	День болезни	Тест-система				
		"ИФА-денге- IgM" (НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского)			Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) (Euroimmun)	
		ОП*	Титр IgM	Результат	Ratio**	Результат
2040	4	0,400	1:400	Положительный	0,5	Отрицательный
2047	7	0,468	1:800	Положительный	0,5	Отрицательный
2053	4	0,459	1:800	Положительный	0,5	Отрицательный
2090	4	0,622	1:1600	Положительный	0,4	Отрицательный
2093	9	0,427	1:400	Положительный	1	Сомнительный
2137	8	0,653	1:1600	Положительный	0,5	Отрицательный
2148	8	0,530	1:800	Положительный	1	Сомнительный
2151	6	0,688	1:1600	Положительный	0,7	Отрицательный

Примечание. * – ОП в разведении сыворотки 1:100; ** – Ratio в разведении сыворотки 1:100.

Контрольные сыворотки крови больных гетерогенными вирусными инфекциями и методы их обследования. Для оценки специфичности двух сравниваемых тест-систем обследованы 53 сыворотки крови больных, содержащие IgM антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) (n = 43), к вирусам Эпштейна Барр (ВЭБ) (n = 6), простого герпеса (n = 2) и краснухи (n = 2).

Для этой цели использовали следующие иммуноферментные тест-системы производства ЗАО «ЭКОлаб» (Электрогорск): набор реагентов «ИФА-Краснуха-IgM», тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к вирусу краснухи № ФСР 2012/13239 от 20.03.2012; набор реагентов «ИФА-ЦМВ-IgM», тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к ЦМВ № ФСР 2007/01444 от 17.12.2007; набор реагентов «ИФА-ВПГ 1+2-IgM», тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа № ФСР 2007/01443 от 17.12.2007.

Контрольные сыворотки от больных ВЭБ обследованы в тест-системе «ВектоВЭБ-VCA-IgM» – на-

боре реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М к капсидному антигену VCA ВЭБ в сыворотке (плазме) крови, производства ЗАО «Вектор-Бест», РУ № РЗН 2013/1279.

Результаты

Были обследованы в экспериментальной тест-системе «ИФА-IgM-денге» и в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) производства фирмы Euroimmun 88 сывороток крови больных ЛД, госпитализированных после возвращения из эндемичных регионов.

В тест-системе «ИФА-IgM-денге» во всех 88 сыворотках крови больных ЛД обнаружены специфические антитела класса М с титрами от 1:100 до 1:25 600.

При обследовании тех же проб в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) выявлены 80 положительных сывороток, 2 сомнительных и 6 отрицательных (90; 2,3 и 6,8% соответственно). Три из них (№ 2151, 2137, 2090) содержали высокие концентрации антител класса М в системе «ИФА-IgM-денге» (табл. 1).

Таблица 2

Титрование сывороток крови больных лихорадкой денге, отрицательных по данным обследования в наборе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM), с применением экспериментальных тест-систем «ИФА-IgG-денге» и «ИФА-IgG-ЗН» производства НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (n = 6)

Регистрационный номер сыворотки	День болезни	"ИФА-IgM-денге" ОП сывороток (1:100)	Титры IgM в "ИФА-денге-IgM"	Ratio при обследовании сывороток (1:100) в наборе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)	Титры IgG в тест-системах	
					"ИФА-IgG-денге"	"ИФА-IgG-ЗН"
2040	4	0,400	400	0,5	1:400	1:100
2047	7	0,468	800	0,5	1:6400	1:400
2053	4	0,459	800	0,5	1:400	1:100
2090	4	0,622	1600	0,4	1:400	1:100
2137	8	0,653	1600	0,5	1:800	1:200
2151	6	0,688	1600	0,7	1:800	1:200

Таблица 3

Соотношение значений титров специфических IgM в сыворотках крови больных лихорадкой денге, определяемых в тест-системе «ИФА-денге-IgM», и показателей Ratio в наборе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)

Титры IgM в системе "ИФА-IgM-денге"	Ratio в системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)					
	1,1–2	2,1–3	3,1–4	4,1–5	5,1–6	6,1–7
	Количество сывороток больных ЛД (% общего числа больных в данной группе)					
1:100–1:800 (<i>n</i> = 10)	5 (50)*	3 (30)	1 (10)	1 (10)	0	0
1:1600–1:3200 (<i>n</i> = 31)	2 (6,4)	8 (25,8)	7 (22,6)	7 (22,6)	3 (9,7)	4 (12,9)
1:6400–1:25600 (<i>n</i> = 39)	1 (2,6)	1 (2,6)	8 (20,5)	9 (23,1)	10 (25,6)	10 (25,6)
Всего (<i>n</i> = 80)	8 (10)	12 (15)	16 (20)	17 (21,2)	13 (16,3)	14 (17,5)

Примечание. * – % общего числа обследованных сывороток в данной группе.

Для подтверждения специфичности результатов обнаружения антител IgM, полученных при использовании набора «ИФА-IgM-денге», 6 сывороток, отрицательных в тест-системе фирмы Euroimmun, были обследованы в экспериментальных тест-системах «ИФА-IgG-денге» и «ИФА-IgG-ЗН» НИИ вирусологии – во всех случаях с положительными результатами. Причем титры IgG, выявляемые с антигенами вирусов денге, превышали титры антител, реагирующих с антигеном вируса ЗН, в 4 и более раз (табл. 1, 2).

С целью определения соотношения между титрами антител IgM в сыворотках крови больных, определяемых в тест-системе «ИФА-IgM-денге», и значениями коэффициента (Ratio), выявляемыми в наборе

Anti-Dengue Virus ELISA (IgM), 80 проб сывороток были разделены на 3 группы в соответствии с титрами IgM-антител в системе «ИФА-IgM-денге»: 1) 10 слабopоложительных образцов с титрами от 1:100 до 1:800; 2) 31 сыворотка с титрами от 1:1600 до 1:3200; 3) 39 высокоактивных сывороток с титрами, достигающими значения 1:25 600. Показатели Ratio для большинства сывороток с низкими титрами оказались в пределах 1,1–3. У сывороток со средними титрами – в диапазоне от 2,1 до 5. Максимальные значения Ratio (от 5,1 до 7) наблюдали при обследовании 20 сывороток (50,3%) с наиболее высокими титрами, выявляемыми в экспериментальной тест-системе «ИФА-IgM-денге» (табл. 3).

На фоне такой общей картины среди низкоак-

Таблица 4

Результаты обследования сывороток от больных с цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, вирусом простого герпеса, вирусом краснухи в наборах НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского «ИФА-денге-IgM» и фирмы Euroimmun Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) (*n* = 17)

Регистрационный номер сыворотки	Вирус	ИФА-тест-системы				
		Euroimmun Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)		НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ИФА-денге-IgM		
		Ratio	результат	ОП в лунке с АГ денге	ОП в лунке с АГп	результат
1	ЦМВ	0,8	Сомнительный	0,385	0,368	Отрицательный
2	ЦМВ	0,9	Сомнительный	0,06	0,113	Отрицательный
3	ЦМВ	0,9	Сомнительный	0,064	0,057	Отрицательный
4	ЦМВ	0,9	Сомнительный	0,057	0,113	Отрицательный
5	ЦМВ	1	Сомнительный	0,434	0,427	Отрицательный
6	ВЭБ	1	Сомнительный	0,061	0,057	Отрицательный
7	ЦМВ	1	Сомнительный	0,125	0,068	Отрицательный
8	ЦМВ	1,1	Положительный	0,213	0,057	Отрицательный
9	ЦМВ	1,2	Положительный	0,057	0,068	Отрицательный
10	ЦМВ	1,3	Положительный	0,066	0,058	Отрицательный
11	ЦМВ	1,3	Положительный	0,057	0,074	Отрицательный
12	ЦМВ	1,4	Положительный	0,058	0,116	Отрицательный
13	ЦМВ	1,5	Положительный	0,071	0,059	Отрицательный
14	ЦМВ	1,8	Положительный	0,126	0,058	Отрицательный
15	ЦМВ	3	Положительный	0,057	0,11	Отрицательный
16	ЦМВ	3,1	Положительный	0,066	0,057	Отрицательный
17	ЦМВ	5,8	Положительный	0,057	0,065	Отрицательный

тивных сывороток (с титрами IgM 1:100–1:800) были обнаружены 2 пробы (20%) с высокими показателями Ratio (3,1–5).

Для оценки специфичности 2-х сравниваемых тест-систем были обследованы 53 сыворотки крови больных гетерогенными вирусными инфекциями, содержащие специфические IgM-антитела к ЦМВ ($n = 43$), к ВЭБ ($n = 6$), простого герпеса ($n = 2$) и краснухи ($n = 2$).

В «ИФА-IgM-денге» из 53 этих контрольных сывороток 51 проба (96,2%) оказалась отрицательной и 2 (3,8%) – ложноположительными (неспецифически взаимодействовали с нормальным антигеном); в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) 36 сывороток (67,9%) – отрицательными, 7 (13,2%) – сомнительными (от больных ЦМВ и ВЭБ), 10 (18,9%) – положительными (от больных ЦМВ), при этом 3 из них с Ratio ≥ 3 . В общей сложности из 53 контрольных проб 17 (32,1%), протестированных в наборе фирмы Euroimmun, были ложноположительными или сомнительными (табл. 4).

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют о меньшей чувствительности ИФА-тест-систем Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) фирмы Euroimmun по сравнению с диагностикумом «ИФА-денге-IgM» экспериментального производства НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. При обследовании 88 сывороток крови больных лихорадкой денге с использованием наборов НИИ вирусологии выявлено 100% проб, содержащих IgM-антитела к вирусам денге и 91% позитивных проб ($n = 80$) в наборе Euroimmun. Наличие ложноположительных и сомнительных результатов при обследовании сывороток крови больных гетерогенными вирусными инфекциями (32,1%) указывает также на недостаточную специфичность германской тест-системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vorndam V., Kuno G., Gubler D.J., Kuno G. *Dengue And Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections; 1997: 313–33.
2. Guzman M.G., Kouri G. Advances in dengue diagnosis. *J. Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3: 621–7.
3. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New Edition. WHO; 2009.
4. 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.
5. 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.

6. Meegan J.M., LeDuc J.W. Enzyme immunoassay. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J.M. Dalrymple. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (HFRS). Institute for viral Diseases, Korea University. Seoul; 1989: 83–7.
7. Kuno G., Gomez I., Gubler D.J. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J. Virol. Meth.* 1991; 33: 102–13.
8. Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2012; (1): 35–9.

REFERENCES

1. Vorndam V., Kuno G., Gubler D.J., Kuno G. *Dengue And Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections; 1997: 313–33.
2. Guzman M.G., Kouri G. Advances in dengue diagnosis. *J. Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3: 621–7.
3. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New Edition. WHO; 2009.
4. 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.
5. 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.
6. Meegan J.M., LeDuc J.W. Enzyme immunoassay. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J.M. Dalrymple. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (HFRS). Institute for viral Diseases, Korea University. Seoul; 1989: 83–7.
7. Kuno G., Gomez I., Gubler D.J. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J. Virol. Meth.* 1991; 33: 102–13.
8. Larichev V.F., Saifullin M.A., Akinshina Yu.A., Khutoretskaya N.V., Butenko A.M. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2012; (1): 35–9. (in Russian)

Поступила 15.11.2016

Принята к печати 19.01.2017

Сведения об авторах:

Ларичев Виктор Филиппович, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России, e-mail: arboelisa@mail.ru; **Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович**, врач-инфекционист, зав. отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, 123367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63, e-mail: dr_saifullin@mail.ru; **Марданлы Сейфаддин Гашимович**, доктор мед. наук, проф. каф. фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», президент и директор по науке ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., Электрогорск, ул. Буденного, 1; e-mail: ekolab-president@mail.ru; **Бутенко Александр Михайлович**, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела арбовирусов и лаб. биологии и индикации арбовирусов ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России.

© ХАЙТОВИЧ А.Б., ЛУКЬЯНОВА М.Е., 2017

УДК 595.771.+578.833(470+571)

Хайтович А.Б., Лукьянова М.Е.

РИСК РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ КОМАРОВ РОДА Aedes КАК ПЕРЕНОСЧИКОВ ВИРУСА ЗИКА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ И КРЫМА

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 294006, Симферополь, Россия, Бульвар Ленина, д. 5/7

Рассмотрен вопрос распространения и условий акклиматизации комаров *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* основных/второстепенных переносчиков лихорадки Зика (и некоторых других вирусных лихорадок) в условиях умеренного климата черноморского побережья России и Крыма. Проведен анализ распространения комаров в мире и с помощью географической информационной системы составлены карты ареалов видов, установлены территориальные границы обитания, биологические и экологические особенности разных видов популяций комаров, климатические условия, пути проникновения, условия возможного расширения регионов и оценен риск возможного проникновения основных/второстепенных видов на другие территории, в том числе на черноморском побережье России и в Крыму.

Ключевые слова: комары рода *Aedes*; экологические условия обитания; вирус Зика.

Для цитирования: Хайтович А.Б., Лукьянова М.Е. РИСК РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ КОМАРОВ РОДА Aedes КАК ПЕРЕНОСЧИКОВ ВИРУСА ЗИКА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ И КРЫМА. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 9-17. DOI: 10.17816/EID40951

Khaitovich A.B., Lukyanova M.E.

THE RISK OF THE SPREAD OF CERTAIN SPECIES OF MOSQUITOES – Aedes GENUS AS TRANSMITTERS OF ZIKA VIRUS IN RUSSIA AND CRIMEA

S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7, Lenina Blvd, Simferopol, 294006, Russian Federation

The problem of the spread and acclimatization of mosquitos *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* is considered as major/minor vectors of Zika fever (and some other viral fevers) in the temperate climate of the Black Sea coast of Russia and Crimea. The analysis of the spread of the mosquitos in the world with taking into account geographic information system, maps of species habitats were made up; territorial boundaries of habitat were set, as well as biological and ecological characteristics of the different types of mosquito populations, climatic conditions, means of dispersal, conditions of a possible expansion of the regions; the risk of possible penetration of the major/minor species to other areas were assessed, including the Black Sea coast of Russia and Crimea.

Key words: mosquito of genus *Aedes*; ecological habitat conditions; Zika virus.

For citation: Khaitovich A.B., Lukyanova M.E. The risk of the spread of certain species of mosquitoes – *Aedes* genus as transmitters of Zika virus in Russia and Crimea. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2017; 22(1): 9-17. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40951

For correspondence: Aleksandr B. Khaitovich, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, E-mail: khaytovych@rambler.ru, MD, PhD, DSci., professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: mur2025@rambler.ru, arboelisa@mail.ru

Information about authors:Khaitovich A.B. ., <http://orcid.org/0000-0001-9126-1182>Lukyanova M. E. <http://orcid.org/0000-0001-9224-362>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 15.11.2016

Accepted 19.01.2017

Вспышки лихорадки Зика 2013–2016 гг. в Южной и Центральной Америке и более ранние заболевания в Африке, Азии связаны с циркуляцией на этих территориях комаров *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*, которые играют основную/второстепенную роль в трансмиссивной передаче различных вирусных лихорадок: денге, желтой и Чикунгунья [1]. Ежегодно в Российской Федерации регистриру-

ются случаи завоза тропических лихорадок Денге и Чикунгунья (в среднем 20 случаев/год); зарегистрированы случаи завоза лихорадки Зика из Доминиканской республики [2, 3]. Распространение вирусов, вызывающих указанные лихорадки, так же, как лихорадки Зика, происходит однотипно, так как заражение происходит трансмиссивным путем через укусы комаров-переносчиков, которые передают через кровососание некоторые вирусы и поэтому относятся к группе арбовирусных инфекций. Следует отметить, что на разных территориях обитают разные виды комаров рода *Aedes*; не во всех регио-

Для корреспонденции: Хайтович Александр Борисович, доктор мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, e-mail: khaytovych@rambler.ru

нах, где могут обнаруживаться комары, происходит передача вирусных инфекций; одни и те же виды комаров могут передавать разные вирусы с неодинаковой частотой; у разных видов одного рода отмечаются отличия в биологическом развитии и на их территорию обитания могут влиять разнообразные экологические условия, в которых обитают популяция комаров.

Цель работы: выявить биологические и экологические особенности комаров рода *Aedes* и оценить риск распространения и условий акклиматизации комаров *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* как переносчиков лихорадки Зика в условиях умеренного климата черноморского побережья России и Крыма.

Материал и методы

Проведен анализ научных и интернет публикаций по заболеваемости лихорадкой Зика по данным Всемирной организации здравоохранения, изучена история распространения и возможные пути заноса комаров рода *Aedes* на различные континенты. Обработка полученных результатов проведена с помощью географической информационной системы.

Результаты

В мире обитает около 700 видов комаров рода *Aedes*, в составе которого выделяют несколько подродов – *Diceromyia*, *Finlaya*, *Stegomyia*. Среди комаров рода *Aedes* наиболее распространенными в мире считаются *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*.

Биология комаров рода *Aedes* включает цикл развития: имаго-яйцо-личинка-куколка-имаго. Стадия яйца пролонгируется до 3-х лет, зрелые яйца устойчивы к холоду, высыханию, гипоксии. Вылупление личинок происходит в воде асинхронно: при пересыхании водоема личинки погибают, а из оставшихся яиц новый выводок происходит при повторном заполнении водоема. При температуре от 17 до 28 °С за несколько дней формируется личинка, устойчивая к гипоксии, поскольку у нее про-

исходит покровное дыхание растворенным в воде кислородом. Стигмальная пластина удерживает личинку в подвешенном состоянии в толще воды, развитые хитиновые элементы плотно замыкают стигмы, длинная трахея предотвращает попадание воды в трахеолы, рецепторы реагируют на газовый состав среды, что позволяет личинке надолго погружаться в толщу воды. Личинка комаров рода *Aedes* меньше связана с поверхностной пленкой воды, чем у комаров родов *Anopheles* или *Culex*, сохраняется внутри застойных вод и не смывается потоком воды. Темный цвет личинки притягивает ультрафиолетовые лучи [4, 5].

Для разных видов комаров рода *Aedes* характерны некоторые экологические и биологические особенности. Так среднегодовой минимум температуры развития у *Ae. aegypti* (имаго +15°C, яйца 0°C) и у *Ae. albopictus* (имаго +11°C, яйца -3°C) различные. *Ae. albopictus* более устойчивы к холодной температуре, чем *Ae. aegypti*. Однако для развития личинок обоих видов комаров необходимо не менее 450 мм/г осадков в год.

Циркуляция комаров рода *Aedes* в определенных климатогеографических зонах, способных переносить различные вирусы определило территории распространения вирусных лихорадок у людей (табл. 1).

Наиболее благоприятные климатогеографические и экологические условия для комаров рода *Aedes* сложились в Центральной (Гондурас) и Южной Америке (Бразилия, Колумбия, Венесуэла), где колебания годовой температуры находятся в пределах от +16 до +29°C. Популяции комаров *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* обитают на юго-востоке Бразилии и северо-западе Колумбии в западных районах Амазонки с влажным экваториальным климатом (осадки 2000–3000 мм/год, амплитуды месячных температур составляет 2–3°C, местность засажена влажными вечнозелеными лесами). В диких лесных условиях комары *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* дневное время суток проводят в

Таблица 1

Распространение комаров рода *Aedes* как основных переносчиков вирусных лихорадок

Вид	Страны и континенты мест обитания	Циркуляция вирусов
<i>Ae. aegypti</i>	Индостан, Индонезия, северная Австралия, Африка, Южная Америка, субтропическая зона Северной Америки, черноморское побережье Кавказа	Вирус денге Вирус желтой лихорадки Вирус Чикунгунья Вирус реки Росс Вирус Зика
<i>Ae. albopictus</i>	Китай, Индонезия, тихоокеанское побережье Австралии, Африка, Южная Америка, субтропическая зона Северной Америки, черноморское побережье Кавказа, средиземноморское побережье Европы	Вирус денге Вирус желтой лихорадки Вирус Чикунгунья Вирус Зика



Рис. 1. Ареал распространения *Aedes aegypti*.

активном состоянии в дуплах деревьев и в глубине нижних ярусов лесов, что связано с угнетающим действием высоких дневных температур и освещенности. Вылет комаров происходит в сумерки и на рассвете. В районах с более засушливым и холодным климатом дупла используются как источники влаги. С северо-востока ареал обитания ограничивается засушливым климатом Бразильского плоскогорья (до 500 мм/год) с частыми перепадами температуры, а с юго-востока низкими температурами высокогорья Анд. Развитие личинок происходит и в предгорье Анд (2000–3000 м, +13°C), т. к. западная плоскогорная сельва подвержена сезонным засухам. В Центральной Америке *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* обитают в предгорьях тихоокеанского побережья [6, 7].

Представленные данные указывают на то, что у *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* имеются как одинаковые, так и разные ареалы распространения, которые определяются экологическими факторами и биологическими особенностями развития обоих видов (рис. 1, 2).

Комары *Ae. albopictus* обладают большей устойчивостью к низким температурам и его возможность к адаптации неблагоприятным условиям выше, поэтому ареал его распространения более северный, чем у *Ae. aegypti*. Происходящее изменение климата в мире, связанное с потеплением окружающей среды, создали благоприятные усло-

вия для распространения их как основных/второстепенных переносчиков вирусов в более северные широты на другие территории, где ранее эти виды не циркулировали, что привело в последние десятилетия к расширению ареала распространения вирусных лихорадок.

