

ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»

ЛР № 010215 от 29.04.97

Почтовый адрес

107140, Москва,
ул. Верхняя Красносельская,
д. 17а, стр. 1б

WWW страница: www.medlit.ru

**Журнал зарегистрирован
в Ulrich's International
Periodicals Directory**

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс 8-499-264-00-90

e-mail: oaomeditsina@mail.ru

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в
рекламных материалах, несут
рекламодатели**

Все права защищены. Ни одна
часть этого издания не может быть
занесена в память компьютера либо
воспроизведена любым способом
без предварительного письменного
разрешения издателя.

2-х летний ИФ РИНЦ 0,503

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

107140, Москва, ул. Верхняя
Красносельская, д. 17а, стр. 1б

Зав. редакцией Н. Р. СОБОЛЬ

Тел. 8-499-264-43-33

e-mail: sobolrj@bk.ru

Редактор *И. Ю. Крепких*

Художественный редактор
Р. Р. Катеева

Технический редактор *Т. В. Нечаева*

Корректор *В. С. Смирнова*

Переводчик *Л. Д. Шакина*

Компьютерная верстка

Е. М. Архипова

Сдано в набор 03.02.2014

Подписано в печать 01.03.2014

Формат 60 × 88%

Печать офсетная

Печ. л. 8,00

Усл. печ. л. 7,84

Уч.-изд. л. 8,50

Заказ 619

**Индекс 72161 для индивидуальных
подписчиков**

**Индекс 72162 для предприятий
и организаций**

Подписной тираж номера 793 экз.

ISSN 1560-9529. Эпидемиол.
и инфекц. бол. 2014. № 1. 1-64

Отпечатано в типографии ООО
«Подольская Периодика»,
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15



МОСКВА

Эпидемиология и инфекционные болезни

Двухмесячный научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

1 • 2014

ЯНВАРЬ-ФЕВРАЛЬ

Главный редактор **В. В. НИКИФОРОВ**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В. Б. БЕЛОБОРОДОВ (заместитель главного редактора),

Н. М. БЕЛЯЕВА, А. М. БРОНШТЕЙН,

А. М. БУТЕНКО, Е. В. ВОЛЧКОВА, В. М. ГЛИНЕНКО,

А. В. ИВАНЕНКО, А. И. МАЗУС,

В. А. МАЛОВ, А. Ю. ПРОНИН, Т. В. СОЛОГУБ,

Н. Н. ФИЛАТОВ, Ю. Н. ХОМЯКОВ, О. В. ШАМШЕВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М. Г. АВДЕЕВА (Краснодар), Н. Н. АЛИЕВ (Баку), В. А. АНОХИН

(Казань), Н. Н. БЕСЕДНОВА (Владивосток), Э. Ш. БОТСВАДЗЕ

(Тбилиси), Г. Б. ГУКАСЯН (Ереван), С. Г. ДРОЗДОВ (Москва),

А. Б. ЖЕБРУН (Санкт-Петербург), И. А. ЗАЙЦЕВА (Саратов),

В. В. ИВАНОВА (Санкт-Петербург), В. В. ЛЕБЕДЕВ (Краснодар),

Ю. В. ЛОБЗИН (Санкт-Петербург), Ю. М. ЛОМОВ

(Ростов-на-Дону), Д. К. ЛЬВОВ (Москва), И. В. МАЛОВ

(Иркутск), Э. И. МУСАБАЕВ (Ташкент), Б. С. НАГОЕВ

(Нальчик), В. И. ПРИСАКАРЬ (Кишинев), Х. К. РАФИЕВ

(Душанбе), В. К. ЯСТРЕБОВ (Омск)

Журнал "Эпидемиология и инфекционные болезни" включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, для публикации статей, содержащих материалы докторских диссертаций.