Процессы расширения ареала это длительный и медленно протекающий процесс, занимающий большой промежуток времени. Предположительно расширение ареала обитания *Ae. albopictus* началось с Юго-Восточной Азии и островов Индийского океана через Ближний Восток (популяция в настоящее время распространена в Сирии и Турции) и морским путем в зону тропиков Западной Африки (Египет, Ливия, Алжир), где уже циркулировала популяция *Ae. aegypti*. В условиях использования временных антропогенных емкостей воды в засушливом климате (100–2000 мм/год) произошел процесс массивного размножения (стоячая вода благоприятное место кладки яиц и выхода личинок) и адаптация *Ae. albopictus* к трансмиссионному переносу вирусных лихорадок. Перенесенные морским транспортом через Атлантический океан *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* распространились в Южной и Центральной Америке. Биология комаров и экологические особенности окружающей среды способствовали продвижению популяции на север до юго-востока США, поскольку у комаров произошла акклиматизация к

Рис. 2. Ареал распространения *Aedes albopictus*.

более умеренному климату. Более холодостойкие *Ae. albopictus* распространились до восточного побережья штата Мэн на границе с Канадой.

В связи с потеплением климата в начале XX века из Северной Америки происходил спорадический занос в Европу комаров *Ae. aegypti* [8]. В начале популяция *Ae. aegypti* проявилась в средиземноморском регионе Греции, на Ближнем Востоке, Азии и черноморском побережье Кавказа (г. Батуми). Вид расселился вдоль Черного моря на севере до Туапсе и в Закавказье (Кутаиси, Тбилиси, Баку). Резкое увеличение численности комаров в 1920–1930 гг. привело к вспышке лихорадки Денге в Греции и на черноморском побережье Турции. Профилактические и истребительные мероприятия способствовали уничтожению в 50-е годы прошлого столетия популяции *Ae. aegypti* в Европе [9]. Продолжающиеся изменения климатических и экологических условий способствовали длительной колонизации популяции *Ae. aegypti* в Испании (1953 г.), Португалии (1956 г., 1977–1979 гг.) и временному их присутствию на территории Франции, Мальты, Италии, Хорватии, Украины, России и Турции. В России единичные экземпляры комаров вероятно впервые были обнаружены в августе и сентябре 2001–2014 гг. в Большом Сочи в бамбуковой роще, которая находилась в 10–20 метрах от частного сектора [10].

Поскольку комары *Ae. albopictus* более приспособлены к умеренному климату, то их проникновение

в Европу происходило более широко и интенсивно, чем *Ae. aegypti*. В настоящее время популяция *Ae. albopictus* расселилась на территории Италии, Испании, Франции, Греции, Сербии, Хорватии, Македонии, Бельгии, Швейцарии, Нидерландах, на юге Германии. Вероятной причиной столь широкого распространения комаров этого вида явились благоприятные условия для длительного сохранения различных стадий развития комаров, чему способствовали перевозки автомобильных покрышек из Китая в Албанию (1979 г.) и из США во Францию и Италию (1999 г.). Вместе с тем, как и в начале века, в распространении комаров определенная роль принадлежала транспортным связям, поскольку комары попадали с наземным и водным транспортом с острова Мадейры [11].

Проникновение видов комаров, передающих вирусы в новые регионы, предопределило и появление вирусных лихорадок, которые ранее в Европе регистрировались как заносные случаи. Первая на территории Европейского континента аутохтонная передача комарами *Ae. albopictus* вируса лихорадки Чикунгунья произошла в 2007 г. на северо-востоке Италии, позже во Франции. Процесс заноса яиц и личинок комаров *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* из своих естественных ареалов на новые территории постоянно происходит межконтинентальными и межгосударственными транспортными средствами, особенно теми, которые имеют антропогенные хранилища воды [12, 13].

Виды комаров рода *Aedes*, передающие флавивirusы и обитающие в России и Крыму

Виды <i>Aedes</i> , передающие вирусы	Виды <i>Aedes</i> , обитающие в России	Виды <i>Aedes</i> , обитающие на Северном Кавказе	Виды <i>Aedes</i> , обитающие в Крыму
Зика:	<i>Ae. cinereus</i> Mg.	<i>Ae. cantans</i> Mg.	<i>Ae. refiki</i> Med.
<i>Ae. aegypti</i> , <i>Ae. albopictus</i>	<i>Ae. communis</i> Deg.	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. cantans</i> Mg.
Другие флавивirusы:	<i>Ae. dorsalis</i>	<i>Ae. dorsalis</i> Meig.	<i>Ae. dorsalis</i> Meig.
<i>Ae. atropalpus</i>	<i>Ae. impiger</i>	<i>Ae. punctor</i> Kirby.	<i>Ae. cataphylla</i> Dyar.
<i>Ae. koreicus</i>	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. geniculatus</i> Oliv.	<i>Ae. geniculatus</i> Oliv.
<i>Ae. triseriatus</i>	<i>Ae. cantans</i> Mg.	<i>Ae. cinereus</i> Mg.	<i>Ae. pulchritarsis</i>
<i>Ae. japonicus</i>	<i>Ae. punctor</i>	<i>Ae. vexans</i> Meig.	<i>Ae. riparius</i>
	<i>Ae. hexodontus</i>		<i>Ae. excrucians</i>
	<i>Ae. pullatus</i>		<i>Ae. annulipes</i>
	<i>Ae. diantaeus</i>		<i>Ae. flavescens</i>
			<i>Ae. punctor</i> Kirby
			<i>Ae. krymmontanus</i>
			<i>Ae. rusticus</i>
			<i>Ae. cinereus</i>
			<i>Ae. venax</i>

В Европе комары *Ae. albopictus* заселили средиземноморское побережье Испании, Франции, Италии и Греции, чему способствовали климатогеографические условия и экологические факторы, благоприятные для развития популяции комаров. Температурные показатели (в январе +5 – +15°C, в июле +25 – +30°C), количество осадков (от 500–1000 мм/год на равнине и до 2000 мм/год в предгорье) создали условия для формирования оседлой популяции в жестколистных средиземноморских лесах [14].

По мере потепления проникновение популяций комаров *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* стало происходить на более северные и восточные территории, в том числе и на черноморское побережье России и Крыма (табл. 2).

Следует отметить, что комары рода *Aedes* широко распространены в России и составляют основную часть гнуса. В разных регионах страны представители рода *Aedes* обнаруживаются с разной частотой: от 30% на северо-востоке Поволжья до 90% на юго-западной части. Наиболее распространенные виды в России в северных широтах – *Ae. cinereus* Mg., *Ae. communis* Deg., *Ae. dorsalis*, *Ae. impiger*, а в южных – *Ae. caspius*, *Aedes cantans* Mg. [15].

Среди экологических факторов для территории обитания одним из определяющих является температура. Для комаров *Ae. aegypti* изотерма 0°C проходит на Кавказе до Краснодара и занимает южный берег Крыма (январская температура +2 – +4°C). Максимально низкая температура при которой поддерживается популяция *Ae. albopictus* -3°C (оседлая популяция существует с аналогичной

температурой в Южной Корее) захватывает Краснодарский, Ставропольский край и значительную часть Крыма. Максимально низкая температура в различных регионах Крыма хотя и близкая, но другая. Так в равнинном Крыму на территориях: Привашия (от -1,0 до -2,3°C), Тарханкутской равнины (от -0,3 до -2,0°C), Центрально-Крымской равнины (от -1,5 до +2,2°C), Керченского полуострова (от -1,3 до 0°C); в Горном Крыму: в Предгорье (от -1,5 до +2,0°C), главной горной гряды (от -4,0 до 0°C); на южном берегу (от +2,0 до +4,0°C).

В 2001–2004 гг. неустойчивая популяция *Ae. aegypti* была обнаружена в августе месяце около города Сочи. Постоянно популяция комаров *Ae. aegypti* заселяет приморскую зону Грузии (Кавказ), чему способствуют условия теплого климата (средняя температура января и июля +5 и +24°C, соответственно) и большого количества осадков западного причерноморского региона Кавказа (500–1000 мм/год), откуда популяция стала распространяться в Турцию и на аравийский полуостров [16].

Расширению ареалов распространения обоих видов комаров способствует урбанизация (описан более светлый окрас на расстоянии до 100 км от населенных пунктов). Это связано с тем, что комары *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* приспособились к использованию застойных вод, которые находятся в населенных пунктах в разных местах (временные антропогенные хранилища воды, используемой для питья, наличие очистных сооружений городских стоков с биологической очисткой, затопленные подвалы в жилых домах, открытые поверхности естественных и искус-

ственных водоемов, используемых для рекреационных целей и т. д.).

Новые условия для развития популяции комаров привели к изменениям в поведении комаров, которые стали носить приспособительный характер. Было установлено, что менее холодостойкий вид *A. aegypti* размножается и нападает для кровососания внутри помещений; оплодотворяется без роения и предпочтительно кормится на людях; при питании на подвижной добыче происходит прерванное кровососание и повторное нападение самок с кровью в желудке приводит к ускорению передачи вируса человеческой популяции; самки способны к откладке неполной порции яиц с разными температурными условиями развития личинок в зависимости от сезона кладки. Значение в трансмиссивном заражении людей у комаров *Ae. albopictus* меньше, чем у *Ae. aegypti*, что связано с их биологическими и экологическими отличиями. *Ae. albopictus* питается вне помещений; плотность популяции больше в сельских условиях; реже питаются на людях, а более часто на млекопитающих; почти не бывает прерванного кровососания; в большей степени требуется резервуар для трансмиссивной передачи возбудителя.

Результаты позволяют сделать вывод, что комары разных видов рода *Aedes*: *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* имеют неодинаковую потенциальную возможность в заражении вирусными лихорадками, что определяется их отличительной чувствительностью к вирусам на различных территориях. При этом установлена большая чувствительность *Ae. aegypti* к вирусу Зика, который вызывает эпидемии на Американском, а *Ae. albopictus* – на Африканском континенте. В лабораторных условиях было доказано, что комары *Ae. albopictus* как более холодостойкие являются основными переносчиками арбовирусов на Европейском континенте [17].

Обсуждение

Комары рода *Aedes* являются основными/второстепенными переносчиками различных вирусных лихорадок – Денге, желтой, Чикунгунья, долины Рос и Зика. Несмотря на то, что вирус Зика был открыт в 1948 г., с 1962 г. известны заболевания людей – эпидемические проявления начали происходить с 2007 г., и получили развитие в 2016 г., особенно на территории Южной и Центральной Америки. Известно, что заражение человека и животного происходит через укус кровососущими комарами. Комары, питаясь кровью людей, могут переносить вирус от одного человека к другому. Поэтому определяющим в распространении вируса являются комары-переносчики. Развитие тех или иных видов комаров определяется их биоло-

гией и теми экологическими условиями, в которых эти комары обитают.

Биологические особенности развития различных комаров создали условия для их приспособления к определенным условиям существования. Экологические факторы определили места их обитания и постепенное распространение на различных континентах, постепенно изменяющиеся климатические условия указали на возможность их проникновения в северные широты. Наиболее вероятным путем распространения комаров с одной территории на другие был водный путь. Это могло произойти только в том случае, когда условия для биологии комаров были благоприятными не только в процессе их транспортировки, но также существовали экологические условия, создавшие возможность поддерживать развитие популяции на материковой территории.

Общая закономерность развития биологии комаров рода *Aedes* близкая независимо от того, где они обитают. Но выявляются биологические и экологические условия, при которых одни виды комаров имеют оптимальные, а другие не могут длительно поддерживать популяцию. Поэтому некоторые комары, которые обитают на разных территориях стали основными переносчиками, а другие второстепенными переносчиками вирусов. Несмотря на то, что впервые вирус Зика был обнаружен в комаре *Ae. africanus*, ведущим переносчиком вируса Зика в мире в настоящее время считается *Ae. aegypti* (основной носитель) и *Ae. albopictus* (второстепенный носитель).

Изучение распространения популяций комаров показывает, что на распространение влияют среднегодовая температура и ее колебания, количество осадков, условия обитания в дикой природе (наличие растительности, постоянных и временных водоемов) и условия урбанизации. Общие ареалы обитания *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* – это субтропические зоны Индонезии, Африки и Америки с влажными и перемененно влажными лесами с осадками не менее 500 мм/г. *Ae. aegypti* распространяется на субэкваториальный и тропический пояс (Африка, Индостан, Аравийский полуостров) с незначительным снижением температур (с +22 – +32°C до +16 – +22°C), значительными колебаниями среднегодовых осадков (от 100 до 250 мм/год) и фаунистическими изменениями (саваны и редколесье, полупустыни).

Популяция комаров *Ae. albopictus* в отличие от *Ae. aegypti* густо заселяет леса в более холодных широтах (Китай) и с сохранением большего количества осадков (в среднем 800 мм/г). На адаптацию комаров *Ae. aegypti* большее влияние оказывает температура, а *Ae. albopictus* – количество осадков и лесная зона. Это подтверждается заселением этих видов Австралии: *Ae. aegypti* обитает

по северному побережью в экваториальных лесостепных зонах, а *Ae. albopictus* – вдоль восточной границы во влажных и переменнно-влажных лесах со снижением температуры до +8 – +10°C. Кроме того, в Южной Америке комары *Ae. albopictus* распространены на высотных территориях внутри ареала обитания видов (высотная область Бразильского плоскогорья, борнейские горные дождевые леса Калимантана, предгорья Тибета), а вокруг – на более низкой местности распространены комары *Ae. aegypti*.

Для популяции комаров *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* благоприятен климат средиземноморского побережья – обилие влаги, наличие жестколистных лесов и положительная температура на протяжении зимы [18]. Вдоль черноморского побережья ареал обитания не сформировался: *Ae. aegypti* в связи с более засушливым климатом (до 400 мм/год) и низкой январской температурой (до -3°C и ниже), *Ae. albopictus* с более засушливым климатом (до 400 мм/год) и рельефом степей и лесостепей.

До настоящего времени на территории Крыма комаров видов *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* не обнаружено. Существующие климатические и экологические условия поддержания популяции и наличие непостоянных популяций на Северном Кавказе предполагает возможность заноса личинок, яиц или имаго вместе с транспортными средствами, интенсивность движения которого в последние годы резко возрастает (дальность полета комаров небольшая и составляет около двух километров). Имаго комаров *Ae. aegypti* на Кавказе активно в летние месяцы (3–4 кладки яиц), *Ae. albopictus* с апреля по октябрь. Отсутствие сформировавшейся постоянной популяции этих видов комаров на Северном Кавказе и Крыму может определяться не средними положительными годовыми температурами, а низкими январскими, а иногда и февральскими температурами (температурный минимум в Крыму 2015 г. составил -29,1°C) и дефицитом количества осадков. Повышение количества осадков происходит только в горной местности одновременно со снижением температур (в Крыму на каждые 100 м в высоту температура понижается в среднем на 0,5–0,6°C, а осадки возрастают на 50–70 мм/год). Учитывая, что комары *Ae. albopictus* могут обитать на высоте до 600 м (Красная поляна), может оказаться, что климат предгорного или горного Крыма может быть благоприятным для поддержания популяции при заносе комаров на территорию Крыма.

Безусловно, что процессу проникновения комаров рода *Aedes* могут способствовать изменение климатических условий в сторону потепления, которое происходит в настоящее время в мире. Это может способствовать расширению

ареала распространения комаров и создавать условия для проникновения заболеваний на новые территории (на фоне первоначальной акклиматизации отмечается пролонгирование периода активности у *Ae. aegypti* с лета до ноября в Испании) [19].

На процесс распространения комаров-носителей вирусных лихорадок имеет чувствительность комаров и особенности их биологии. Многие виды комаров рода *Aedes* не способны к широкому распространению вируса, т. к. не способны сохранять вирус в состоянии яйца и личинки, что и не позволило широко распространиться *Ae. africanus* в другие регионы, хотя впервые вирус Зика был изолирован от этого вида комаров [20]. В настоящее время их роль в передаче этого вируса незначительна. Чувствительность к вирусу Зика комаров некоторых видов *Aedes*, распространенных в северных широтах, а также *Anopheles coustani*, *Mansonia uniformis*, *Culex perfuscus* (у этих видов в единичных случаях также обнаружен вирус Зика) остается открытым и лабораторно не подтверждается [1]. На процесс повышения чувствительности не основных/второстепенных комаров-носителей вирусных лихорадок может повлиять существующее межвидовое спаривание между самцами комаров разных видов рода *Aedes*. В Греции, Турции и Грузии широко распространен вид *Ae. cretinus*, которые могут спариваться с разными видами в 31% случаев, что доказано в лабораторных экспериментах [21]. Это показывает, что в процессе размножения могут формироваться популяции комаров, которые обладают чувствительностью к разным вирусам и отличаются от ранее известной.

Таким образом, биологические особенности размножения комаров разных видов рода *Aedes*, в том числе основных/второстепенных переносчиков вируса Зика, изменяющиеся условия окружающей среды, играющие основную роль в распространении комаров-переносчиков вирусных лихорадок на новые территории, влияние урбанизации и антропогенных факторов на эти процессы свидетельствуют о том, что возникает необходимость не только изучения видового состава комаров рода *Aedes* на конкретных территориях, но и динамическое наблюдение за его видовым составом и проведение мониторинга чувствительности вирусов, вызывающих вирусные лихорадки к разным видам комаров.

Заключение

Изменение климатических условий, происходящих в мире, влияет на широкое распространение инфекций, относящихся к группе трансмиссивных, т. е. передающихся через разные виды комаров.

Это создает предпосылки для распространения хранителями вируса в природе комарами на территориях, которые ранее считались экзотическими и вызывать в последующем заболевания человека. В существующих климатических условиях Крыма расселение видов, играющих основную и второстепенную роль в передаче вируса Зика, следует оценить как маловероятное и риск распространения лихорадки Зика низкий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейское региональное бюро ВОЗ. Переносчики вируса Зика и риск его распространения в Европейском регионе ВОЗ. Доступно по: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/304263/Zika-virus-vectors-and-risk-of-spread-in-European-Region-RU.pdf. Ссылка активна на 16.10.2016.
2. Сайфуллин М.А., Кадышев В.А., Ларичев В.Ф., Андрейцева О.И., Бойцов П.В., Бутенко А.М., Малышев Н.А. Случай тяжелой лихорадки Денге на фоне болезни Вильсона-Коновалова. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2012; (5): 50–3.
3. О регистрации случая завоза лихорадки Зика на территорию Российской Федерации. Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5807&phrase_id=679628. Ссылка активна на 16.10.2016.
4. Гутевич А. Размножение и развитие желтолихорадочного комара в условиях эксперимента. *Паразитологический сборник Зоологического института Академии Наук СССР*. 1931; (2): 41–4.
5. Reinert J.F., Harbach R.E., Kitching I.J. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera: Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zool. J. Linn. Soc. Lond.* 2004; 142 (3): 289–368. DOI: 10.1111/j.1096-3642.2004.00144.x.
6. Игнатов И.А. Жизненный цикл комара желтолихорадочно-го. *Прикладная энтомология*. 2011; 2 (5): 14–8.
7. Arredondo-Jimenez J.I., Valdez-Delgado K.M. Aedes aegypti pupal/demographic surveys in southern Mexico: consistency and practicality. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2006; 17–32. DOI:10.1179/136485906X105480.
8. Kraemer M.U.G., Sinka M.E., Duda K.A., Mylne A.Q.N., Shearer F.M., Barker Ch.M., Moore Ch.G. The global distribution of the arbovirus vectors Aedes aegypti and Ae. Albopictus. *eLife*. 2015; 4: e08347. DOI: 10.7554/eLife.08347.
9. Сергиев В.П. Появление экзотических переносчиков арбовирусных лихорадок – новая недостаточно оцениваемая биологическая угроза южным регионам России. *Журнал энтомологии*. 2011; 3 (1): 59–63.
10. Юничева Ю. В., Рябова Т. Е., Маркович Н. Я., Безжонова О. В., Ганушкина Л. А., Семенов В. Б. и др. Первые данные о наличии размножающейся популяции комаров Aedes Aegypti в районе Большого Сочи и в отдельных городах Абхазии. *Мед. паразитол.* 2008; (3): 40–3.
11. Almeida A.P., Goncalves Y.M., Novo M.T., Sousa C.A., Melim M., Gracio A.J. Vector monitoring of Aedes aegypti in the autonomous region of Madeira, Portugal. *Eurosurveillance*. 2007; 12 (11): E071115 6.
12. Sambri V., Cavrini F., Rossini G., Pierro A., Landini M.P. The 2007 epidemic outbreak of Chikungunya virus infection in the Romagna region of Italy: a new perspective for the possible diffusion of tropical diseases in temperate areas? *New Microbiol.* 2008; 31 (3): 303–4.
13. Gould E.A., Gallian P., De Lamballerie X., Charrel R.N. First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (12): 1702–4. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03386.x.
14. Thomas S.M., Obermayr U., Fischer D., Kreyling J., Beierkuhnlein C. Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause European aedine strain, Aedes albopictus (Diptera: Culicidae). *Parasit. Vectors*. 2012; 5: 100. DOI: 10.1186/1756-3305-5-100.
15. Халин А.В. Диагностика кровососущих комаров (Diptera, Culicidae). В кн.: *Материалы I Всероссийского совещания по кровососущим насекомым (24–27 октября 2006 г., СПб.)*. СПб.: ЗИИ РАН; 2006: 208–10.
16. Патраман И.В., Ганушкина Л.А. Инвазивные виды комаров на Черноморском побережье Российской Федерации. В кн.: *Актуальные проблемы биологической и химической экологии*. 2014: 192–4.
17. Li M.I., Wong P.S., Ng L.C., Tan C.H. Oral susceptibility of Singapore Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6 (8): e1792. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001792.
18. Caminade C., Medlock J.M., Ducheyne E., McIntyre K.M., Leach S., Baylis M. et al. Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito Aedes albopictus: recent trends and future scenarios. *J. Roy. Soc. Interface*. 2012; 9 (75): 2708–17. DOI: 10.1098/rsif.2012.0138.
19. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Организация и проведение мероприятий по энтомологическому мониторингу и регулированию численности кровососущих комаров Aedes aegypti и Aedes albopictus. *Методические рекомендации МР 3.5.2.0110-16*.
20. Aitken T.H., Tesh R.B., Beaty B.J., Rosen L. Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (Aedes aegypti). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1979; 28 (1): 119–21.
21. Athanassios G., Dimitrios P.P., G.K., Antonios M., Nickolaos E. Correction: Asymmetric mating interference between two related mosquito species: Aedes (Stegomyia) albopictus and Aedes (Stegomyia) cretinus. *PLoS One*. 2015: e0132862. DOI: 10.1371/journal.pone.0132862.

REFERENCES

1. Regional Office for Europe, WHO. Zika virus vectors and risk of spread in the WHO European Region. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/emergencies/zika-virus/news/news/2016/03/zika-virus-vectors-and-risk-of-spread-in-the-who-european-region>. Accessed 16.10.2016.
2. Sayfullin M.A., Kadyshchev V.A., Larichev V.F., Andreytseva O.I., Boytsov P.V., Butenko A.M., Malyshev N.A. Case of severe dengue fever associated with Wilson–Konovalov disease. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2012; (5): 50–3. (in Russian)
3. О регистрации случая завоза лихорадки Зика на территорию Российской Федерации. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5807&phrase_id=679628. Accessed 16.10.2016. (in Russian)
4. Gutsevich A. Razmnozhenie i razvitie zheltolikhoradchnogo komara v usloviyakh eksperimenta. *Parazitologicheskii sbornik Zoologicheskogo instituta Akademii Nauk SSSR*. 1931; (2): 41–4. (in Russian)
5. Reinert J.F., Harbach R.E., Kitching I.J. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera: Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zool. J. Linn. Soc. Lond.* 2004; 142 (3): 289–368. DOI: 10.1111/j.1096-3642.2004.00144.x.
6. Ignatov I.A. Lifecycle Aedes aegypti. *Prikladnaya entomologiya*. 2011; 2 (5): 14–8. (in Russian)
7. Arredondo-Jimenez J.I., Valdez-Delgado K.M. Aedes aegypti pupal/demographic surveys in southern Mexico: consistency

- and practicality. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2006; 17–32. DOI:10.1179/136485906X105480.
8. Kraemer M.U.G., Sinka M.E., Duda K.A., Mylne A.Q.N., Shearer F.M., Barker Ch.M., Moore Ch.G. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. Albopictus*. *eLife*. 2015; 4: e08347. DOI: 10.7554/eLife.08347.
 9. Sergiev V.P. Occurrence of exotic carriers arbovirus fevers – new insufficiently estimated biological threat to southern regions of Russia. *Zhurnal inektologii*. 2011; 3 (1): 59–63. (in Russian)
 10. Yunicheva Yu.V., Ryabova T.E., Markovich N.Ya., Bezzhonova O.V., Ganushkina L.A., Semenov V.B. et al. First data on the presence of breeding populations of the *Aedes aegypti* L. mosquito in Greater Sochi and various cities of Abkhazia. *Med. parazitol.* 2008; (3): 40–3. (in Russian)
 11. Almeida A.P., Goncalves Y.M., Novo M.T., Sousa C.A., Melim M., Gracio A.J. Vector monitoring of *Aedes aegypti* in the autonomous region of Madeira, Portugal. *Eurosurveillance*. 2007; 12 (11): E071115 6.
 12. Sambri V., Cavrini F., Rossini G., Pierro A., Landini M.P. The 2007 epidemic outbreak of Chikungunya virus infection in the Romagna region of Italy: a new perspective for the possible diffusion of tropical diseases in temperate areas? *New Microbiol.* 2008; 31 (3): 303–4.
 13. Gould E.A., Gallian P., De Lamballerie X., Charrel R.N. First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (12): 1702–4. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03386.x.
 14. Thomas S.M., Obermayr U., Fischer D., Kreyling J., Beierkuhnlein C. Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause European aedine strain, *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasit. Vectors*. 2012; 5: 100. DOI: 10.1186/1756-3305-5-100.
 15. Khalin A.V. In: *Materials of the I All-Russian Conference on Bloodsucking Insects (24–27 October 2006)*. [Materialy I Vse-rossiiskogo soveshchaniya po krovososushchim nasekomym (24–27 oktyabrya 2006 g., SPb.)]. St. Petersburg: ZIN RAN; 2006: 208–10. (in Russian)
 16. Patraman I.V., Ganushkina L.A. Invasive species mosquito on The Black Sea coast of the Russian Federation. In: *Actual Problems of Biological and Chemical Ecology. [Aktual'nye problemy biologicheskoy i khimicheskoy ekologii]*. 2014: 192–4. (in Russian)
 17. Li M.I., Wong P.S., Ng L.C., Tan C.H. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6 (8): e1792. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001792.
 18. Caminade C., Medlock J.M., Ducheyne E., McIntyre K.M., Leach S., Baylis M. et al. Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*: recent trends and future scenarios. *J. Roy. Soc. Interface*. 2012; 9 (75): 2708–17. DOI: 10.1098/rsif.2012.0138.
 19. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V. *Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. Organizatsiya i provedenie meropriyatiy po entomologicheskomu monitoringu i regulirovaniyu chislennosti krovososushchikh komarov Aedes aegypti i Aedes albopictus. Metodicheskie rekomendatsii MR 3.5.2.0110-16*. (in Russian)
 20. Aitken T.H., Tesh R.B., Beaty B.J., Rosen L. Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (*Aedes aegypti*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1979; 28 (1): 119–21.
 21. Athanassios G., Dimitrios P.P., G.K., Antonios M., Nickolaos E. Correction: Asymmetric mating interference between two related mosquito species: *Aedes (Stegomyia) albopictus* and *Aedes (Stegomyia) cretinus*. *PLoS One*. 2015: e0132862. DOI: 10.1371/journal.pone.0132862.

Поступила 15.11.2016

Принята в печать 19.01.2017

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.44+616.9–036

Носков А.К.¹, Вишняков В.А.¹, Чеснокова М.В.¹, Дампилова И.Г.²

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

¹ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 664057, Иркутская область, г. Иркутск, Россия, ул. Трилиссера, д. 78;

²Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому краю, 672000, Забайкальский край, г. Чита, Россия, ул. Амурская, д. 109

Территория Забайкальского края представлена широким спектром факторов и условий, формирующих как внешний (вероятность завоза), так и внутренний (местные случаи) эпидемиологические риски возникновения инфекционных болезней, способных вызывать чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения. Следовательно, для эффективной организации профилактических и противоэпидемических мероприятий необходим дифференцированный подход на муниципальном уровне. В работе с помощью ранее предложенной методики дифференциации субъекта РФ проведена систематизация эпидемиологических рисков для Забайкальского края в целом и для каждого из муниципальных районов, на основании чего на уровне администрации муниципалитета предлагается обоснованное целевое воздействие на доминирующие риски с целью минимизации наиболее вероятных причин возникновения чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения.

Таким образом, комплексная оценка эпидемиологических рисков в Забайкальском крае позволяет сформулировать обоснованные предложения по совершенствованию эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, способными вызывать чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения.

Ключевые слова: дифференциация; Забайкальский край; муниципальный район; эпидемиологический риск; чрезвычайная ситуация.

Для цитирования: Носков А.К., Вишняков В.А., Чеснокова М.В., Дампилова И.Г. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 18-24. DOI: 10.17816/EID40954

Noskov A.K.¹, Vishnyakov V.A.¹, Chesnokova M.V.¹, Dampilova I.G.²

IMPROVEMENT OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE FOR INFECTIOUS DISEASES IN TRANSBAIKALIAN KRAI ON THE BASIS OF THE COMPLEX ESTIMATION OF EPIDEMIOLOGICAL RISKS

¹Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, 78, Trilissera str., Irkutsk, 664057, Russian Federation;

²Administration of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision in the Transbaikalian Krai, 109, Amurskaya str., Chita, 672000, Russian Federation;

The territory of the Transbaikalian Krai is characterized by a wide spectrum of factors and conditions forming both external (probability of importation) and internal (local cases) epidemiological risks for occurrence of infectious diseases capable to cause the Public Health emergency situations. Hence, for the effective preventive and anti-epidemic measures the differentiated approach at municipal level is required. In the present work the systematization of epidemiological risks in the Transbaikalian Krai as in a whole and for the each municipal area was performed with the use of the previously proposed technique for the differentiation of the subject in the Russian Federation. On the basis of this systematization the reasonable target impact on the dominating risks to minimize the most probable reasons for emergency situations occurrence in Public Health services was proposed at the level of the municipal administration. Thus, the comprehensive estimation of epidemiological risks in Transbaikalian Krai permits to formulate the well-founded suggestions for the improvement of epidemiological surveillance for the infectious diseases capable to cause emergency situations in Public Health services.

Key words: differentiation; Transbaikalian Krai; municipal area; epidemiological risk; emergency situation.

For citation: Noskov A.K., Vishnyakov V.A., Chesnokova M.V., Dampilova I.G. Improvement of epidemiological surveillance for infectious diseases in Transbaikalian Krai on the basis of the complex estimation of epidemiological risks. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2017; 22(1): 18-24. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40954

For correspondence: MD, PhD, DSci., professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: mur2025@rambler.ru, arboelisa@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.02.2016

Accepted 19.01.2017

Для корреспонденции: Носков Алексей Кимович, канд. мед. наук, и. о. зав. отделом санитарной охраны территории и мониторинга ЧС ФКУЗ «Иркутский Научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: noskov-epid@mail.ru

Введение

Практически для всей территории Российской Федерации (РФ) существует угроза возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями [1]. Спектр этой угрозы, определяемый вероятностью возникновения местных случаев болезней и их завоза с эндемичных территорий, неодинаков как для различных субъектов РФ, так и отдельных муниципальных районов каждого из субъектов. Следовательно, для эффективной организации профилактических, а при необходимости и противоэпидемических, мероприятий в отношении инфекционных болезней, представляющих опасность для населения, необходим дифференцированный подход, и прежде всего, на муниципальном уровне [2] для адресного распределения ресурсов общественного здравоохранения внутри субъекта РФ [3]. Нами разработана методика дифференциации субъекта на три типа территорий («А», «В», «С»), для каждого из которых определен необходимо-достаточный объем профилактических мероприятий с учетом доминирования конкретных эпидемиологических рисков [4]. Информационным базисом для дифференциации территории субъекта РФ способна стать комплексная оценка внешних и внутренних эпидемиологических рисков возникновения чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, на основе предлагаемых в рамках методики критериев (табл. 1).

Преимуществом разработанного методологиче-

ского подхода является возможность проведения комплексной оценки всех значимых для субъекта РФ эпидемиологических рисков в рамках одной процедуры. Кроме того, необходимый объем информации для количественной оценки рисков всегда имеется в распоряжении территориальных учреждений Роспотребнадзора.

Цель исследования – совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, способными вызывать ЧС в области общественного здравоохранения, на территории Забайкальского края.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием данных форм государственной и отраслевой отчетности Управления Роспотребнадзора по Забайкальскому краю, представленных в Референс-центр по мониторингу за природно-очаговыми болезнями бактериальной и вирусной этиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. В работе использовались методы эпидемиологического анализа и статистической обработки. Определение типа территории («А», «В», «С») проводилось с помощью расчета сигмальных отклонений, основанного на оценке стандартного отклонения показателей (σ) от средней арифметической [5].

Результаты и обсуждение

Забайкальский край (до 2008 г. Читинская область) – субъект РФ, входящий в состав Сибир-

Таблица 1

Критерии эпидемиологических рисков

Внешний эпидемиологический риск (А)		Внутренний эпидемиологический риск (В)		Внутренний эпидемиологический риск, ассоциированный с региональной патологией (В10)	
A1	Международный воздушный пункт пропуска через государственную границу РФ	B1	Холера	B10.1	Туляремия
A2	Международный автомобильный пункт пропуска через государственную границу РФ	B2	Чума	B10.2	Лептоспироз
A3	Международный железнодорожный пункт пропуска через государственную границу РФ	B3	Крымская геморрагическая лихорадка	B10.3	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
A4	Международный морской пункт пропуска через государственную границу РФ	B4	Бешенство	B10.4	Клещевой вирусный энцефалит
A5	Международный речной пункт пропуска через государственную границу РФ	B5	Малярия	B10.5	Иксодовые клещевые боррелиозы
A6	Автомобильные дороги	B6	Лихорадка Западного Нила	B10.6	Клещевой риккетсиоз
A7	Железнодорожные сообщения дальнего следования	B7	Бруцеллез	B10.7	Лихорадка Ку
A8	Иностранная рабочая сила	B8	Сибирская язва		и другие
A9	Склады временного хранения товаров и грузов	B9	Биологически опасные объекты (БОО)		
A10	Выявление в муниципальном районе лиц с подозрением и/или подтвержденным диагнозом инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории	B10	Другие инфекционные болезни, имеющие значение в региональной патологии		

ского федерального округа. Административным центром субъекта является город Чита, в котором проживает 27,0 % всех жителей края. По площади край занимает 12-е место в РФ, по численности населения – 47-е. Средняя плотность населения 2,54 человек/км². В состав края входит 31 муниципальный район. Субъект граничит с республиками Саха (Якутия) и Бурятия, Амурской и Иркутской областями, имеет внешнюю границу с Китайской Народной Республикой (КНР) и Монголией протяженностью 1095 и 831 км, соответственно.

Вероятность завоза в Забайкальский край опасных инфекционных болезней с эндемичных территорий (внешний эпидемиологический риск) связана с особенностями транспортной инфраструктуры и миграционных потоков. На территории края функционируют международные пункты пропуска через Государственную границу РФ: воздушный (Аэропорт Чита (Кадала)), автомобильные (Борзинский, Забайкальский, Приаргунский, Кыринский районы) и железнодорожные (Борзинский, Забайкальский районы). Международное железнодорожное сообщение осуществляется поездами «Пекин-Москва», «Москва-Пекин». Иностранная рабочая сила представлена трудовыми мигрантами из Китая, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана. В состав автодорожной сети входят автомобильные дороги федерального значения «Байкал» (Иркутск – Улан-Удэ – Чита, М-55) и «Амур» (Хабаровск – Благовещенск – Чита, М-58), проходящие по территории девяти муниципальных районов. По федеральным трассам осуществляются перемещения людей, товаров и грузов из различных регионов, в т.ч. прибывающих из-за рубежа через пункты пропуска в других субъектах РФ. В одном районе расположен склад временного хранения товаров и грузов, в котором осуществляется проведение пограничного, таможенного и других видов контроля товаров и грузов, ввозимых из-за рубежа.

Внутренний эпидемиологический риск формируется за счет Забайкальского природного очага чумы, входящего в состав Центрально-Азиатской зоны природной очаговости [6]; стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов [7]; неблагополучных по бруцеллезу хозяйств; регулярного выделения из поверхностных водоемов нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae eltor O1* [8, 9]. Кроме того, потенциальную угрозу несут природные очаги туляремии, бешенства, лептоспирозов [10], клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) [11], иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) [12], клещевого риккетсиоза (КР) и других инфекционных болезней, в значительной мере определяющих структуру краевой патологии региона.

По результатам дифференциации Забайкальского края (табл. 2) к территориям типа «А» (максимальный уровень противоэпидемической готовности)

отнесены четыре, типа «В» (базовый) – 24 и типа «С» (минимальный) – три муниципальных района. Городской округ «Город Чита» априори относится к типу «А», что обосновывается сосредоточением на его территории основных биологически опасных объектов, узлов транспортного сообщения и т. д.

Как видно из табл. 2, для Забайкальского края характерно преобладание районов, отнесенных к типу «В» (базовый уровень противоэпидемической готовности). При сопоставлении типа («А», «В», «С») и доминирующих эпидемиологических рисков прослеживаются следующие закономерности:

1) для муниципальных районов, отнесенных к типу «А», характерно преобладание внешних эпидемиологических рисков, т.е. развитая транспортная инфраструктура создает риск завоза опасных инфекционных болезней, прежде всего, в эти районы;

2) для большинства районов типа «В» актуальны инфекционные болезни, имеющие значение в краевой патологии (КВЭ, ИКБ, КР, лептоспирозы);

3) доминирующие внешние и внутренние эпидемиологические риски в двух районах типа «С» не определяются. Это связано с отсутствием пунктов пропуска и других объектов транспортной инфраструктуры, посредством которых возможен завоз инфекционных болезней. Кроме того, на этих территориях, в силу климатических и географических особенностей, отсутствуют природные очаги инфекционных болезней и не регистрируются другие болезни, представляющие опасность для населения. Однако в Тунгокоченском районе выявлены сразу три актуальные нозологические формы, имеющие значение в региональной патологии края (КВЭ, ИКБ и КР), что связано с наличием природных очагов этих болезней и регистрацией заболеваемости среди местного населения.

Систематизация эпидемиологических рисков в Забайкальском крае представлена следующим образом (табл. 3):

1) доминирующие внешние эпидемиологические риски обусловлены наличием международных автомобильных пунктов пропуска с пассажирским и грузовым направлениями в трех районах, железнодорожных – двух, автодорог федерального значения – девяти, международного железнодорожного сообщения – семи районах и складов временного хранения товаров и грузов в одном;

2) доминирующие внутренние эпидемиологические риски обусловлены напряженной эпидемиологической обстановкой по бруцеллезу (шесть районов), сибирской язве (один), лептоспирозу (12), КВЭ (24), ИКБ (20), КР (два) и наличием био-

Таблица 2

Дифференциация муниципальных районов Забайкальского края по типам («А», «В», «С») и доминирующим эпидемиологическим рискам

Тип территории	Муниципальный район	Код доминирующих эпидемиологических рисков муниципального района			
"А"	Забайкальский	Тип "А":	A2,3,6,7,9	B7,9	B10.0
	Борзинский	Тип "А":	A2,3,6,7	B9	B10.2;4;5;6
	Читинский	Тип "А":	A6;7	B7	B10.4;5;6
	Кыринский	Тип "А":	A2;6	B7	B10.4;6
"В"	Оловянинский	Тип "В":	A6;7	B0	B10.4;5;6
	Могойтуйский	Тип "В":	A0	B0	B10.4;5
	Приаргунский	Тип "В":	A2	B7	B10.5;6
	Агинский	Тип "В":	A6	B0	B10.2;4;5;6
	Карымский	Тип "В":	A6;7	B0	B10.2;4;5;6
	Акшинский	Тип "В":	A6	B0	B10.2;4;5;6
	Шилкинский	Тип "В":	A0	B0	B10.2;4;5;6
	Дульдургинский	Тип "В":	A6	B0	B10.2;4;5;6
	Петровск-Забайкальский	Тип "В":	A7	B0	B10.4;5
	Сретенский	Тип "В":	A0	B8	B10.2;4;6
	Хилокский	Тип "В":	A7	B0	B10.4;5;6
	Нерчинско-Заводский	Тип "В":	A0	B7	B10.0
	Улетовский	Тип "В":	A0	B0	B10.2;4;5;6
	Краснокаменский	Тип "В":	A0	B7	B10.0
	Чернышевский	Тип "В":	A0	B0	B10.4;5
	Красночикойский	Тип "В":	A0	B0	B10.2;4;5;6
	Нерчинский	Тип "В":	A0	B0	B10.2;4;5;6
	Александрово-Заводский	Тип "В":	A0	B0	B10.2;4;6
	Ононский	Тип "В":	A0	B0	B10.0
	Калганский	Тип "В":	A0	B0	B10.4;6
	Могочинский	Тип "В":	A0	B0	B10.4;5
	Балейский	Тип "В":	A0	B0	B10.2;4;5;6
	Газимуро-Заводский	Тип "В":	A0	B0	B10.4;5;6
	Шелопугинский	Тип "В":	A0	B0	B10.4;6
"С"	Тунгокоченский	Тип "С":	A0	B0	B10.4;5;6
	Каларский	Тип "С"	A0	B0	B10.0
	Тунгиро-Олекминский	Тип "С"	A0	B0	B10.0

логически опасных объектов в Борзинском и Забайкальском районах.

По результатам дифференциации систематизация рисков проведена для Забайкальского края в целом (в разрезе муниципальных районов) и для каждого отдельно взятого муниципального района (табл. 3).