ISSN 1560-9529



9 771560 952009

Izdatel'stvo
Medizina

Epidemiology and infectious diseases

Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni

Bimonthly scientific practical journal

PUBLISHED SINCE 1996

1 • 2014

JANUARY-FEBRUARY

Editor-in-chief V. V. NIKIFOROV

EDITORIAL BOARD:

V.B. BELOBORODOV (assistant editor in chief),
N.M. BELYAEVA, A.M. BRONSHTEYN, A.M. BUTENKO,
N.N. FILATOV, V.M. GLINENKO, Yu. N. HOMYAKOV,
A.V. IVANENKO, V.A. MALOV, A.I. MAZUS,
A.Yu. PRONIN, O.V. SHAMSHEVA, T.V. SOLOGUB,
E.V. VOLCHKOVA

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

M.G. AVDEEVA (Krasnodar), N.N. ALIEV (Baku),
V.A. ANOKHIN (Kazan), N.N. BESEDNOVA (Vladivostok),
E.Sh. BOTSVADZE (Tbilisi), S.G. DROZDOV (Moscow),
G.B. GUKASYAN (Erevan), V.V. IVANOVA
(Saint-Petersburg), Yu.V. LOBZIN (Saint-Petersburg),
Yu. M. LOMOV (Rostov-na-Donu), D.K. L'VOV (Moscow),
I.V. MALOV (Irkutsk), E.I. MUSABAEV (Tashkent),
B.S. NAGOEV (Nalchik), V.I. PRISAKAR (Kishinev),
Kh.K. RAFIEV (Dushanbe), I.A. ZAYATSEVA (Saratov),
A.B. ZHEBRUN (Saint-Petersburg), V.V. LEBEDEV
(Krasnodar), V.K. YASTREBOV (Omsk)



MOSCOW

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажняя Л.П., Городин В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А., Ковалевская О.И.** Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. 4
- Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Лебедев В.В., Городин В.Н.** Приобретенная острая манифестная цитомегаловирусная инфекция у иммуносохранных взрослых больных. 11
- Сандырева Т.П., Герасимова Н.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Кувейда Д.А., Шипулин Г.А., Подымова А.С.** Филогенетический анализ в эпидемиологических расследованиях случаев ВИЧ-инфекции. 17
- Мefeld'ев В.В., Перминова К.Г., Дубинина О.А.** Мониторинг заболеваемости иерсиниозами и обсемененности окружающей среды этими возбудителями в Тюменской области (сообщение 1). 21
- Перминова К.Г., Мefeld'ев В.В., Дубинина О.А., Шарухо Г.В., Орлов М.Д., Иванова Г.Н., Климов В.Т., Афанасьев М.В., Чеснокова М.В.** Мониторинг заболеваемости иерсиниозами и обсемененности окружающей среды этими возбудителями в Тюменской области (сообщение 2). Эпидемиологическая характеристика вспышек псевдотуберкулеза в Тюменской области. 25
- Долгих Т.И., Сербаев Д.А., Кадцына Т.В., Чекмарев Г.В.** Эпидемиологические аспекты репродуктивного здоровья социально-адаптированной молодежи в Омской области. 31

ОБЗОРЫ

- Бондарева О.С., Савченко С.С., Ткаченко Г.А., Абуева А.И., Муратова Ю.О., Антонов В.А.** Современные подходы к генотипированию возбудителей особо опасных инфекций. 34

МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

- Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Кочергин Н.Г., Жаров С.Н.** Дерматобиоз у российского туриста, посетившего Аргентину и Бразилию. Описание случая и обзор литературы. 44

ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ

- Косаговская И.И., Волчкова Е.В., Пак С.Г.** Современные проблемы симуляционного обучения в медицине. 49

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Антонов В.А., Смелянский В.П., Липницкий А.В., Яковлев А.Т., Викторов Д.В.** К столетию организации противочумной службы в Царицыне-Сталинграде-Волгограде. 62

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Avdeeva M. G., Moshkova D. Yu., Blazhnyaya L. P., Gorodin V. N., Zotov S.V. Vanyukov A.A., Kovalevskaya O.I.** Clinical and epidemiological characteristics of tick-borne borreliosis in the Krasnodar Krai
- Zhukova L. I., Kovalevskaya O.I., Lebedev V.V., Gorodin V.N.** Acquired overt cytomegalovirus infection in immunocompetent adult patients
- Sandyreva T. P., Gerasimova N. A., Lopatukhin N. A., Kireev N. A., Kuevda N. A., Shipulin N. A., Podymova N. A.** Phylogenetic analysis in epidemiological investigations of cases of HIV infection
- Mefodev V. V., Perminova K. G., Dubinina O. A.** Monitoring for incidence of Yersiniosis and environmental contamination by these pathogens in the Tyumen region. Report 1. Regularities of the epidemic process of Yersinioses iersiniozov in the Tyumen region
- Perminova K. G., Mefod'ev V. V., Dubinina O. A., Sharukho G. V., Orlov M. D., Ivanova G. N., Klimov V. T., Afanas'ev M. V., Chesnokova M. V.** Monitoring for incidence of Yersiniosis and environmental contamination by these pathogens in the Tyumen region. Report 2. Epidemiological characteristics of pseudotuberculosis outbreaks in the Tyumen region
- Dolgikh T. I., Serbaev D. A., Kadtsyna T. V., Chekmarev G. V.** Epidemiological aspects of reproductive health in socially adapted youth in the Omsk region