Систематизация эпидемиологических рисков для Забайкальского края позволяет совершенствовать эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями, способными вызывать ЧС в области общественного здравоохранения на основе предложенной трехуровневой системы управления эпидемиологическими рисками [3]. «Центральная база» (Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому

краю) обеспечивает противоэпидемическую готовность субъекта, которая подразумевает разработку комплекса организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, закрепленных соответствующими управленческими решениями на уровне субъекта и направленных на обеспечение безопасности населения, проживающего (находящегося) в условиях воздействия эпидемиологических рисков. Кроме того, «центральная база» координирует межведомственное взаимодействие, на основе оценки эпидемиологических рисков проводит анализ и составляет прогнозы развития эпидемиологической ситуации. Осуществляет контроль противоэпидемической готовности городского округа «Город Чита» и муниципальных районов

Систематизация доминирующих эпидемиологических рисков в Забайкальском крае

Характеристика доминирующих эпидемиологических рисков		Муниципальные районы, население которых находится в условиях воздействия доминирующих эпидемиологических рисков
Внешний (А) эпидемиологический риск	Международный автомобильный пункт пропуска	Борзинский, Забайкальский, Кыринский
	Международный железнодорожный пункт пропуска	Борзинский, Забайкальский
	Автомобильные дороги федерального значения	Агинский, Акшинский, Борзинский, Дульдургинский, Забайкальский, Карымский, Кыринский, Оловянинский, Читинский
	Международное железнодорожное сообщение	Борзинский, Забайкальский, Карымский, Оловянинский, Петровск-Забайкальский, Хилокский, Читинский
	Склады временного хранения	Забайкальский
Внутренний (В) эпидемиологический риск	Бруцеллез	Забайкальский, Краснокаменский, Кыринский, Нерчинско-Заводский, Приаргунский, Читинский
	Сибирская язва	Сретенский
	БОО	Борзинский, Забайкальский
Внутренний (В10) эпидемиологический риск, ассоциированный с инфекционными болезнями, имеющими значение в региональной патологии	Лептоспироз	Агинский, Акшинский, Александрово-Заводский, Балейский, Борзинский, Дульдургинский, Красночикоийский, Карымский, Нерчинский, Сретенский, Улетовский, Шилкинский
	Клещевой вирусный энцефалит	Агинский, Акшинский, Александрово-Заводский, Балейский, Борзинский, Газимуро-Заводский, Дульдургинский, Калганский, Карымский, Красночикоийский, Кыринский, Могойтуйский, Могочинский, Нерчинский, Оловянинский, Петровск-Забайкальский, Сретенский, Тунгокоченский, Улетовский, Хилокский, Чернышевский, Читинский, Шелопугинский, Шилкинский
	Иксодовые клещевые боррелиозы	Агинский, Акшинский, Балейский, Борзинский, Газимуро-Заводский, Дульдургинский, Карымский, Красночикоийский, Могойтуйский, Могочинский, Нерчинский, Оловянинский, Петровск-Забайкальский, Приаргунский, Тунгокоченский, Улетовский, Хилокский, Чернышевский, Читинский, Шилкинский
	Клещевой риккетсиоз	Агинский, Акшинский, Александрово-Заводский, Балейский, Борзинский, Газимуро-Заводский, Дульдургинский, Калганский, Карымский, Красночикоийский, Кыринский, Нерчинский, Оловянинский, Приаргунский, Сретенский, Тунгокоченский, Улетовский, Хилокский, Читинский, Шелопугинский, Шилкинский

типа «А»: Борзинский, Забайкальский, Кыринский и Читинский.

Территориальные отделы управления в каждом из районов типа «А», являющиеся межмуниципальными базами трехуровневой системы, обеспечивают внешний контроль противоэпидемической готовности сил и средств системы здравоохранения (ЦРБ, филиалы ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» Роспотребнадзора) в 24 муниципальных районах типа «В». Распределение зон ответственности каждой из межмуниципальных баз осуществляется по принципу минимальной удаленности и с учетом транспортной доступности. Аналогичным образом одна из муниципальных баз трехуровневой системы осуществляет контроль профилактических мероприятий в трех муниципалитетах типа «С» – с минимальным риском возникновения ЧС в области общественного здравоохранения (Каларский, Тунгокоченский, Тунгиро-Олекминский районы).

На основе результатов оценки эпидемиологических рисков для каждого муниципального района формулируется резюме – т.е. краткая характеристика актуальных эпидемиологических рисков, которая служит прогнозом эпидемиоло-

гической ситуации на территории муниципалитета.

Приведем примеры.

1. Забайкальский муниципальный район имеет выраженную степень вероятного проявления эпидемиологических рисков. Доминирующий внешний эпидемиологический риск обусловлен пассажирским, грузовым автомобильным и железнодорожным сообщениями с КНР, наличием автомобильных дорог федерального значения, складов временного хранения товаров и грузов. Доминирующий внутренний эпидемиологический риск определяется напряженной эпидемиологической обстановкой по бруцеллезу и наличием биологически опасных объектов.

2. Сретенский муниципальный район имеет умеренную степень вероятного проявления эпидемиологических рисков. Доминирующий внешний эпидемиологический риск не выражен. Доминирующий внутренний эпидемиологический риск определяется наличием стационарно-неблагополучных пунктов и регистрацией заболевания людей сибирской язвой (с. Верхние Куларки и с. Усть-Черная, 2002 г.) [13, 14], а также напряженной эпидемиологической обстановкой по лептоспирозам, КВЭ и КР.

3. Тунги́ро-Олекминский муниципальный район имеет невыраженную степень вероятного проявления эпидемиологических рисков. Доминирующих внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков не выявлено.

На основании систематизации эпидемиологических рисков в муниципальных районах становится возможным на уровне администрации осуществлять целевое воздействие на доминирующие риски, направленное на минимизацию наиболее вероятных причин возникновения ЧС в области общественного здравоохранения.

Так, для Забайкальского муниципального района, отнесенного к территории типа «А», с учетом доминирования риска завоза опасных болезней извне (КНР) необходимо регулярное проведение учений, учебно-тренировочных занятий для специалистов ЛПО и учреждений, осуществляющих санитарно-карантинный контроль, с входной и выходной тестовой проверкой знаний под внешним контролем центральной базы. Обеспечивается готовность специализированных лечебных учреждений района (инфекционного и провизорного госпиталей, изолятора, обсерватора) на случай выявления больных (подозрительных) инфекционными болезнями, требующими проведения мероприятий по санитарной охране территории. В плане воздействия на доминирующие внутренние риски необходима разработка муниципальной целевой программы по профилактике бруцеллеза, а также организация внешнего контроля (со стороны центральной базы) соблюдения требований биологической безопасности на биологически опасных объектах.

Для Сретенского района (территория типа «В») наряду со стандартным объемом мероприятий по санитарной охране территории, регламентированным федеральным законодательством, необходима разработка муниципальных целевых программ по профилактике сибирской язвы, лептоспирозов, КВЭ и КР.

Для Тунги́ро-Олекминского района (тип «С»), где по результатам комплексной оценки не выявлено доминирования эпидемиологических рисков возникновения ЧС в области общественного здравоохранения, необходимо-достаточным является минимальный объем организационных и профилактических мероприятий в отношении опасных инфекционных болезней. В административном центре района (с. Тупик) необходимо обеспечить готовность изолятора для больного с подозрением на опасную инфекционную болезнь, оснащенного необходимым запасом лекарственных средств и медицинским оборудованием, а также разработать схему оповещения и вызова консультантов (эпидемиолога, инфекциониста, специалиста по лабораторной диагностике) из соседнего муниципалитета,

отнесенного к территории типа «В» (Могочинский район). Кроме того, закрепляется транспортное средство и персонал для организации эвакуации больного в госпитальную базу ЦРБ Могочинского района (предусмотренную комплексными планами обоих районов).

Аналогично разрабатываются обоснованные предложения по совершенствованию мероприятий в рамках эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, способными вызывать ЧС в области общественного здравоохранения, для каждого из муниципальных районов Забайкальского края.

Выводы

1. Применение методики дифференциации позволило в рамках одной процедуры комплексно оценить эпидемиологические риски и получить структурированную картину эпидемиологической ситуации по инфекционным болезням, способным вызывать ЧС в области общественного здравоохранения, как для Забайкальского края в целом, так и для каждого из его муниципальных районов.

2. Проведенным исследованием объективно установлено распределение доминирующих эпидемиологических рисков по муниципальным районам Забайкальского края. Для каждого муниципального района сформулировано резюме, на основе которого обосновано адресное воздействие на доминирующие риски, направленное на минимизацию наиболее вероятных причин и условий возникновения ЧС в области общественного здравоохранения.

3. Полученные результаты позволили обосновать перераспределение сил и средств Забайкальского края и тем самым оптимизировать эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями, способными вызывать ЧС в области общественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носков А.К., Вишняков В.А., Чеснокова М.В. Актуальные вопросы организации противоэпидемической готовности субъекта Российской Федерации к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, в современных условиях. Сообщение 1. Понятия, термины, определения. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 2 (90): 202–5.
2. Вишняков В.А., Носков А.К. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 1. Принципы дифференцированного подхода к организации мероприятий по санитарной охране территории на уровне муниципальных районов. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012; [5 (87), Ч. 1]: 360–2.
3. Вишняков В.А., Носков А.К. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 3. Трехуровневая система управления эпидемиологическими рисками, ассоциированными с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, на уровне муниципальных районов. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; [2 (90), Ч. 1]: 145–8.

4. Носков А.К., Вишняков В.А., Лапа С.Э., Зайцева Т.А., Дампилова И.Г., Попова А.В. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 2. Дифференциация территории субъекта РФ по риску возникновения болезней, представляющих опасность для населения. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; [1 (89)]: 140–4.
5. *Применение методов математической статистики при проведении эпидемиологического анализа*. Омск; 2002.
6. Голубинский Е.П., Жовтый И.Ф., Лемешева Л.Б. *О чуме в Сибири*. Иркутск: Издательство Иркутского университета; 1987.
7. *Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации*. М.: ОАО «Интерсэн»; 2005.
8. *О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Забайкальского края в 2012 г. Государственный доклад*. Чита: НОЧУ ДПО «Учебно-методический центр»; 2013.
9. Юзвик Л.Н. Результаты многолетнего мониторинга холеры в Забайкалье. В кн.: *Вопросы эпидемиологии и профилактики особо опасных и природно-очаговых инфекционных заболеваний*. Чита; 2013: 46–9.
10. Makeev S.M., Noskov A.K., Maramovich A.S. Эпизоотолого-эпидемиологическое районирование территории и профилактика лептоспирозов в Забайкальском крае. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 84 (1): 72–6.
11. Сидорова Е.А., Карань Л.С., Борисова Т.И., Адельшин Р.В., Андаев Е.И., Трухина А.Г. и др. Генетическое разнообразие популяции вируса клещевого энцефалита на территории национального парка «Алханай» (Забайкальский край). *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 111 (4): 75–8.
12. Емельянова А.Н., Кижло Л.Б. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза в Забайкальском крае. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 112 (5): 103–5.
13. Дампилова И.Г., Носков А.К., Родзиковский А.В., Игумнов И.И., Дугаржапова З.Ф. Анализ состояния сибирезвенных захоронений и результаты мониторинга трех районов Забайкальского края. В кн.: *Вопросы эпидемиологии и профилактики особо опасных и природно-очаговых инфекционных заболеваний*. Чита; 2013: 25–7.
14. Дугаржапова З.Ф., Чеснокова М.В., Родзиковский А.В. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сибирской язве на территориях Российской Федерации, сопредельных с Монголией. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; (114): 22–5.
- Dampilova I.G., Popova A.V. Sanitary protection of the territory of the Russian Federation. Report 2. The differentiation of the territory of a Russian Federation region for risk of diseases dangerous for humans. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013; [1 (89)]: 140–4. (in Russian)
5. *Application of Mathematical Statistics in Conducting Epidemiological Analysis. [Primenenie metodov matematicheskoy statistiki pri provedenii epidemiologicheskogo analiza]*. Omsk; 2002. (in Russian)
6. Golubinskiy E.P., Zhovtuy I.F., Lemesheva L.B. *About the Plague in Siberia. [O chume v Sibiri]*. Irkutsk: Izdatel'stvo Irkutskogo universiteta; 1987. (in Russian)
7. *Inventory of Permanently Disadvantaged Anthrax Points of the Russian Federation. [Kadastr stacionarno neblagopoluchnykh po sibirskoy yazve punktov Rossiyskoy Federatsii]*. Moscow: ОАО «Intersen»; 2005. (in Russian)
8. *On the Sanitary-epidemiological Welfare of the Population in the Trans-Baikal Region in 2012. State Report. [O sanitarno-epidemiologicheskoy blagopoluchii naseleniya Zabaykalskogo kraya v 2012 g.: Gosudarstvennyy doklad]*. Chita: NOChU DPO «Uchebno-metodicheskiy tsentr»; 2013. (in Russian)
9. Yuzvik L.N. The results of long-term monitoring of cholera in the Trans-Baikal region. In: *Epidemiology and Prevention of High-risk and Natural Foci of Infectious Diseases. [Resultaty mnogoletnego monitoringa kholery v Zabaykal'e]*. In: *Voprosy epidemiologii i profilaktiki osobo opasnykh i prirodno-ochagovykh infektsionnykh zabolevaniy*. Chita; 2013: 46–9. (in Russian)
10. Makeev S.M., Noskov A.K., Maramovich A.S. Epizootological and epidemiological zoning and prevention of leptospirosis in the Trans-Baikal region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 84 (1): 72–6. (in Russian)
11. Sidorova E.A., Karan' L.S., Borisova T.I., Adel'shin R.V., Andaev E.I., Trukhina A.G. et al. The genetic diversity of populations of tick-borne encephalitis in the national park “Alkhanai” (Trans-Baikal region). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 111 (4): 75–8. (in Russian)
12. Emel'yanova A.N., Kizhlo L.B. Clinical and epidemiological features of Ixodes tick-borne borreliosis in the Trans-Baikal region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 112 (5): 103–5. (in Russian)
13. Dampilova I.G., Noskov A.K., Rodzikovskiy A.V., Igumnov I.I., Dugarzhapova Z.F. Analysis of the state of anthrax burial sites and monitoring results of three districts Trans-Baikal region. In: *[Voprosy epidemiologii i profilaktiki osobo opasnykh i prirodno-ochagovykh infektsionnykh zabolevaniy]*. Chita; 2013: 25–7. (in Russian)
14. Dugarzhapova Z.F., Chesnokova M.V., Rodzikovskiy A.V. Epizootological and epidemiological situation on anthrax in the territories of the Russian Federation and neighboring Mongolia. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2012; 114: 22–5. (in Russian)

REFERENCES

1. Noskov A.K., Vishnyakov V.A., Chesnokova M.V. Current issues of anti-epidemic readiness of a Russian Federation region for emergency situations associated with infectious diseases dangerous for humans. Report 1. Concepts, terms, definitions. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013; [2 (90)]: 202–5. (in Russian)
2. Vishnyakov V.A., Noskov A.K. Sanitary protection of the territory of the Russian Federation. Message 1. The principles of differentiated approach to the organization of activities of the sanitary protection of the territory at the level of municipalities. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; [5 (87), Ch. 1]: 360–2. (in Russian)
3. Vishnyakov V.A., Noskov A.K. Sanitary protection of the territory of the Russian Federation. Report 3. Three-level control system of the epidemiological risks for infectious diseases dangerous for humans at municipal level. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013; [2 (90), Ch. 1]: 145–8. (in Russian)
4. Noskov A.K., Vishnyakov V.A., Lapa S.E., Zaytseva T.A.,

Поступила 14.02.2016
Принята в печать 19.01.2016

Сведения об авторах:

Вишняков В.А., канд. мед. наук, зав. изолятором ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Иркутск; **Чеснокова М.В.**, доктор мед. наук, проф., зав. отделом научного и учебно-методического обеспечения ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Иркутск; **Дампилова И.Г.** зам. главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» Роспотребнадзора, г. Чита.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 579.843.1:579.252.55

Егиазарян Л.А.¹, Селянская Н.А.¹, Захарова И.Б.², Подшивалова М.В.², Березняк Е.А.¹, Веркина Л.М.¹, Тришина А.В.¹**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ ЭЛЬ ТОР, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2006–2015 гг.**¹ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону, Россия, ул. М. Горького, д. 117;²ФКУЗ «Волгоградский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7

*Цель работы – анализ антибиотикорезистентности и молекулярных механизмов устойчивости штаммов холерных вибрионов O1 Эль Тор, выделенных от больных и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг. Материалы и методы. Методом серийных разведений в плотной питательной среде (МУК 4.2.2495-09) определяли чувствительность к 13 антибактериальным препаратам 34 штаммов *V. cholerae* El Tor. Результаты. Штаммы были устойчивы к 1–5 антибактериальным препаратам (левомицетин, стрептомицин, налидиксовая кислота, фуразолидон, триметоприм/сульфаметоксазол) и содержали SXT-элемент с генами антибиотикорезистентности. Появление хинолонорезистентности у штаммов *Vibrio cholerae* El Tor с сопутствующей множественной лекарственной устойчивостью ограничивает выбор средств этиотропной терапии и усугубляет неблагоприятный прогноз по холере.*

Ключевые слова: антибиотикограмма; антибиотикорезистентность; *V. cholerae* El Tor; SXT-элемент.

Для цитирования: Егиазарян Л.А., Селянская Н.А., Захарова И.Б., Подшивалова М.В., Березняк Е.А., Веркина Л.М., Тришина А.В. Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (1):25-30. DOI: 10.17816/EID40960

Egiazaryan L.A.¹, Selyanskaya N.A.¹, Zakharova I.B.², Podshivalova M.V.², Bereznyak E.A.¹, Verkina L.M.¹, Trishina A.V.¹

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF VIBRIO CHOLERAЕ O1 EL TOR ISOLATED ON THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2006-2015

¹Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, 117, Maksima Gorkogo str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation;²Volgograd Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, 7, Golubinskaya str., Volgograd, 400131, Russian Federation

*Aim of the study. The analysis of antibiotic resistance and molecular mechanisms of the persistence of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains, isolated from patients and environmental objects on the territory of the Russian Federation in 2006-2015.*

*Material and Methods. The susceptibility of 34 *V. cholerae* El Tor strains to 13 antibacterial drugs was determined by the method of serial dilutions in a rich culture medium (Instructional Guidelines (MUK) 4.2.2495-09).*

*Results. The strains showed resistance to 1-5 antibiotics (levomycetin, streptomycin, nalidixic acid, furazolidone, trimethoprim/sulfamethoxazole) and harbored SXT-element with antibiotic resistance genes. The emergence of quinolone resistance in *V. cholerae* O1 El Tor strains with accompanying multiple drug resistance limits the choice for drugs for etiotropic therapy and aggravates the possibility of unfavourable cholera outcome.*

Key words: antibiotic susceptibility; antibiotic resistance; *V. cholerae* El Tor; SXT-element.

For citation: Egiazaryan L.A., Selyanskaya N.A., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Bereznyak E.A., Verkina L.M., Trishina A.V. Antibiotic resistance of *Vibrio Cholerae* O1 El Tor isolated on the territory of the Russian Federation in 2006-2015. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2017; 22(1): 25-30. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40960

For correspondence: Nadezhda A. Selyanskaya, MD, PhD, researcher of the Laboratory of biological safety and treatment of Particularly dangerous infections, Rostov-on-Don Institute for Plague Control of Federal Agency for Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision of Russian Federation, Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, 117, Maksima Gorkogo str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: labbiobez@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 05.10.2016

Accepted 19.01.2017

Холера – особо опасная инфекция, и в новом тысячелетии продолжает уносить миллионы жиз-

Для корреспонденции: Селянская Надежда Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: labbiobez@mail.ru

ней. По данным ВОЗ [1], с 2006 по 2015 гг. в мире зарегистрировано 2 408 256 случаев этого заболевания в 115 странах. Завозы холеры с выделением холерных вибрионов O1 биовара Эль Тор от больных и из объектов окружающей среды имеют место и в России [2].

Во всем мире наблюдают увеличение числа хо-

лнерных вибрионов, обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам [3]. Постоянное изучение антибиотикорезистентности и молекулярных механизмов ее реализации может помочь в разработке мероприятий, предупреждающих рост количества устойчивых штаммов.

Цель исследования – анализ антибиотикорезистентности и молекулярных механизмов устойчивости штаммов холерных вибрионов O1 Эль Тор, выделенных от больных и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг.

Материал и методы

Штаммы. Из музея живых культур Ростовского-на-Дону противочумного института были взяты штаммы *Vibrio cholerae* O1 *El Tor*, выделенные на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг.: от людей – 8 штаммов *ctxA*⁺ *tcpA*⁺; из объектов окружающей среды – 2 штамма *ctxA*⁺ *tcpA*⁺ и 24 штамма *ctxA*⁻ *tcpA*⁺. Антибиотикочувствительные штаммы *V. cholerae* O1 P-5879 *ctx*⁺*tcpA*⁺*toxR*⁺ (1972 г., Таганрог) и *V. cholerae* non O1/ non O139 P-9741 (KM 162) (*ctxA*⁻ *tcpA*⁻) использовали в качестве контроля.

Чувствительность/устойчивость изучаемых штаммов к антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде [агар Мюллера–Хинтона, pH 7,5 (HIMEDIA, Индия)] в соответствии с МУК 4.2.2495–09 [4].

В работе использовали следующие антибактериальные препараты: доксициклин, тетрациклин, левомицетин (хлорамфеникол), рифампицин, стрептомицин, ампициллин, фуразолидон – препараты отечественного производства; налидиксовую кислоту (невиграмон, Chinoin, Венгрия), ципрофлоксацин (квинтор, ТоррентФарм.Лтд, Индия), триметоприм/сульфаметоксазол (бикотрим, Adgio, Индия), цефтриаксон (офрамакс, Ranbaxy, Индия) [5].

Доверительные интервалы для частот и долей рассчитывали по методу Вальда с коррекцией по Агрести–Коуллу с вероятностью 95% [6].

Изучение молекулярных механизмов устойчивости холерных вибрионов проводили с помощью типирования в мультилокусной ПЦР по методике, описанной ранее [7].

Результаты

Все изученные штаммы были чувствительны к тетрациклину (МПК = 0,25–1 мг/л), канамицину (МПК = 4–8 мг/л), гентамицину (МПК = 2,0–4,0 мг/л), ампициллину (МПК = 4–8 мг/л), цефтриаксону (МПК = 1–2 мг/л), рифампицину (МПК = 1–4 мг/л) (табл. 1).

В 2006 г. в Мурманской области, в 2010, 2012, 2014 гг. в г. Москве от больных холерой, прибывших из Индии, были выделены штаммы *V. cholerae El Tor*. Эти культуры имели ПЦР-генотип, соответствующий таковым большинства токсигенных

Таблица 1

Значения МПК штаммов *V. cholerae El Tor*, выделенных на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг.

Антибактериальный препарат	Пограничные значения МПК, мг/л**		Контрольные штаммы		<i>V. cholerae El Tor</i>		
	S*	R*	P-9741	P-5879	выделенные от человека (<i>ctxA</i> ⁺ <i>tcpA</i> ⁺) (8)***	выделенные из объектов окружающей среды (<i>ctxA</i> ⁺ <i>tcpA</i> ⁺) (2)***	выделенные из объектов окружающей среды (<i>ctxA</i> ⁻ <i>tcpA</i> ⁺) (24)***
Доксициклин	≤ 2	≥ 4	0,25	0,25	0,25–0,5	0,5	0,25
Тетрациклин	≤ 4	≥ 8	1	1	0,5–1	0,5	0,25–0,5
Левомецетин	≤ 4	≥ 16	2	2	2–4	8,0	1–8
Налидиксовая кислота	≤ 4	≥ 16,0	2	1	64–256	16,0	1–64
Ципрофлоксацин	< 0,1	≥ 1	0,001	0,001	0,02–0,5	0,02	0,001–0,025
Стрептомицин	≤ 16	≥ 32	4	2	64–128	128	4–32
Канамицин	≤ 16	≥ 32	16	8	4–8	4–8	2–16
Гентамицин	≤ 4	≥ 8	2	0,5	2–4	2–4	1
Ампициллин	≤ 4	≥ 16	4	2	4–8	4	4–8
Цефтриаксон	< 1	≥ 4	0,04	0,01	1–2	1	0,5
Рифампицин	≤ 4	≥ 16	2	1	1–4	4	1–2
Фуразолидон	≤ 4	≥ 16	2	2	64	64	2–64
Триметоприм/сульфаметоксазол	≤ 2/38	≥ 8/152	1/5	2/10	64/320–128/640	64/320	0,5/20–16/80

Примечание. * – S – чувствительный; R – устойчивый; ** – пограничные значения МПК (МУК 4.2.2495–09); *** – количество исследованных штаммов.

штаммов холерных вибрионов, циркулирующих в эндемичных очагах, в том числе в Индии [8]. Антибиотикограммы этих штаммов показали устойчивость к стрептомицину (МПК = 64–128 мг/л), фуразолидону (МПК = 64 мг/л), триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК = 64/320–128/640 мг/л), налидиксовой кислоте (МПК = 64–256 мг/л) с повышением значений МПК фторхинолонов на 1–2 порядка в сравнении с контрольными штаммами (табл. 1).

Результаты исследований в Индии показали, что большинство штаммов *V. cholerae* O1, выделенных в указанные годы, проявляют резистентность к данным антибактериальным препаратам [9]. Так, штаммы *V. cholerae* O1, выделенные от госпитализированных диарейных больных в штате Орисса (Индия) в 2004–2006 гг., имели устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу, фуразолидону и налидиксовой кислоте [10]. Анализ антибиотикограмм клинических штаммов *V. cholerae*, выделенных в Индии в 2009 г. (Калькутта) и в 2010 г. (Орисса), показал резистентность большинства штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте и стрептомицину. Также встречались культуры устойчивые к стрептомицину, тетрациклину, хлорамфениколу, ампициллину и ципрофлоксацину [11–13].

Все штаммы, выделенные из объектов окружающей среды (100%), несущие гены холерного токсина и пилей адгезии (ctxA⁺ tcpA⁺), обладали устойчивостью к левомицетину (МПК = 8,0 мг/л), стрептомицину (МПК = 128,0 мг/л), фуразолидону (МПК = 64,0 мг/л), триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК = 64,0/320,0), налидиксовой кислоте (МПК = 64,0–256,0 мг/л) с повышением значений МПК фторхинолонов (табл. 1).

Среди штаммов, выделенных из объектов окружающей среды и лишенных генов холерного токсина, но содержащих гены пилей адгезии tcpA (ctxA⁻ tcpA⁺), 4,1% (< 0,01–22%), обладали устойчивостью к левомицетину и стрептомицину (МПК

= 8 и 32 мг/л соответственно), 8,3% (1,2–27%) – к налидиксовой кислоте (МПК = 16–64 мг/л), 41,6% (24,4–61,2%) – к триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК = 16/80 мг/л), 83,3% (63,5–94%) – к фуразолидону (МПК = 64 мг/л). Штаммы с такой генетической характеристикой способны вызывать эпидемические осложнения, как это было в 2005 г. в Ростовской области [14], и требуют пристального внимания при проведении мониторинга.

Анализ профилей антибиотикорезистентности изученных штаммов продемонстрировал, что холерные вибрионы ctxA⁺ tcpA⁺, выделенные от человека и из объектов окружающей среды, характеризовались множественной антибиотикорезистентностью, спектр которой включал от 4 до 5 маркеров устойчивости.

Холерные вибрионы, лишенные гена холерного токсина, в 41,6 (24,4–61,2)% и 33,4 (17,8–53)% случаев были устойчивы к 1 и 2 препаратам соответственно, а 8,4 (1,2–27)% этих микроорганизмов обладали множественной антибиотикорезистентностью и содержали 3–5 маркеров устойчивости. При этом 16,6 (6–36,5)% культур обладали чувствительностью ко всем изученным антибактериальным препаратам (см. табл. 2).

Таким образом, антибиотикограммы штаммов холерных вибрионов Эль Тор свидетельствуют о встречаемости различных г-детерминант резистентности и разнообразии их сочетаний. Выделялись культуры, как устойчивые всего к одному препарату (фуразолидону), так и имеющие множественную антибиотикорезистентность (3–5 антибактериальных препаратов), включающую еще и стрептомицин, левомицетин, триметоприм/сульфаметоксазол, налидиксовую кислоту (табл. 2).

В литературе немало сообщений о выделении антибиотикоустойчивых культур возбудителя холеры в различных странах мира. Штаммы *V. cholerae* O1, резистентные к триметоприму/сульфаметоксазолу, фуразолидону, налидиксовой кислоте, стреп-

Таблица 2

Антибиотикорезистентные фенотипы штаммов *V. cholerae* O1, выделенных в России в 2006–2015 гг.

Место выделения	Число маркеров устойчивости	Sm	Cm	Tmp/Smz	Fur ^r	Nal ^r	Число выявленных фенотипов	
							абс.	ДИ**, %
Пациент	4	R	S	R	R	R	8	100
Вода ctxA ⁺ tcpA ⁺	5	R	R	R	R	R	2	100
Вода ctxA ⁻ tcpA ⁺	0	S	S	S	S	S	4	16,6 (6–36,5)
	1	S	S	S	R	S	10	41,6 (24,4–61,2)
	2	S	S	R	R	S	8	33,4 (17,8–53)
	3	S	S	R	R	R	1	4,2 (< 0,01–22)
	5	R	R	R	R	R	1	4,2 (< 0,01–22)

Примечание. * Tmp/Smz – триметоприм/сульфаметоксазол; Cm – левомицетин; Fur^r – фуразолидон; Sm – стрептомицин; Nal^r – налидиксовая кислота; S – чувствительность; R – устойчивость к АБП; ** – доверительный интервал.

томицину и с умеренной устойчивостью к левомецетину (хлорамфениколу), были выделены в 2001 г. в Киншасе (запад Конго) [15]. В Кении в 2007–2008 гг. выделялись штаммы холерных вибрионов, резистентные к триметоприму/сульфаметоксазолу, стрептомицину и с промежуточной устойчивостью к налидиксовой кислоте, хлорамфениколу и имипенему [16]. В Карнатаке в 2013 г. были зарегистрированы штаммы *V. cholerae* с устойчивостью к 4–5 группам препаратов, к которым относились ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, нитрофурантоин, карбенициллин, цефалоспорины 3–го поколения [17]. В Иране более половины холерных вибрионов, выделенных в 2012–2013 гг., обладали множественной антибиотикорезистентностью и были устойчивы к стрептомицину, эритромицину, триметоприму/сульфаметоксазолу и тетрациклину [18]. В Китае холерные вибрионы O1 Эль Тор имели гены устойчивости к 4–6 антибактериальным препаратам, в том числе к налидиксовой кислоте, тетрациклину и триметоприму/сульфаметоксазолу [19]. Штаммы, выделенные в Мексике в 2013 г., имели промежуточную устойчивость к ампициллину и хлорамфениколу, пониженную чувствительность к ципрофлоксацину и были устойчивы к фуразолидону и триметоприму/сульфаметоксазолу [20]. В Гане холерные вибрионы, выделенные в 2011, 2012 и 2014 гг., были устойчивы к триметоприму/сульфаметоксазолу, ампициллину и имели пониженную чувствительность к ципрофлоксацину [21].

Разнообразие маркеров резистентности и высокая их вариабельность показаны нами ранее в отношении холерных вибрионов, выделенных в 1983–2005 гг. [22]. В этот период клинические изоляты *V. cholerae* O1 El Tor имели от 1 до 10 г-детерминант устойчивости в разных сочетаниях. Среди *V. cholerae* El Tor, выделенных до 2001 г., отсутствовали штаммы, резистентные к налидиксовой кислоте. Впервые такие штаммы *V. cholerae* El Tor на территории России были зарегистрированы в 2001 г. во время вспышки холеры в г. Казани [23]. Настоящее исследование продемонстрировало, что с 2006 г. все выделенные штаммы обладали устойчивостью к налидиксовой кислоте и повышенными значениями фторхинолонов. В последние годы холерные вибрионы, устойчивые к налидиксовой кислоте и фторхинолонам, выделяются во всем мире. Такие штаммы выделены от больных диареей в 2006–2009 гг. в Ю. Индии [24], в 2007–2010 гг. в Непале [25], в 1961–2010 гг. в Китае [26], в 2010 г. в Нигерии [27] и др. Резистентность к налидиксовой кислоте может сопровождаться снижением эффективности *in vivo* фторхинолонов, что затрудняет выбор средств этиотропной терапии и профилактики холеры, вызванной штаммами с множественной антибиотикорезистентностью [23].

Следующий этап работы – выяснение молекулярных механизмов устойчивости штаммов *V. cholerae*. Известно, что одним из путей формирования множественной устойчивости к антибиотикам у этих возбудителей служит аккумуляция индивидуальных генов антибиотикорезистентности в составе специализированных генетических структур – интегронов, плазмид, трансмиссивных ICEs-элементов [7]. На сегодняшний день основную роль в приобретении и распространении детерминант лекарственной устойчивости играют SXT-элементы [28], поиск которых в штаммах *V. cholerae* мы и предприняли. С этой целью отобрали множественно резистентные культуры *V. cholerae* El Tor Ogava (ctxA⁺ tcpA⁺): № 19241 (выделен из морской воды в Таганроге Ростовской области в 2011 г.) с устойчивостью к налидиксовой кислоте, стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу, промежуточной устойчивостью к левомецетину (хлорамфениколу) и № 19243 (выделен от больного в Москве в 2012 г.) с устойчивостью к налидиксовой кислоте, стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Типирование указанных штаммов в мультилокусной ПЦР продемонстрировало, что они несут в составе генома интегративный конъюгативный элемент SXT^{ET} типа, обозначенный ICEVchRus3, вариабельный регион VR III которого содержит гены резистентности к стрептомицину (*strB*) и сульфаметаксазолу (*sulIII*), горячая точка HS3 – ген резистентности к триметоприму (*dfrA1*).

По данным литературы, в настоящее время большинство штаммов *V. cholerae* содержат данные элементы [9, 13, 27]. Методом сравнительной геномики SXT-элементы были разделены на 5 основных групп с определенным генетическим составом, что свидетельствует о высокой частоте рекомбинационных событий в пределах данной генетической структуры [29].

Заключение

Таким образом, у изученных культур выявлена устойчивость к традиционно применяемым для лечения холеры антибактериальным препаратам. Штаммы содержали от 1 до 5 маркеров антибиотикорезистентности, при этом большинство из них обладали множественной антибиотикоустойчивостью и были резистентны к стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу. Все клинические изоляты, а также эпидемиологически значимые штаммы, выделенные из объектов окружающей среды, обладали устойчивостью к налидиксовой кислоте и имели повышенные значения МПК фторхинолонов, что могло приводить к снижению или утрате их эффективности. Появление хинолонорезистентности у штаммов *V. cholerae* El Tor с сопутствующей множественной

лекарственной устойчивостью ограничивает выбор средств этиотропной терапии и усугубляет неблагоприятный прогноз по холере.

Исследование молекулярных механизмов устойчивости штаммов *V. cholerae* показало наличие в них SXT-элементов с генами резистентности к стрептомицину, триметоприму и сульфаметоксазолу. Регулярное исследование антибиотико-чувствительности холерных вибрионов позволяет выявить тенденции в ее изменении, дает возможность осуществлять правильный подбор средств для лечения холеры и использовать результаты в эпидемиологическом надзоре.

Для предупреждения роста количества устойчивых штаммов назначение антибактериального препарата для этиотропной терапии необходимо проводить с учетом антибиотикограммы выделенной от конкретного больного культуры с бактериологическим контролем в ходе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Weekly Epidemiol. Rec.* Cholera. /WHO, Geneva. 2007–2015. – 82 (31)–90 (40).
2. Титова С.В., Кругликов В.Д., Ежова М.И., Водопьянов А.С., Архангельская И.В., Водопьянов С.О., Москвитина Э.А. Анализ динамики выделения и биологических свойств штаммов *V. cholerae* O1 El Tor, изолированных из водных объектов на территории Ростовской области в 2003–2014 гг. ЗНиСО. 2015; (2): 39–41.
3. Miwanda B., Moore S., Muyembe J.J., Nguetack-Tsague G., Kibangwa I.K., Ndjakani D.Y. et al. Antimicrobial drug resistance of *Vibrio cholerae*. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (5): 847–51.
4. Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сар, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам. МУК 4.2.2495-09. М.; 2009: 59.
5. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2521-09. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2009.
6. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. *Экология человека.* 2008; (5): 57–60.
7. Подшивалова М.В., Кузютина Ю.А., Захарова И.Б., Лопастейская Я.А., Викторов Д.В. Характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Vibrio cholerae*, несущих интегративные конъюгативные элементы SXT-типа. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (3): 34–9.
8. Архангельская И.В., Монахова Е.В., Кругликов В.Д., Непомнящая Н.Б., Григоренко Л.В., Зубкова Д.А. и др. ПЦР-типирование штаммов *V. cholerae* O1, выделенных на территории Российской Федерации в 2012 году. В кн.: *Холера и патогенные для человека вибрионы: Материалы Совещания специалистов Роспотребнадзора по вопросам совершенствования эпидемиологического надзора за холерой (5–6 июня 2013 г.)*. Ростов-Д.; 2013; вып. 26: 139–43.
9. Mandal J., Dinooop K.P., Parij S.C. Increasing antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* O1 biotype El tor strains isolated in a tertiary-care centre in India. *J. Hlth Popul. Nutr.* 2012; 30 (1): 12–6.
10. Samal S.K., Khuntia H.K., Nanda P.K. et al. Incidence of bacterial enteropathogens among hospitalized diarrhoea patients from Orissa, India. *J. Infect. Dis.* 2008; 61 (5): 350–5.
11. Kutar B.M., Rajpara N., Upadhyay H., Ramamurthy T., Bhardwaj A.K. Clinical isolates of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Ogawa of 2009 from Kolkata, India: preponderance of SXT element and presence of Haitian ctxB variant. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56477. doi: 10.1371/journal.pone.0056477.
12. Pal B.B., Khuntia H.K., Samal S.K., Kerketta A.S., Kar S.K., Karmakar M., Pattnaik B. Large outbreak of cholera caused by El Tor variant *Vibrio cholerae* O1 in the eastern coast of Odisha, India during 2009. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 141 (12): 2560–7.
13. Jain M., Kumar P., Goel A.K. Emergence of tetracycline resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype EL tor serotype Ogawa with classical ctxB gene from a cholera outbreak in Odisha, Eastern India. *J. Pathog.* 2016:1695410. doi: 10.1155/2016/1695410.
14. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Подосинникова Л.С., Водяницкая С.Ю., Прометной В.И. и др. Холера, обусловленная *Vibrio cholerae* O1ctxAB-tcpA+. *Журн. микробиол.* 2007; (1): 23–9.
15. Bompangue D., Vesenbeckh S.M., Giraudoux P. Cholera ante portas – the re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus. *PLoS Curr.* 2012; 4: 1310.
16. Saidi S.M., Chowdhury N., Awasthi S.P., Asakura M., Hinenoya A., Iijima Y., Yamasaki S. Prevalence of *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant in a cholera endemic zone of Kenya. *J. Med. Microbiol.* 2014; 63 (3): 415–20.
17. Bhattacharya D., Dey S., Roy S., Parande M.V., Telsang M., Seema M.H., Parande A.V. Outbreak of cholera by multidrug resistant *Vibrio cholerae* O1 in a backward taluka of Bagalkot, North Karnataka. *Jpn J. Infect. Dis.* 2015; 68(4): 347–50.
18. Ranjbar R., Sadeghy J., Shokri Moghadam M., Bakhshi B. Multilocus variable number tandem repeat analysis of *Vibrio cholerae* isolates from 2012 to 2013 cholera outbreaks in Iran. *Microb. Pathog.* 2016; 97: 84–8.
19. Wang R., Yu D., Yue J., Kan B. Variations in SXT elements in epidemic *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains in China. *Sci Rep.* 2016; 6: 22733. doi: 10.1038/srep22733.
20. Díaz-Quinónez A., Hernández-Monroy I., Montes-Colima N., Moreno-Pérez A., Galicia-Nicolás A., Martínez-Rojano H. et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* serogroup O1, serotype Ogawa, biotype El Tor strain–La Huasteca Region, Mexico, 2013. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (25): 552–3.
21. Eibach D., Herrera-León S., Gil H., Hogan B., Ehlikes L., Adjabeng M. et al. Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility of *Vibrio cholerae* associated with a large cholera outbreak in Ghana in 2014. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10 (5): e0004751. doi: 10.1371/journal.pntd.0004751.
22. Рыжко И.В., Дудина Н.А., Ломов Ю.М., Шутько А.Г., Цураева Р.И., Анисимов Б.И. Антибактериальная активность 22 препаратов в отношении штаммов холерного вибриона O1 и O139 серогрупп, выделенных от людей в период с 1927 по 2005 гг. *Антибиот. и химиотер.* 2005; (8–9): 38–42.
23. Дудина Н.А., Рыжко И.В., Ломов Ю.М., Цураева Р.И., Шутько А.Г. Активность антибактериальных препаратов различных групп *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов холерного вибриона эльтор, выделенных в г. Казани в 2001 г. *Ученые современные естествознания.* 2003; (6): 48–9.
24. Balaji K., Okonjo P.A., Thenmozhi R., Karutha Pandian S. Virulence and multidrug resistance patterns of *Vibrio cholerae* O1 isolates from diarrheal outbreaks of South India during 2006–2009. *Microb. Drug Resist.* 2013; 19 (3): 198–203.
25. Shakya G., Kim D.W., Clemens J.D. et al. Phenotypic and genetic characterization of *Vibrio cholerae* O1 clinical isolates collected through national antimicrobial resistance surveillance network in Nepal. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2012; 28 (8): 2671–8.
26. Wang R., Lou J., Liu J., Zhang L., Li J., Kan B. Antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains from the seventh pandemic in China, 1961–2010. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012; 40 (4): 361–4.
27. Marin M.A., Thompson C.C., Freitas F.S., Finseca E.L., Aboderin A.O., Zailani S.B. et al. Cholera outbreaks in Nigeria are associated with multidrug resistant atypical El Tor and non-

- O1/non-O139 *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 (2): e2049. doi: 10.1371/journal.pntd.0002049.
28. Заднова С.П., Смирнова Н.И. Выявление генов антибиотикоустойчивости в штаммах *Vibrio cholerae* O1 и O139 серогрупп. *Журн. микробиол.* 2015; (3): 3–10.
 29. Spagnoletti M., Ceccarelli D., Rieux A. et al. Acquisition and evolution of SXT-R₃₉₁ integrative conjugative elements in the seventh pandemic *Vibrio cholerae* lineage. *mBio.* 2014; 5 (4). pii: e01356–14. doi: 10.1128/mBio.01356-14.
- REFERENCES
1. *Weekly Epidemiol. Rec.* Cholera. /WHO, Geneva. 2007–2015. – 82 (31)–90 (40).
 2. Titova S.V., Arkhangel'skaya I.V., Vodop'yanov S.O., Moskvitina E.A. Analysis of isolation dynamics and biological properties of *V. cholerae* O1 El-Tor strains from water objects on the territory of Rostov region in 2003–2014. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2015; (2): 39–41. (in Russian)
 3. Miwanda B., Moore S., Muyembe J.J., Nguefack-Tsague G., Kabangwa I.K., Ndjakani D.Y. et al. Antimicrobial drug resistance of *Vibrio cholerae*. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (5): 847–51.
 4. *Identification of the pathogens of dangerous bacterial infections (plague, anthrax, cholera, tularemia, brucellosis, glanders, melioidosis) to antibacterial medicines. Method. the Decree. MU 4.2.2495-09.* Moscow; 2009. (in Russian)
 5. *Sanitary and epidemiological Regulations SP 3.1.1.2521-09. Prevention of cholera. General requirements for cholera surveillance on the territory of the Russian Federation.* Moscow: The Federal Centre for state sanitary and epidemiological supervision of Ministry of health of Russia; 2009. (in Russian)
 6. Grzhibovskiy A.M. Confidence intervals for proportions. *Ekologiya cheloveka.* 2008; (5): 57–60. (in Russian)
 7. Podshivalova M.V., Kuzyutina Yu.A., Zakharova I.B., Lopasteyskaya Ya.A., Viktorov D.V. Characteristics of antibiotic resistant strains of *Vibrio cholerae* carrying SXT type integrative conjugative elements. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2014; (3): 34–9. (in Russian)
 8. Arkhangel'skaya I.V., Monakhova E.V., Kruglikov V.D., Nepomnyashchaya N.B., Grigorenko L.V., Zubkova D.A. et al. PCR typing of strains *V. cholerae* O1, allocated to the territory of the Russian Federation in 2012 year. In: *Cholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony.* Rostov-D.; 2013; 26: 139–43. (in Russian)
 9. Mandal J., Dinooop K.P., Parij S.C. Increasing antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* O1 biotype El tor strains isolated in a tertiary-care centre in India. *J. Hlth Popul. Nutr.* 2012; 30 (1): 12–6.
 10. Samal S.K., Khuntia H.K., Nanda P.K. et al. Incidence of bacterial enteropathogens among hospitalized diarrhea patients from Orissa, India. *J. Infect. Dis.* 2008; 61 (5): 350–5.
 11. Kutar B.M., Rajpara N., Upadhyay H., Ramamurthy T., Bhardwaj A.K. Clinical isolates of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Ogawa of 2009 from Kolkata, India: preponderance of SXT element and presence of Haitian ctxB variant. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56477. doi: 10.1371/journal.pone.0056477.
 12. Pal B.B., Khuntia H.K., Samal S.K., Kerketta A.S., Kar S.K., Karmakar M., Pattnaik B. Large outbreak of cholera caused by El Tor variant *Vibrio cholerae* O1 in the eastern coast of Odisha, India during 2009. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 141 (12): 2560–7.
 13. Jain M., Kumar P., Goel A.K. Emergence of tetracycline resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype EL tor serotype Ogawa with classical ctxB gene from a cholera outbreak in Odisha, Eastern India. *J. Pathog.* 2016:1695410. doi: 10.1155/2016/1695410.
 14. Onishchenko G.G., Lomov Yu.M., Moskvitina E.A., Podosinnikova L.S., Vodyanitskaya S.Yu., Prometnoy V.I. et al. Cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 ctxAB⁺ tcpA⁺ *Zhurn. mikrobiol.* 2007; (1): 23–9. (in Russian)
 15. Bompangue D., Vesenbeckh S.M., Giraudoux P. Cholera ante portas – the re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus. *PLoS Curr.* 2012; 4: 1310.
 16. Saidi S.M., Chowdhury N., Awasthi S.P., Asakura M., Hinenoya A., Iijima Y., Yamasaki S. Prevalence of *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant in a cholera endemic zone of Kenya. *J. Med. Microbiol.* 2014; 63 (3): 415–20.
 17. Bhattacharya D., Dey S., Roy S., Parande M.V., Telsang M., Seema M.H., Parande A.V. Outbreak of cholera by multidrug resistant *Vibrio cholerae* O1 in a backward taluka of Bagalkot, North Karnataka. *Jpn J. Infect. Dis.* 2015; 68(4): 347–50.
 18. Ranjbar R., Sadeghy J., Shokri Moghadam M., Bakhshi B. Multi-locus variable number tandem repeat analysis of *Vibrio cholerae* isolates from 2012 to 2013 cholera outbreaks in Iran. *Microb. Pathog.* 2016; 97: 84–8.
 19. Wang R., Yu D., Yue J., Kan B. Variations in SXT elements in epidemic *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains in China. *Sci Rep.* 2016; 6: 22733. doi: 10.1038/srep22733.
 20. Díaz-Quinonez A., Hernández-Monroy I., Montes-Colima N., Moreno-Pérez A., Galicia-Nicolás A., Martínez-Rojano H. et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* serogroup O1, serotype Ogawa, biotype El Tor strain–La Huasteca Region, Mexico, 2013. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (25): 552–3.
 21. Eibach D., Herrera-León S., Gil H., Hogan B., Ehlkes L., Adjabeng M. et al. Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility of *Vibrio cholerae* associated with a large cholera outbreak in Ghana in 2014. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10 (5): e0004751. doi: 10.1371/journal.pntd.0004751.
 22. Ryzhko I.V., Dudina N.A., Lomov Yu.M., Shutko A.G., Tsuraeva R.I., Anisimov B.I. Activity of 22 antibacterials against O1 and O139 serogroup *Vibrio cholerae* strains isolated from humans within 1927–2005 in various regions of the world. *Antibiot. i khimioter.* 2005; (8–9): 38–42. (in Russian)
 23. Dudina N.A., Ryzhko I.V., Lomov Yu.M., Tsuraeva R.I., Shutko A.G. Activity in vitro and in vivo of antibacterials against of different serogroup *Vibrio cholerae* eltor strains isolated in Kazan in 2001. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2003; (6): 48–9. (in Russian)
 24. Balaji K., Okonjo P.A., Thenmozhi R., Karutha Pandian S. Virulence and multidrug resistance patterns of *Vibrio cholerae* O1 isolates from diarrheal outbreaks of South India during 2006–2009. *Microb. Drug Resist.* 2013; 19 (3): 198–203.
 25. Shakya G., Kim D.W., Clemens J.D. et al. Phenotypic and genetic characterization of *Vibrio cholerae* O1 clinical isolates collected through national antimicrobial resistance surveillance network in Nepal. *World J. Microbiol Biotechnol.* 2012; 28 (8): 2671–8.
 26. Wang R., Lou J., Liu J., Zhang L., Li J., Kan B. Antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains from the seventh pandemic in China, 1961–2010. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012; 40 (4): 361–4.
 27. Marin M.A., Thompson C.C., Freitas F.S., Finseca E.L., Aboderin A.O., Zailani S.B. et al. Cholera outbreaks in Nigeria are associated with multidrug resistant atypical El Tor and non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 (2): e2049. doi: 10.1371/journal.pntd.0002049.
 28. Zadnova S.P., Smirnova N.I. Isolation of antibiotics resistance genes in *Vibrio cholerae* O1 and O139 serogroup strains. *Zhurn. mikrobiol.* 2015; (3): 3–10. (in Russian)
 29. Spagnoletti M., Ceccarelli D., Rieux A. et al. Acquisition and evolution of SXT-R₃₉₁ integrative conjugative elements in the seventh pandemic *Vibrio cholerae* lineage. *mBio.* 2014; 5 (4). pii: e01356–14. doi: 10.1128/mBio.01356-14.

Поступила 05.10.2016

Принята в печать 19.01.2017

Сведения об авторах:

Егиазарян Лиана Альбертовна, мл. науч. сотр. лаб. биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора; **Захарова Ирина Борисовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский противочумный институт Роспотребнадзора.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-002-022-06-085.281.8

Полуэктова В.Б., Волчкова Е.В.

КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И МНОЖЕСТВЕННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТКИ С ОТЯГОЩЕННЫМ ОНКОАНАМНЕЗОМ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздрава России, 119992, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Пациентов, перенесших множественные оперативные вмешательства, относят к группе высокого риска по заболеваемости вирусными гепатитами. Сочетанную репликацию вирусов гепатита В и С встречают редко. Акушеры-гинекологи не рекомендуют проведение процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) женщинам с отягощенным гинекологическим анамнезом на фоне вирусного гепатита В и С и выраженного фиброза ткани печени. Мы показали, что у таких пациентов своевременно начатая противовирусная терапия (ПВТ) позволяет прекратить репликацию вируса гепатита С (ВГС), значительно снизить вирусную нагрузку вирусом гепатита В (ВГВ) и активность процесса фиброгенеза, и, следовательно, дает шанс на участие в процедуре ЭКО.

Ключевые слова: вирусный гепатит В; вирусный гепатит С; фиброз печени; экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Полуэктова В.Б., Волчкова Е.В. Комбинированная противовирусная терапия вирусного гепатита С на фоне вирусного гепатита В и множественных соматических заболеваний у пациентки с отягощенным онкоанамнезом. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 31-35. DOI: 10.17816/EID40965

Poluektova V.B., Volchkova E.V.

COMBINED ANTIVIRAL THERAPY OF HEPATITIS C ASSOCIATED WITH VIRAL HEPATITIS B AND MULTIPLE SOMATIC DISEASES IN PATIENTS WITH BURDENED ONCOLOGICAL HISTORY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Patients underwent many surgical interventions are referred to a high risk group on morbidity by viral hepatitis. Mixed replications of viruses of hepatitis B (VHB) and C occur rarely. Obstetricians and gynaecologists fail to recommend the implementation of IVF procedure for women with the burdened gynaecological history due to viral hepatitis B and C and the pronounced fibrosis of liver tissue. We showed that for such patients antiviral therapy (AVT) started in good time allows to stop the replication of virus of hepatitis C, considerably to decline the VHB loading and diminish the activity of process of fibrogenesis that, consequently, gives a chance for performance of IVF procedure.

Key words: viral hepatitis B and viral hepatitis C; fibrosis of liver; IVF.

For citation: Poluektova V. B., Voltchkova E. V. Combined antiviral therapy of hepatitis c associated with viral hepatitis b and multiple somatic diseases in patients with burdened oncological history. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2017; 22(1): 31-35. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40965

For correspondence: **Viktoriya B. Poluektova**, MD, PhD, associate Professor of the Department of Infectious Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: viktoriya211@mail.ru, infection_mma@mail.ru.

Information about authors

Khaitovich A.B., <http://orcid.org/0000-0001-9126-1182>

Lukyanova M. E. <http://orcid.org/0000-0001-9224-362>

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

Received 21.11.2016

Accepted 19.01.2017

По данным статистики за 2015 г., в России зарегистрировано 15 739 впервые выявленных случаев

хронического вирусного гепатита В, 20 249 человек являются носителями вируса гепатита В (ВГВ), 55 491 человек имеют хронический вирусный гепатит С [1]. Статистику по микст-инфекции вирусного гепатита В и С не ведут. Подобные случаи встречаются не часто, в большинстве случаев в организме человека после перенесенной микст-инфекции

Для корреспонденции: Полуэктова Виктория Борисовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: viktoriya211@mail.ru, infection_mma@mail.ru

вирусного гепатита наблюдают элиминацию одного из вирусов с сохранением репликации другого. Репликация двух вирусов одновременно связана с несостоятельностью иммунной ответной реакции организма за счет приобретенной или врожденной иммуносупрессии [2]. Риск быстрого формирования фиброза и последующих отдаленных осложнений у таких пациентов значительно возрастает [3, 4]. Выбор тактики ведения таких пациентов требует тщательного обследования и грамотного подбора терапии. Мы решили привести пример имеющегося у нас клинического наблюдения.

Пациентка Д., 29 лет (06.01.1985), в 6 лет перенесла оперативное вмешательство по поводу саркомы Юинга средней трети левой голени с последующим курсом химиотерапии № 10 и лучевой терапии. В 10 лет при плановом обследовании впервые поставлен диагноз вирусного гепатита В. В 18, 19 и 22 года проведено оперативное лечение эндометриоза. В 22 года впервые выявлены anti-HCV. При подготовке к беременности по программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в октябре 2014 г пациентка обратилась на кафедру Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для обследования и подбора терапии.

На момент обращения состояние удовлетворительное. Жалобы на тошноту, сонливость, слабость, угревую сыпь на лице. Масса тела – 62 кг. Объективно: кожный покров смуглый, на лице и плечах – *acne vulgaris*. Лимфатические узлы не увеличены. Патологии со стороны легочной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем не выявлено. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень +2 см (12–9–7 см), край острый, эластичный. Селезенка доступна пальпации, длинник – 10 см. Стул 1 раз в 2 дня, оформленный. Проведено комплексное обследование и получены следующие результаты.

1. ВГВ+, генотип D, количество – $1,3 \times 10^5$ МЕ/мл (N линейный диапазон – $150-1 \times 10^8$), $2,3 \times 10^5$ копий/мл (N линейный диапазон – $250-1 \times 10^8$). Мутаций устойчивости ко всем зарегистрированным в России противовирусным препаратам для лечения вирусного гепатита В не выявлено.

2. Вирус гепатита С (ВГС) – $5,5 \times 10^5$ МЕ/мл (N линейный диапазон – $300-1 \times 10^8$). В SNP-исследовании в гене *IL 28B*: локус rs 8099917 TG, локус rs 12979860 CT.

3. Альфа-фетопrotein (АФП) – 20,7 МЕ/мл (норма – < 10).

4. Общий анализ крови: лейкоциты – $5,86 \times 10^9$ /л (норма – $4,5-11,0 \times 10^9$ /л), с/я – 42% (норма – 47–72%), лимфоциты – 46% (норма – 19–37%), тромбоциты $111,9 \times 10^9$ /л (норма – $150-350 \times 10^9$ /л), СОЭ – 22 мм/ч (норма – 0–20 мм/ч); остальные показатели – в пределах нормы.

5. Биохимический анализ крови: АЛТ – 39,4 ЕД/л (норма – 7–35 ЕД/л), АСТ – 59,9 ЕД/л (норма – 13,0–35,0 ЕД/л); ЛПНП – холестерин – 1,27 ммоль/л (норма – 1,84–4,25 ммоль/л); ЩФ – 145 ЕД/л (норма – 42–98 ЕД/л); железо – 9,5 мкмоль/л (норма – 9,0–30,4 мкмоль/л); гамма ГТ – 85 ЕД/л (норма – < 32 ЕД/л); холестерин общий – 3,14 ммоль/л (норма – 3,37–5,99 ммоль/л); билирубин общий – 20,9 мкмоль/л (норма – 5,0–21,0 мкмоль/л); альбумины – 45,1% (норма – 55,8–66,1%): альфа₁ – 3,6% (норма – 2,9–4,9%) альфа₂ – 6,1% (норма – 7,1–11,8%); бета-глобулин – 17,2% (норма – 8,4–13,1%), гамма-глобулин – 28% (норма – 11,1–18,8%); А/Г-коэффициент – 0,82 (норма – 1,3–1,95).

6. Эзофагогастродуоденоскопия. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Недостаточность кардии. Поверхностный дистальный эзофагит. Поверхностный гастрит антрального отдела желудка, хеликобактер+.

7. Ультразвуковая томография брюшной полости. Незначительная гепатоспленомегалия, обменная нефропатия, мочекаменная болезнь (мелкие конкременты обеих почек), хронический холецистопанкреатит вне стадии обострения.

8. Фиброэластография (24.08.2013 г.): 30,7 кПа = F₄ по METAVIR.

9. T₃ общий, T₄ общий, ТТГ, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, антимиохондриальные и антинуклеарные антитела, а также антитела к тканям почек и печени соответствовали норме.

Поставлен клинический диагноз: хронический вирусный гепатит В и С – микст-инфекция, с низкой вирусной нагрузкой, фиброз (F₄). Сопутствующий диагноз: эзофагит, хронический гастрит.

Несмотря на низкую вирусную нагрузку как ВГВ, так и ВГС, учитывая высокий уровень фиброза, а также сочетанное действие вирусов было принято решение о старте противовирусной терапии (ПВТ). С 22.12.2014 г. назначена тройная ПВТ вирусного гепатита С: пегинтрон 80 мкг 1 раз в неделю подкожно и ребетол 1000 мг в сутки на 24 нед, совриад (симепривир 150 мг) 1 капсула в сутки на 12 нед [5, 6]. Терапия перенесена удовлетворительно, клинически отмечены умеренно выраженный «гриппоподобный синдром» и «разбитость» в день введения пегинтрона. К концу первого месяца лечения присоединились тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, раздражительность и эмоциональная лабильность, плохой сон. Объективно отмечена иктеричность склер и кожного покрова, сохранялась гепатоспленомегалия.

За время лечения и последующего наблюдения отмечены следующие изменения в лабораторных показателях (табл. 1–3).

После второй инъекции РНК ВГС в реакции

Таблица 1

Дата	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Тромбоциты	Средняя концентрация гемоглобина	Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	Анизоцитоз макроцитарный
	Норма							
	4,5–11,0×10 ⁹ /л	3,8–5,1×10 ¹² /л	117–155 г/л	150–350×10 ⁹ /л	320–360 г/л	47–72%	19–37%	-
07.11.14	5,86	4,38	124,8	111,9	323,8	42	46	-
03.01.15	4,21	4,12	115,1	88,63	319,7	23	67	-
19.01.15	3,62	3,89	110,2	79,6	308,1	26	65	+
29.01.15	2,08	3,72	108,1	77,79	317,9	37	54	+
17.02.15	2,79	3,32	97	64,99	300	37	54	+
09.03.15	2,77	2,87	91,48	65,64	309,4	34	57	+
21.03.15	2,49	3,07	100	66,38	305,3	37	60	+
17.06.15	4,47	3,26	105	93	316	46	39	-
12.10.15	5,69	5,09	131	157	320	46	44	-

Таблица 2

Дата	Альбумин	Билирубин общий	Билирубин прямой
	Норма		
	35–52 г/л	5,0–21,0 мкмоль/л	0,0–8,6 мкмоль/л
07.11.14	-	20,9	-
19.01.15	29,3	62,10	41,6
09.02.15	27,6	72,2	
17.02.15		81	
09.03.15		49,7	34,2
21.03.15	31,4	48,9	30,1
17.06.15	33,24	9,4	
17.07.15	35,98	9,0	

ПЦР была отрицательна. Зарегистрирован быстрый вирусологический ответ (БВО). Протромбиновый индекс (ПТИ) за время лечения сохранялся не менее 71%, геморрагических симптомов не было. АФП нормализовался через месяц от начала терапии.

Отмечены стойкое значительное снижение количества эритроцитов и выраженная тромбоцитопения, в связи с чем с 09.02.2015 г. доза ребетол снижена до 800 мг в сутки. Низкий показатель альбумина контролировали постоянным приемом нутридринка по 200–400 мл в сутки. Для коррекции уровня билирубинового обмена назначены урсофальк в дозе 500 мг на ночь и холестирамин по 1 порошку 2–3 раза в сутки.

Учитывая наличие сопутствующих заболеваний (хронический эзофагит, хеликобактерный гастрит), до старта ПВТ был проведен профилактический курс противоязвенной терапии пантопрололом по 20 мг ежедневно в течение 14 дней. Обострение заболевания за время ПВТ не наблюдали.

ПВТ была успешно завершена 27 мая 2015 г. Все лабораторные показатели полностью нормализовались спустя 3 мес. Однако уровень фиброза сохранялся на значении 28,4 кРа, что соответствовало стадии F₄ по METAVIR. По результатам УЗИ брюшной полости границы печени и селезенки полностью нормализовались. ДНК ВГВ – 2,8×10⁴ МЕ/мл (N линейный диапазон – 150–1×10⁸), что составило 4,8×10⁴ копий/мл (N линейный диапазон – 250–1×10⁸).

Спустя 14 мес после окончания терапии лабораторные показатели полностью соответствовали значениям физиологической нормы, имел место устойчивый вирусологический ответ (УВО). Уровень ДНК ВГВ снизился до 8,0×10³ МЕ/мл (N линейный диапазон – 150–1×10⁸). Результаты фиброэластографии (26.07.2016 г.): 21 кРа = F₄ (по METAVIR) (рисунок).

В феврале 2016 г. больная оперирована по поводу миомы матки и множественных кист яичников, в данный момент проходит подготовку по программе ЭКО.

Наше клиническое наблюдение позволяет сделать следующие выводы.

1. Несмотря на низкую вирусную нагрузку как

Таблица 3

Дата	Альбумины	Альфа1	Альфа2	Бета-глобулины	Гамма-глобулины	А/Г-коэффициент
	Норма					
	55,8–6,1%	2,9–4,9%	7,1–11,8%	8,4–13,1%	11,1–18,8%	1,3–1,95
07.11.14	45,1	3,6	6,1	17,2	28	0,82
09.02.15	47,3	4	6,5	15,1	27,1	0,9

Пациентка Д, 29 лет		2014 ноябрь	2014 декабрь	2015. февраль	2015 март	2015 май	2015 июль	2016 июль
6 лет Саркома Юинга (операция, ХТ, ЛТ) 10 лет ВГВ В 18,19,22г. Эндометриоз операции 22 года ВГС			Пейнтрон 180, Регетон 5 т, Соэриад 1 т.	изменена доза Регетона 4т	Соэриад отмена	Окончание ПВТ		
Тошнота, отсутствие аппетита			+	+	+	+		
Гриппоподобный синдром			+	+				
Слабость								
Желтуха								
Гепатоспленомегалия								
Эмоциональная лабильность								
Нарушение сна								
Маркеры HBV	HBsAg	+						
	HBc or IgG	+	+	+	+	+	+	+
	HBc or IgM	-	-	-	-	-	-	-
Маркеры HCV	aHBe	+	+	+	+	+	+	+
	HBV ДНК МЕ/мл		1,3* 10 ⁵ генотип Д				2,8* 10 ⁴	8,0*10 ³
Маркеры HCV	aHCV	+	+	+	+	+	+	+
	RNA МЕ/мл	5,5*10 ⁵ генотип 1в	+	- БВО	-	-	-	- УВО
Билирубин общ. (N 5,0-21,0мкмоль/л)		N	2.5 N	4N	2,2N	N	N	N
Альбумин (N 35-52 г/л)			29,3	27,6	31,4	33,24	35,98	38,0
Фиброэластография (кПа, фиброз по METAVIR)		30,7= F ₄					28 = F ₄	21 = F ₄
ЭГДФС		ВРВП1ст., гастрит, хеликобактер+				ВПВП отс.		
Диагноз		ХВГВ+ХВГС, гастрит Н+				ХВГВ		
Дополнительная терапия в сутки						нутридриньк 200-400 мл, урсофальк 500 мг, холестерамин 1*3 саше		

Рис. 1. Динамика клинических и лабораторных показателей пациентки Д. (по истории болезни).

ВГВ, так и ВГС отмечалась выраженная активность патологического процесса. Длительность сочетанного влияния вирусов способствовала формированию высокой степени фиброза ткани печени у молодой женщины.

2. Назначение тройной ПВТ вирусного гепатита С позволило достичь не только элиминации вируса и УВО, но и значительно снизило вирусную нагрузку ВГВ с $1,3 \times 10^5$ МЕ/мл до $8,0 \times 10^3$ МЕ/мл. По окончании терапии серологические маркеры

ВГВ сохранились в тех же параметрах: HBsAg+, aHBcor IgM-, aHBcor IgG+, HBe-, aHBe+.

3. Уровень фиброза ткани печени по окончании терапии сохранился на значении F₄ (по METAVIR), однако отмечена четкая тенденция к снижению с 30,7 кРа на старте до 28,4 кРа по окончании терапии и 21 кРа спустя 14 мес (исследование проводили на одном и том же аппарате). Это позволяет судить о стабильной положительной динамике репаративных процессов в ткани печени.

4. На фоне ПВТ мы не наблюдали обострения сопутствующих заболеваний.

5. Наличие вирусного гепатита любой этиологии не является противопоказанием для планирования беременности, в том числе для участия в программе ЭКО, однако необходимо более тщательное обследование женщины с определением показателей вирусной нагрузки, уровня активности ферментов, фиброза ткани печени и необходимых маркеров аутоиммунных процессов, а также проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии и мультиспиральной КТ органов брюшной полости. Своевременно начатая ПВТ позволяет избежать развитие осложнений во время беременности, активизацию вирусного процесса в ранний послеродовой период и заражение новорожденного.

В заключении следует отметить, что хронические вирусные гепатиты любой этиологии (даже при наличии высокой степени фиброза печени) не являются категоричным противопоказанием для беременности, в том числе для проведения процедуры ЭКО. Назначение ПВТ во время плановой подготовки к беременности позволяет достичь не только элиминации и/или значительного снижения вирусной нагрузки и активности процесса фиброза ткани печени, но и предупреждает неблагоприятные последствия как во время вынашивания плода, так и после родоразрешения [7, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2015. <http://rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/>.
2. Eramova I., Capurro D., Donoghoe M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C virus infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 142 (2): 270–86.

3. Hg J., Wu J. Hepatitis B – and hepatitis C related hepatocellular carcinomas in the United States: Similarities and differint. *Hepat. Mon.* 2012, 12 (IOHCC): e7635.
4. Абдурахманов Д.Т. *Хронический гепатит В и D*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
5. Ивашин В.Т., Ющук Н.Д. *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
6. Saag M.S., Chambers H., Eliopoulos G.M., Gilbert M.D. Лечение вирусных гепатитов по Джею Сэнфорду: Пер. с англ. Первуховой Н.В. М.: Гранат; 2016.
7. Игнатова Т.М. *Заболевания печени у беременных: Пособие для врачей*. М.; 2012.
8. Шапошников А.В. *Гепатонкопревенция. Концепция и принципы реализации: Пособие для врачей*. М.: Фортепринт; 2013.

REFERENCES

1. *The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Federal Center for Hygiene and Epidemiology. Information about Infectious and Parasitic Diseases in January–December 2015*. <http://rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/>. (in Russian)
2. Eramova I., Capurro D., Donoghoe M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C virus infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 142 (2): 270–86.
3. Hg J., Wu J. Hepatitis B – and hepatitis C related hepatocellular carcinomas in the United States: Similarities and differint. *Hepat. Mon.* 2012, 12 (IOHCC): e7635.
4. Abdurakhmanov D.T. *Chronic Hepatitis B and D. [Khronicheskiy gepatit B i D]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
5. Ivashin V.T., Yushchuk N.D. *Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Hepatitis B and C. [Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitami B i C]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
6. Saag M.S., Chambers H., Eliopoulos G.M., Gilbert M.D. *Treatment of Viral Hepatitis by Jay Sanford*: Transl. from Engl. Per-vukhovoy N.V. Moscow: Granat; 2016. (in Russian)
7. Ignatova T.M. *Liver Disease in Pregnancy. [Zabolevaniya pecheni u beremennykh: Posobie dlya vrachey]*. Moscow; 2012. (in Russian)
8. Shaposhnikov A.V. *Gepatonkopreventatsiya. The Concept and the Implementation Principles: A Manual for Physicians. [Gepatonkopreventatsiya. Kontseptsiya i printsipy realizatsii]: Posobie dlya vrachey*. Moscow: Forteprint; 2013. (in Russian)

Поступила 21.11.2016

Принята в печать 19.01.2017

Сведения об авторах:

Волчкова Елена Васильевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:579.834.115]-078

Никулина М.А.¹, Гранитов В.М.¹, Танашкин С.Ф.², Волчкова Е.В.³, Немилостива Е.А.³

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАВОЗНОГО СЛУЧАЯ ЛЕПТОСПИРОЗА (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;

²КГБУЗ Городская больница № 5, Барнаул, 115211, г. Барнаул, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Лептоспироз может составлять до 20–40% от инфекционных заболеваний, таких как малярия, лихорадка денге и многие другие, возникающих в тропических регионах. Приведено клиническое описание завозного случая лептоспироза у пациента прибывшего из Вьетнама. Тяжесть течения заболевания у данного пациента связана с нарастанием признаков дыхательной недостаточности и обусловлена развитием респираторного дистресс-синдрома, который может встречаться не менее чем у 19,0% больных, преимущественно у мужчин и приводить к летальному исходу у 14,2% пациентов. Таким образом, пациентов с лихорадкой, признаками полиорганной недостаточности (дыхательной, почечной, печеночной и др.), прибывших из тропических стран, необходимо обследовать на лептоспироз.

Ключевые слова: клинический случай; лептоспироз; респираторный дистресс-синдром.

Для цитирования: Никулина М.А., Гранитов В.М., Танашкин С.Ф., Волчкова Е.В., Немилостива Е.А. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАВОЗНОГО СЛУЧАЯ ЛЕПТОСПИРОЗА (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1):36-41. DOI:10.17816/EID40969

Nikulina M.A.¹, Granitov V.M.¹, Tanashkin S.F.², Volchkova E.V.³, Nemilostiva E.A.³

PROBLEMS FINDING IMPORTED CASE LEPTOSPIROSIS (CLINICAL OBSERVATION)

¹Altai State Medical University, 40, Lenina prospect, Barnaul, 656038, Russian Federation;

²City hospital №5, 75, Zmeinogorskiy trakt, Barnaul, 115211, Russian Federation;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Leptospirosis can be up to 20-40% of infectious diseases such as malaria, dengue fever and many others occurring in tropical regions. There is presented the description of the clinical case of leptospirosis in a patient arrived from Vietnam. The severity of the patient's disease is associated with an increase in respiratory symptoms and disease caused by the development of adult respiratory distress syndrome, which can occur not less than in 19.0% of patients, mostly in men and lead to the death in 14.2% of patients. Thus, after arrival from tropical countries patients with fever, signs of organ (respiratory, renal, hepatic, etc.) failure are to be tested for leptospirosis.

Key words: case report; leptospirosis; respiratory distress syndrome.

For citation: Nikulina M.A., Granitov V.M., Tanashkin S.F., Volchkova E.V., Nemilostiva E.A. Problems finding imported case leptospirosis (Clinical observation). *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2017; 22(1):36-41. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40969

For correspondence: Marina A. Nikulina, MD, PhD., DSci., Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthysiatry, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, 656031, Russian Federation, E-mail: ma.nikulina@mail.ru

Information about authors:

Nikulina M.A., <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>

Granitov V.M., <http://orcid.org/0000-0002-9916-7446>

Volchkova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 22.11.2016

Accepted 19.01.2017

В последние годы в РФ стали чаще регистрировать завозные случаи инфекционных заболеваний из регионов с влажным субтропическим и тропическим климатом, которые пользуются особой по-

пулярностью среди туристов [1, 2]. Ежегодно в РФ регистрируют завозные случаи малярии, лихорадки денге и др. В литературе имеется единичное сообщение о завозном случае лептоспироза из Вьетнама в 2012 г. в Иркутской области с летальным исходом [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценивает глобальное бремя лептоспироза более чем в 1 млн тяжелых случаев заболевания

Для корреспонденции: Никулина Марина Анатольевна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ma.nikulina@mail.ru

людей в год, с высокой частотой распространения (10–100 случаев на 100 тыс. населения) в тропиках и субтропиках [1]. Лептоспироз может составлять 20–40% всех инфекционных заболеваний, возникающих в тропических регионах [2–4], таких как малярия, лихорадка денге, желтая лихорадка, вирусные гепатиты и др. Следует учитывать сходство начальных симптомов при перечисленных инфекционных заболеваниях, что приводит к трудностям диагностики у больных, вернувшихся из “неблагополучных” регионов, а также к поздней адекватной терапии.

Лептоспироз – природно-очаговое заболевание с вовлечением населения при возникновении эпизоотий у животных. Начиная с 2007 г. наблюдаются снижение заболеваемости лептоспирозом (0,93–0,18 на 100 тыс. в 2014 г.) в РФ [5]. Регион Сибири (Алтайский край) не является исключением, в природных очагах Алтайского края возбудители лептоспироза выявлены у 7,4% мышевидных грызунов, представленные лептоспирами 14 серогрупп: *Pomona* (19,6%), *Tarassovi* (12,4%), *Sejroe* (10,0%), *Icterohaemorrhagiae* (8,8%), *Hebdomadis* (8,8%), *Pyrogenes* (8,3%), *Grippotyphosa* (6,9%), *Autumnalis* (6,4%), *Canicola* (5,8%), *Javanica* (4,7%), *Australis* (3,9%), *Mini* (1,7%), *Cynopteri* и *Bataviae* (по 1,4%). Этиологическая структура болезни в основном представлена лептоспирами *Pomona* (51,4%), *Australis* (17,6%), *Grippotyphosa* (8,5%), *Canicola* (7,6%) и *Tarassovi* (4,3%) [6]. Последние случаи вспышек среди людей на территории края были зарегистрированы в 1995–1997 гг., а в последние годы заболеваемость представлена единичными случаями.

Клиническая картина лептоспироза полиморфна, в основе лежит повреждение лептоспирами тканей почек, печени, легких, центральной нервной системы с развитием генерализованного капилляротоксикоза, ДВС-синдрома. Течение заболевания варьирует от легких до тяжелых форм с высокой летальностью [7, 8]. Поражение легких при лептоспирозе выявляют примерно в 43,7% случаев в виде пневмонии, респираторных симптомов и развития острого респираторного дистресс-синдрома (до 19%), которые чаще развиваются у мужчин [9–12].

Таким образом, возможна высокая летальность при тяжелом течении лептоспироза и позднем неадекватном начале этиотропного лечения при отсутствии настороженности врачей в отношении этой инфекции. Это свидетельствует о важности и значимости ранней диагностики данного заболевания у прибывающих из тропических стран. В подтверждение изложенного приводим клиническое наблюдение.

Больной С., мужчина 48 лет, поступил в 1-е инфекционное отделение КГБУЗ ГБ № 5 г. Барнаула

4.11.2014 г. с жалобами на повышение температуры тела с ознобом и чувством жара, выраженную слабость, боли в мышцах, ограничивающие передвижение, сыпь на теле, затруднение мочеиспускания. Диагноз при поступлении: лихорадка денге? малярия? острое респираторное заболевание (ОРЗ)? геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС)?

Из анамнеза заболевания: 29–30 октября 2014 г. пациент отметил недомогание, утомляемость, что связал с адаптацией после возвращения из Вьетнама. 1 ноября 2014 г. во второй половине дня отмечено повышение температуры тела до 38,5°C, а к 23.00 ч – до 40,5°C, присоединились озноб, слабость, мышечные боли в ногах, преимущественно в икроножных мышцах. Была вызвана бригада скорой помощи. После введения литической смеси (анальгин, димедрол) внутримышечно самочувствие не улучшилось, продолжали беспокоить озноб, усилились боли в икроножных мышцах, ограничивающие движение. На 2-е сут (02.11.2014) на фоне сохранения высокой температуры во второй половине дня отмечено уменьшение количества мочи. Больной осмотрен участковым врачом на дому, установлен диагноз ОРЗ, назначена симптоматическая терапия. К вечеру больной отметил появление сыпи на теле, перестал мочиться. На 3-й день (03.11.2014) больной с трудом самостоятельно (беспокоили боли и выраженная слабость в ногах) дошел до клинического диагностического центра, где был осмотрен инфекционистом и с диагнозом ГЛПС направлен в инфекционное отделение 1 КГБУЗ ГБ № 5.

Из эпидемиологического анамнеза: в период 17–27 октября 2014 г. пациент находился на отдыхе во Вьетнаме (провинция Кханьхоа, г. Нячанг). 22 октября 2014 г. во время прогулки до небольшого “водопада” (“Ручей Фей”) и обратно пришлось пройти босиком вдоль ручья (прямо по воде) 1,5–2 км. Глубина ручья была небольшая, вода – теплая, в некоторых местах стоячая. У пациента на ногах были потертости и ссадины. В пресных водоемах он не купался, с животными не контактировал.

Объективный статус при поступлении: состояние средней степени тяжести. Температура тела – 36,2°C, сознание ясное. Телосложение правильное, питание удовлетворительное. Костно-суставной аппарат без деформаций. Кожный покров обычного цвета, влажный. Имеются высыпания розеолезно-папулезного характера на туловище, единичные петехии на конечностях и кровоподтеки в местах инъекций. Менингеальных знаков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Слизистая оболочка полости рта розовая. Миндалины не увеличены, налетов нет. Грудная клетка правильной формы, звук ле-

гочный, дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO₂ – 94%, ЧД – 14 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 94 в 1 мин, АД – 90/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот обычной формы, не увеличен, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, гладко-эластической консистенции, безболезненная. Селезенка пальпации не доступна. Синдромы раздражения брюшины отрицательные. Стул был дома 1 раз, жидкий. Почки пальпации не доступны, симптом поколачивания отрицательный. К моменту поступления больной не мочился около суток. Несмотря на проводимую консервативную терапию (6% венофундин – 500,0 и преднизолон 90 мг внутривенно капельно, лазикс 2,0 внутривенно струйно), восстановить диурез не удалось, и в 17.30 пациент переведен в блок интенсивной пульмонологии и респираторной поддержки (БИПР), где продолжена интенсивная терапия и начата кислородная поддержка.

На следующий день (4.11.2014 г., 4-й день болезни): больной в сознании, адекватен, ориентирован. Жалуется на слабость, недомогание, озноб, повышенное потоотделение, сухость во рту, боли в мышцах. Состояние тяжелое. На груди и туловище имеется папулезная сыпь, на нижних конечностях – петехии. В легких дыхание жесткое по всем полям, хрипов нет, SpO₂ – 82–83%, ЧД – 22 в 1 мин. Диурез в течение дня по катетеру: анурия. В 19.10 больной переведен на гемодиализ. В 22.00 по катетеру получено 50 мл мочи.

05.11.2014 г.: состояние тяжелое, без динамики, больной в сознании, контактен, беспокоит затруднение дыхания. В легких аускультативно дыхание жесткое по всем полям, хрипов нет. SpO₂ – 82–83%, ЧД – 22 в 1 мин. Диурез в течение дня по катетеру: 300 мл.

УЗИ внутренних органов (05.11.2014): увеличение размеров печени, диффузно-однородные изменения структуры печени, диффузные изменения левой почки, утолщение паренхимы левой почки.

С учетом нарастания признаков острого повреждения почек на фоне снижения температуры проводили дифференциальную диагностику между ГЛПС и лихорадкой денге. 05.11.2014 г. взят материал на лептоспироз и другие возбудители инфекционных болезней (флавивирусы, хантавирусы, коронавирусы, малярийный плазмодий, лихорадку Западного Нила, энтеровирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, РС-вирусы, туберкулез). 06.11.2014 г. получены отрицательные результаты исследования (ИФА, ПЦР и др.) на вирус лихорадки денге, флавивирусы, хантавирусы, коронавирусы, малярийный плазмодий, лихорадку Западного Нила, хантавирусы, энтеровирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, РС-вирусы, туберкулез.

Посев мочи на грибы (05.11.2014): 5-я степень роста грибов *Candida*.

В результатах исследования крови на стерильность и гемокультуру (материал взят на 10-й день, 14.11.2014 г.) – рост *St. aureus*.

Рентгенография органов грудной клетки № 7277-78 (05.11.14): пневматизация снижена с обеих сторон, множественные очаги 0,3–0,5 см с остаточными альвеолами с воздухом. Корни не дифференцируются, синусы свободны. Сердце без особенностей. Заключение: диссеминированный процесс в легких: интерстициальная вирусная (?) пневмония, отек легких.

06.11.2014 г.: состояние тяжелое, без улучшения. Больной в сознании, контактен, нарастает чувство нехватки воздуха (невозможность сделать вдох), дыхание жесткое, прослушиваются мелкопузырчатые хрипы по всем полям. SpO₂ – 82–83%, ЧД – 40 в 1 мин. Диурез в течение дня по катетеру: 300 мл. На повторной рентгенограмме грудной клетки обнаружено значительное нарастание инфильтратов в легких с обеих сторон.

В дальнейшем нарастали признаки дыхательной недостаточности. Был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ, режим СРАР – постоянное положительное давление в дыхательных путях).

Исследование стерильного пунктата (07.11.2014): токсическая зернистость на всех стадиях созревания в лейкоцитке.

Уровень прокальцитонина крови (07.11.2014) – 1,99 г/мл (норма – до 0,5 г/мл), уровень пресептина – 3817 пг/мл (норма – 337 пг/мл). Маркеры гепатитов В, С, антитела к ВИЧ, RW – отрицательные.

Смыв из бронхов (07.11.2014): лейкоциты – 10–12, нейтрофилы – 8–10, лимфоциты – 1–2, макрофаги – 1–2.

Рентгенография органов грудной полости № 3945 (8.11.2014 г.): снижение пневматизации с обеих сторон, тотальное негетмогенное затемнение легочных полей, корни не дифференцируются, границы сердце расширены. Заключение: двусторонний альвеолярный отек легких.

Миоглобин экспресс-тест (10.11.2014 г.) – положительный. Клиренс креатинина (по Кокрофту–Голту) (12.11.2014 г.) – от 4.

Эхо-КГ (11.11.2014 г.): небольшая гипертрофия левого желудочка, уплотнение стенок АоК, МК, ТК.

На 10-й день болезни (10.11.2014 г.) состояние больного стабилизировалось, наметилась положительная динамика – клиническая и рентгенологическая. Проведена санационная фибробронхоскопия через трубку на ИВЛ.

Через 6 дней интубации (11.11.2014 г.) больной экстубирован, дыхание самостоятельное, продолжена оксигенотерапия. При отключении от респи-

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей больного С. 48 лет

Исследование	Дата обследования			
	5.11.2014 г.	7.11.2014 г.	10.11.2014 г.	24.11.2014 г.
Общий анализ крови				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,7	4,3	9,2	3,1
Палочкоядерные, %	14	12	12	2
Сегментоядерные, %	71	69	65	55
Лимфоциты/моноциты, %	8/7	11/8	12/10	34/9
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,9	2,1	1,7	3,2
Гемоглобин, г/л	93	70	53	108
Гематокрит, %				31,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	42	48	138	103
СОЭ, мм/ч	52	70	50	42
Биохимический анализ крови				
Билирубин, мкмоль/л	16	14	17	
АСТ/АЛТ, ЕД/л	125/57	235/83	162/81	
Общий белок, г/л	44	44	53	
Мочевина, моль/л	18,1	10,5	15,8	
Креатинин, мкмоль/л	239	166	142	
Калий	4,1	4,3	4,3	
Натрий	141	144	130	
Глюкоза, г/л	6,7	3,0	6,9	
ПТИ, %	80	83	69	
Фибриноген, г/л				
РФМК, мг%				
АПТВ, с				
Общий анализ мочи				
Удельный вес	1025	1019	1020	1014
Белок, %	0,66	0,33	0,066	0,099
Лейкоциты (в поле зрения)	60–80	16–19	2–4	3–6
Эритроциты (в поле зрения)	Более 100	70–75	70–75	25–30
Эпителий (в поле зрения)	4–5	0–1	0–1	1–3
Цилиндры (в поле зрения)	6–8	0–1	1–2	0

ратора SpO₂ составляет 88%. Динамика лабораторных показателей приведена в табл. 1–2.

Общий анализ мокроты (13.11.2014): слизисто-гноино-кровянистый характер, вязкая, лейкоциты – 10–15 в поле зрения, эритроциты – 10–12 в поле зрения, эпителий – 6–8 в поле зрения, нейтрофилы – 10–15 в поле зрения; лимфоциты, макрофаги – единичные. Цитология мокроты (17.11.2014): тяжи гноино-некротических масс, немногочисленные альвеолярные макрофаги, единичные клетки с признаками атипии в состоянии дистрофии. Анализ мокроты на микобактерии № 3 – отрицательный.

На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной на 16-й день лечения (№ 8101 от 19.11.2014 г.): инфильтративных и очаговых изме-

нений в легких нет, остаточная деформация легочного рисунка в нижних отделах. Корни не расширены, малоструктурны, синусы свободны. Срединная тень без видимых изменений. Диафрагма расположена обычно, контур ровный, четкий. Заключение: выраженная рентгенологическая положительная динамика.

Учитывая тяжелое состояние пациента, обусловленное полиорганной недостаточностью с нарушением функций почек, печени и легких (респираторный дистресс-синдром), больному с первых дней в стационаре проводили посиндромно интенсивную терапию: переливание компонентов крови: тромбомасса – 210 мл (06.11.2014) и 370 мл (07.11.2014), отмытые эритроциты – 500 мл (10.11.2014 г.), альбумин – 100 мл, этамзилат 12,5%–6,0 внутривенно, хлоропирамин 1,0 внутримышечно, транексамовая кислота (транексан) 5,0 внутривенно медленно. В первые часы госпитализации с учетом отсутствия основного диагноза больной получал эмпирическую, а затем этиотропную антибактериальную терапию (линезолид 600 мг, левофлоксацин 500 мг, цефтриаксон 2,0 внутривенно, цефоперазон + сульбактам 4,0 внутривенно). С учетом возможной малярии был назначен сульфадоксин + пириметамин (фансидар) 1 доза до получения результата микроскопии крови на малярию.

На 10-й день (10.11.2014 г.) лечения больной переведен из отделения БИПР в отделение пульмонологии № 1.

На 19-й день болезни (19.11.2014 г.) получены результаты исследования на лептоспироз (забор крови 12.11.2014 г.):

– ПЦР (Rotor-Gene, тест система АмплиСенс *Leptospira*-FL, производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) – выявлены ДНК лептоспир;

– реакция слайд-агглютинации Лепто-БАСА (родоспецифический антиген лептоспир, производства ГУ НИИ ЭМ им. Гамалеи, г. Москва) – положительная, обнаружены специфические антитела к лептоспирам;

– исследование методом ИФА (тест-система Анти-Леп-IgM, производства НИИ ЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург, С-4) – результат исследования отрицательный, антител класса IgM к лептоспирам не выявлено;

– в реакции микроагглютинации (РМА) выявлены агглютинины к серогруппе *Grippothiphosa*, серовару *Grippotyphosa* в титре 1:50.

Окончательный диагноз: лептоспироз, смешан-

Таблица 2

Исследование гемостаза (07.11.14)

Показатель	Результат	Контроль
АПТВ (каолин-кефалиновое время), с	40	27
Коррекция АПТВ нормальной БТП, с	29	
Протромбиновое время, с	13,3	13,5
Процент по Квику, %	102	Более 60
МНО	1,0	
Тромбиновое время, с	20	19
Концентрация фибриногена в плазме, г/л	8,2	2,0–4,0
О-фенантролиновый тест (концентрация РФМК в плазме), мг/100 мл	19,0	Менее 3,5
D-димер, нг/мл	13	Менее 500
Активность антитромбина III, %	85	75–125
Скрининг нарушений в системе протеина С (НО)	1,6	0,7–1,6
Активность протеина С, %	110	70–140
12а-зависимый фибринолиз, мин	60	6–10
Содержание плазминогена, %	85	75–140
Определение волчаночного антикоагулянта	отр	отр
АПТВ ВА-плюс, с	38	30
АПТВ ВА-плюс, с (б + к)	32	
Протромбиновое время с разведенным тромбопластином, с	39	37
Лебетоксовое время с разведенным ядом гюрзы, с	36	38
LA1 (DRW), с	61	42
LA2 (DRW), с	52	29
Содержание фактора Виллебранда в плазме, %	200	50–160

ная форма, тяжелое течение. Осложнение: острая почечная недостаточность, 5 сут. Состояние после непрерывной почечнозамещающей терапии, ультрагемодиализа. Острый респираторный дистресс-синдром. ОДН 4 степени. ИВЛ 4 сут.

28.11.2014 г. пациент выписан с остаточными явлениями в виде анемии и умеренной тромбоцитопении.

18.12.2014 г. взята повторно сыворотка: ПЦР (Rotor-Gene, тест система АмплиСенс Leptospira-FL, производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) – ДНК лептоспир не выявлена; исследование методом ИФА (тест-система Анти-Леп-IgM, производства НИИ ЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург, С-4) – результат исследования отрицательный, антител класса IgM к лептоспирам не выявлено; в реакции микроагглютинации (РМА) выявлены агглютинины к серовару *Icterogemorrhagiae* в титре 1:800(3+), к серовару *Pyrogenes* – 1:400 (3+), к серовару *Australis* – 1:400 (3+).

Через 2 нед после выписки у пациента сохраня-

ются общая и мышечная слабость, неустойчивый стул по утрам, кашель. При аускультации дыхание жесткое.

Исход заболевания: выздоровление.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение завозного случая лептоспироза указывает на необходимость при обследовании пациентов, прибывающих из тропических стран, учитывать заболевания, имеющие эндемичное распространение и характерные для данных территорий.

Тяжесть течения заболевания у описанного пациента с нарастанием признаков дыхательной недостаточности была обусловлена развитием респираторного дистресс-синдрома, который может развиваться не менее чем у 19,0% больных, преимущественно у мужчин, и приводить к летальному исходу у 14,2% пациентов. В целом различные поражения легких у пациентов при лептоспирозе развиваются у 43,7% [9, 10]. Таким образом, при наличии у пациентов с лихорадкой, прибывших из Вьетнама, признаков полиорганной недостаточности (дыхательной, почечной, печеночной и др.) необходимо обследование на лептоспироз.

Учитывая возможность возникновения завозных случаев лептоспироза в Алтайском крае и других регионах РФ, полиорганность и полиморфизм клинической картины лептоспироза, необходимо улучшить теоретическую подготовку по данной инфекции не только врачей-инфекционистов, но и врачей других специальностей (в первую очередь – участковых терапевтов, врачей скорой помощи, ФАПов, ЦРБ, так как именно от них зависит ранняя и качественная диагностика лептоспироза, что в свою очередь влияет на исход заболевания).

Информированное согласие пациента получено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Никулина Марина Анатольевна: консультация по диагностике заболевания, обзор литературы, подготовка рукописи;

Гранитов Владимир Михайлович: консультация по вопросам диагностики и лечения, подготовка рукописи;

Танашкин Сергей Филиппович: лечащий врач, анализ истории;

Волчкова Елена Васильевна: консультация по вопросам диагностики и лечения, подготовка рукописи;

Немилюстива Елена Алексеевна: консультация по вопросам диагностики и лечения, подготовка рукописи.

Рукопись подготовлена и одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

- Hartskeerl R.A., Collares-Pereira M., Ellis W.A. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17: 494–501. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03474.x.
- Wuthiekanun V., Sirisukkarn N., Daengsupa P. et al. Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (1): 124–6. doi:10.3201/eid1301.060718.
- Киселева Е.Ю., Бренева Н.В., Лемешевская М.В., Бурданова Т.М. Завозной случай лептоспироза с летальным исходом из Вьетнама в Иркутскую область. *Инфекционные болезни.* 2014; (3): 95–9.
- Crump J.A., Morrissey A.B., Nicholson W.L. et al. Etiology of severe non-malaria febrile illness in Northern Tanzania: A prospective cohort study. Picardeau M., ed. *PLoS Neglect. Trop. Dis.* 2013; 7 (7): e2324. doi:10.1371/journal.pntd.0002324.
- Дмитриева Л.Н., Шиянова А.Е., Топорков В.П., Карнаухов И.Г. Обзор эпидемиологической обстановки по зоонозным инфекциям в Приволжском федеральном округе в 1980–2011 гг. и прогноз ее развития в 2012 г. в субъектах, куртурируемых РосНИПЧИ «Микроб»; http://www.microbe.ru/files/Obzor_zoonoz_PFO.pdf
- Барышников П.И., Резниченко З.М. Распространение и профилактика лептоспироза животных в алтайском крае. *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки.* 2007; (4): 80–6.
- Лось-Яценко Н.Г., Каримов И.З., Павленко А.Л., Козловский О.А. Лептоспироз в Крыму – проблема не только инфекционистов. *Крымский терапевтический журнал.* 2011; (1): 83–8.
- Hoenigl M., Wallner C., Allerberger F. et al. Autochthonous leptospirosis in South-East Austria, 2004–2012. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85974. doi:10.1371/journal.pone.0085974.
- Gulati S., Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India.* 2012; 29 (4): 347–53. doi:10.4103/0970-2113.102822.
- Paulo C.F., Cristiane M.R., Eluf-Neto J., Marcia S., Lucia A., Antonio C. Acute lung injury in leptospirosis: Clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 1561–3; DOI: 10.1086/313501
- Spichler A., Athanzio D., Seguro A.C., Vinetz J.M. Outpatient follow-up of patients hospitalized for acute leptospirosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (7): e486–90. doi: 10.1016/j.ijid.2011.03.020.
- Haake D.A., Levett P.N. Leptospirosis in humans. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 387: 65–97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8_5.
- Thailand. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (1): 124–6. doi:10.3201/eid1301.060718.
- Kiseleva E.Yu., Breneva N.V., Lemeshevskaya M.V., Burdanova T.M. Imported case of leptospirosis with a fatal outcome from Vietnam to Irkutsk region. *Infektsionnye bolezni.* 2014; (3): 95–9. (in Russian)
- Crump J.A., Morrissey A.B., Nicholson W.L. et al. Etiology of severe non-malaria febrile illness in Northern Tanzania: A prospective cohort study. Picardeau M., ed. *PLoS Neglect. Trop. Dis.* 2013; 7 (7): e2324. doi:10.1371/journal.pntd.0002324.
- Dmitrieva L.N., Shiyanova A.E., Toporkov V.P., Karnaukhov I.G. Overview of the epidemiological situation on zoonotic infections in the Volga Federal District in 1980–2011 years and forecast of its development in 2012, the subjects kuriruemyh1 RosNIPChI “Microbe”. http://www.microbe.ru/files/Obzor_zoonoz_PFO.pdf (in Russian)
- Baryshnikov P.I., Reznichenko Z.M. Distribution and prevention of leptospirosis of animals in the Altai territory. *Sibirskiy vestnik sel'skokhozyaystvennoy nauki.* 2007; (4): 80–6. (in Russian)
- Los'-Yatsenko N.G., Karimov I.Z., Pavlenko A.L., Kozlovskiy O.A. Leptospirosis in the Crimea – a problem not only in infectious diseases. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2011; (1): 83–8. (in Russian)
- Hoenigl M., Wallner C., Allerberger F. et al. Autochthonous leptospirosis in South-East Austria, 2004–2012. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85974. doi:10.1371/journal.pone.0085974.
- Gulati S., Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India.* 2012; 29 (4): 347–53. doi:10.4103/0970-2113.102822.
- Paulo C.F., Cristiane M.R., Eluf-Neto J., Marcia S., Lucia A., Antonio C. Acute lung injury in leptospirosis: Clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 1561–3; DOI: 10.1086/313501
- Spichler A., Athanzio D., Seguro A.C., Vinetz J.M. Outpatient follow-up of patients hospitalized for acute leptospirosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (7): e486–90. doi: 10.1016/j.ijid.2011.03.020.
- Haake D.A., Levett P.N. Leptospirosis in humans. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 387: 65–97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8_5.

Поступила 22.11.2016

Принята к печати 19.01.2017

Сведения об авторах:

Никулина Марина Анатольевна, доктор мед. наук, доц., проф. каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ; **Гранитов Владимир Михайлович**, канд. мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ; **Танашкин Сергей Филиппович**, канд. мед. наук, зав. 1 инфекционным отд-нием КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаула»; **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; **Немилюстикова Елена Алексеевна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

REFERENCES

- Hartskeerl R.A., Collares-Pereira M., Ellis W.A. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17: 494–501. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03474.x.
- Wuthiekanun V., Sirisukkarn N., Daengsupa P. et al. Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis,

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

© КНОПОВ М.Ш., ТАРАНУХА В.К., 2017

УДК 579:92 Берман

Кнопов М.Ш., Тарануха В.К.

ВИДНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГ И МИКРОБИОЛОГ ПРОФЕССОР В.М. БЕРМАН (к 120-летию со дня рождения)

Российская медицинская академия последипломного образования, 123995, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье представлен жизненный и творческий путь видного отечественного эпидемиолога и микробиолога, талантливого организатора здравоохранения, известного общественного деятеля, замечательного педагога, профессора, полковника медицинской службы Виктора Михайловича Бермана.

Ключевые слова: В.М. Берман; эпидемиология; микробиология.

Для цитирования: Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Видный эпидемиолог и микробиолог профессор В.М. Берман (к 120-летию со дня рождения). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 42-44. DOI: 10.17816/EID40973

Knopov M.Sh., Taranukha V.K.

PROMINENT EPIDEMIOLOGIST AND MICROBIOLOGIST, PROFESSOR V.M. BERMAN (ON THE OCCASION OF THE 120TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 123995

In the article there is presented the life and career of a prominent domestic epidemiologist and microbiologist, the talented organizer of health care, well-known public figure, a wonderful teacher, professor, Medical Service Colonel Victor Mikhailovich Berman.

Key words: V.M. Berman; epidemiology; microbiology

For citation: Knopov M.Sh., Taranukha V.K. Prominent epidemiologist and microbiologist, Professor V.M. Berman (on the occasion of the 120th anniversary of his birth). Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal). 2017; 22(1): 42-44. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40973

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 10.02.2016

Accepted 19.01.2017

Среди видных отечественных эпидемиологов и микробиологов достойное место принадлежит известному ученому нашей страны, талантливому организатору здравоохранения, замечательному педагогу и общественному деятелю, доктору медицинских наук, профессору, полковнику медицинской службы Виктору Михайловичу Берману.

В.М. Берман родился 5 февраля 1897 г. в поселке Холопеничи Борисовского уезда Минской губернии в семье земского врача. Он рано лишился родителей, мать умерла в 1906 г., а отец – в 1908 г. После окончания в 1914 г. гимназии учился на естественном отделении физико-математического факультета Петроградского университета (1915–1918), а затем в 1918 г. поступил и в 1924 г. окончил Военно-медицинскую академию. Врачебную деятельность Виктор Михайлович начал в качестве

заведующего бактериологической лабораторией Центрального красноармейского госпиталя Ленинградского военного округа, в последующем был младшим и старшим врачом полка, преподавателем военно-фельдшерской школы в Ленинграде. С 1930 по 1936 г. работал в упомянутой академии в должности преподавателя кафедры микробиологии.

В своей автобиографии Виктор Михайлович писал: «... В 1936 г. по поручению главного военно-санитарного управления Красной Армии организовал первую кафедру эпидемиологии в Военно-медицинской академии, начальником которой являлся с момента основания и до своего увольнения в запас в 1949 г.»¹ Блестящий организатор, человек большой энергии В.М. Берман одновременно работал и в системе гражданского

Для корреспонденции: Кнопов Михаил Шмулевич, доктор мед. наук, проф., каф. медицины катастроф РМАПО.

¹Центральный архив министерства обороны Российской Федерации (ЦАМО РФ), личное дело В.М. Бермана, инвентарный номер 0186007.



здравоохранения: в 1922–1925 гг. – научный сотрудник Института экспериментальной медицины в Ленинграде, с 1930 по 1935 г. – руководитель бактериологической лаборатории Ленинградского научно-исследовательского института туберкулеза и с 1935 г. возглавлял кафедру микробиологии, созданную им совместно с О.О. Гартохом и Ю.В. Соколовой в Ленинградском педиатрическом медицинском институте.

В 1935 г. ученый совет Всесоюзного института экспериментальной медицины присудил В.М. Берману по совокупности научных работ ученую степень доктора медицинских наук, в 1938 г. он стал профессором.

Во время советско-финляндской войны В.М. Берман был консультантом санитарной службы Северо-Западного фронта, а в годы Великой Отечественной войны – главным эпидемиологом Северного фронта. В этот тяжелый для страны период все свои силы, знания и опыт он отдавал делу организации противоэпидемических мероприятий в войсках, что позволило избежать массовых вспышек инфекционных заболеваний среди личного состава.

В аттестации начальника кафедры эпидемиологии Военно-медицинской академии В.М. Бермана командование отмечало: «Профессор бригадный врач В.М. Берман – высококвалифицированный микробиолог и эпидемиолог и хороший практический работник в области противоэпидемического обеспечения войск, видный ученый страны. Автор большого числа научных работ, в том числе единственного в стране руководства по частной эпидемиологии. Активно помогает в области своей специальности санитарной службе Красной Армии и гражданским органам здравоохранения, так как постоянно привлекается к консультатив-

ной работе. Во время боев с белофиннами являлся консультантом Северо-Западного фронта по вопросам эпидемиологии. В своей работе настойчив и инициативен. Умеет организовать коллектив. Много работает над научным ростом кафедры и постановкой учебной и научно-исследовательской работы. Создал вполне подготовленные кадры. Заботлив в отношении подчиненных. Дисциплинирован и исполнительен».²

Перу В.М. Бермана принадлежит около 100 научных работ. В соавторстве с А.М. Левитовым и И.И. Рогозиным им написано руководство по частной эпидемиологии (1944), не потерявшее своего значения до настоящего времени.

Творческая деятельность Виктора Михайловича была многогранной и охватывала различные области микробиологии и эпидемиологии, ученый с широким кругозором, В.М. Берман создал оригинальное научное направление в области экспериментально-теоретического изучения патогенеза отдельных инфекционных заболеваний, одновременно он вел большую работу по организации противоэпидемических мероприятий. Его исследования, посвященные барьерной функции лимфатической системы, базировались на изучении динамики формирования микробных очагов во всех звеньях лимфоидной системы. Эти поистине пионерские работы раскрывали последовательность включения в патологический процесс лимфатических барьеров.

Среди научных интересов В.М. Бермана важное место занимало изучение особенностей развития и течения инфекционного процесса. В серии систематических исследований, проведенных на лабораторных животных различного возраста, им были изучены как барьерная функция лимфатической системы, так и способность фагоцитированных микробов к размножению. В ходе экспериментов был разработан и обоснован оригинальный метод изучения завершенного фагоцитоза. Исследования В.М. Бермана были посвящены также стимуляции неспецифической резистентности организма с помощью АТФ, дибазола, витамина В₁₂ и эндотоксина кишечной палочки. В результате было установлено, что при повышении резистентности увеличивается переваривающая способность фагоцитов. Из работ этого направления заслуживает особого упоминания публикация «Барьер-фиксирующая функция организма в явлениях инфекции и иммунитета» (1947).

Еще одним важным направлением научной деятельности В.М. Бермана явились исследования по проблемам частной патологии и эпидемиологии кишечных инфекций. Это работы по дизентерии,

²ЦАМО РФ, личное дело В.М. Бермана, инвентарный номер 0186007.

колиэнтериту и холере, в выполнении которых принимал участие коллектив сотрудников (А.В. Прокопович, О.И. Соловьева, В.Н. Чернова), возглавляемый В.М. Берманом. Виктор Михайлович неоднократно подчеркивал, что охрана взрослых коллективов, в том числе и войсковых, от заноса и распространения дизентерийной инфекции составляет ответственный раздел противоэпидемической работы. Им был рассмотрен патогенез острой и хронической дизентерии, установлена возможность выделения дизентерийного возбудителя из желчного пузыря, изучена иммунологическая реактивность у детей, больных хронической дизентерией.

В проблеме колиэнтерита В.М. Берман особо выделял два аспекта – микробиологический и общепатологический. В результате клинико-бактериологических и эпидемиологических исследований им было установлено, что значительное число штаммов кишечных палочек может быть идентифицировано в качестве определенного серологического типа на основании принципа селекционного отбора. Одним из важнейших практических выводов проведенных исследований явилось ставшее впоследствии аксиомой положение, согласно которому для предупреждения экзогенной инфекции необходима изоляция больного от коллектива как по клиническим показаниям, так и по данным бактериологического исследования.

Много внимания Виктор Михайлович уделял и проблемам туберкулезной инфекции. В результате его работ по туберкулезной бациллемии были накоплены большие коллекции культур, послужившие базой для новых изысканий. В.М. Берман – один из первых отечественных ученых, сформулировавших задачу о необходимости тщательного изучения соотношения между противотуберкулезным иммунитетом и аллергией.

Виктор Михайлович был замечательным педагогом, отдававшим много сил и энергии подготовке научных кадров и усовершенствованию военных и гражданских санитарных врачей. Он являлся опытным организатором учебного процесса и научной работы. Его лекции всегда отличались содержательностью и отражали последнее слово медицинской науки. Под его руководством подготовлены и защищены 3 докторские и 20 кандидатских диссертаций.

Его работа в Военно-медицинской академии и в послевоенный период оценивалась также высоко, как и в тяжелые годы войны. Начальник академии, выдающийся отечественный физиолог, академик, генерал-полковник медицинской службы Л.А. Орбели характеризует В.М. Бермана следующим образом: «Профессор, полковник медицинской службы В.М. Берман в 1936 г. создал в академии самостоятельную кафедру эпидемиологии, кото-

рая в настоящее время является одной из основных кафедр с хорошо подобранным и подготовленным личным составом и с хорошим оборудованием и оснащением. Его научная направленность в вопросах иммунитета, аллергии, а также о соотношении кишечных инфекций и возрастной иммунологии представляет большой научный и практический интерес. Плановая научная работа кафедры выполняется весьма успешно. Профессор В.М. Берман является прекрасным организатором учебного процесса. Хороший педагог, добивающийся от слушателей твердого усвоения дисциплины, замечательный лектор. Его лекции богаты по содержанию и воспринимаются аудиторией с большим интересом. На выпускных экзаменах в 1947 г. комиссией была отмечена хорошая и отличная подготовленность врачей-выпускников по курсу эпидемиологии. За последнее десятилетие из числа его учеников подготовлены: 1 профессор, 1 доктор медицинских наук, 3 доцента и 7 кандидатов медицинских наук. Дисциплинирован, исполнитель, инициативен, обладает хорошими волевыми качествами, требователен к себе и подчиненным. Пользуется заслуженным авторитетом».³

До последнего дня своей жизни В.М. Берман умело сочетал научную деятельность с большой общественной работой. Он был членом правления Всесоюзного общества микробиологов, эпидемиологов и инфекционистов, членом правления Ленинградского отделения этого общества и его председателем в течение 13 лет, а также членом ряда постоянных комиссий при Ленинградском городском отделе здравоохранения.

Заслуги В.М. Бермана были высоко оценены государством. Он награжден орденами Ленина, Красного Знамени, Красной Звезды и многими медалями.

В.М. Берман умер 24 июня 1969 г.

Видный эпидемиолог и микробиолог, талантливый организатор здравоохранения, замечательный педагог и человек большого личного обаяния – таким навсегда вошел в историю отечественной медицины Виктор Михайлович Берман. Его жизненный и творческий путь служит образцом настойчивости, трудолюбия, любви к науке и беззаветного служения своему народу.

Поступила 10.02.2016

Принята в печать 19.01.2017

Сведения об авторах:

Тарануха Валентин Кириллович, канд. мед. наук, доцент, начальник консультативного отдела филиала № 6 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России.

³ЦАМО РФ, личное дело В.М. Бермана, инвентарный номер 0186007.