REVIEWS

- Bondareva O. S., Savchenko S. S., Tkachenko G. A., Abueva A. I., Muratova Yu. O., Antonov V.A.** Modern approaches to genotyping of causative agents of particularly dangerous infections

MEDICAL PARASITOLOGY AND TROPICAL DISEASES

- Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Kochergin N.G., Jarov S.N.** Dermatobiasis in a Russian tourist travelled to Argentine and Brazil. A case and review of the literature

PROBLEMS OF EDUCATION

- Kosagovskaya I. I., Volchkova E.V., Pak S. G.** Current problems of the simulation-based education in Medicine

HISTORY OF MEDICINE

- Antonov V.A., Smelyansky V. P., Lipnitskiy A.V., Yakovlev A. T., Viktorov D. V.** On the occasion of the Centenary of the establishment of anti-plague state service in Tsaritsyn-Stalingrad-Volgograd

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.98:579.834.114]-036.2(470.62)

М.Г. Авдеева¹, Д.Ю. Мошкова¹, Л.П. Блажняя¹, В.Н. Городин², С.В. Зотов², А.А. Ванюков², О.И. Ковалевская²

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4;²ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница Минздрава Краснодарского края», 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

Резюме. Цель исследования – улучшение ранней диагностики клещевого боррелиоза (КБ) на основе клинико-эпидемиологического анализа основных клинических форм острого течения заболевания в новых природных очагах на территории Краснодарского края.

Материалы и методы. Проанализировано клиническое течение болезни и эпидемиологические данные у 207 больных в раннем периоде острого течения боррелиоза за период с 2004 по 2013 г.

Результаты и обсуждение. На территории Краснодарского края и республики Адыгея сформировался ряд очагов КБ. Заражение больных КБ наблюдается не только в природных очагах, но и в пределах городской черты. Заболевание регистрируется преимущественно в эритемной форме (74% больных), безэритемная форма составляет 26%. Средний возраст заболевших 41,1±1,83 года, мужчин – 38%, женщин – 62%. При безэритемной форме первые клинические симптомы регистрируются в среднем через 11,6±2,20 дня после присасывания клеща, при эритемной форме – через 6,4±0,70 дня ($p < 0,05$). Наибольшие затруднения вызывает диагностика безэритемной формы КБ, протекающей с длительной лихорадкой и поражением центральной нервной системы. Ранними клиническими проявлениями безэритемной формы являются симптомы менингита или менингоэнцефалита серозного характера, а также поражения 3-й пары черепных нервов. При эритемной форме КБ наблюдаются симптомы поражения периферической нервной системы в виде радикулопатий. Независимо от клинической формы в первый месяц заболевания регистрируются диффузные изменения миокарда (55,3%) или нарушения проводимости разной степени выраженности (7,1%).

Заключение. В клинической диагностике КБ, распространенного в Краснодарском крае необходимо учитывать раннее появление признаков поражения нервной и сердечно-сосудистой систем. Формирование новых природных очагов КБ требует углубленного клинико-эпидемиологического изучения, внедрения методов серологической диагностики (РНИФ, ИФА) и ПЦР-исследования.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз; Краснодарский край; эпидемиология; клиника.

M.G. Avdeeva¹, D. Yu. Moshkova¹, L. P. Blazhnyaya¹, V.N. Gorodin², S.V. Zotov², A. A. Vanyukov², O.I. Kovalevskaya²

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE KRASNODAR KRAI

¹Kuban State Medical University, 204, Ul. Sedina, Krasnodar, Russian Federation, 350015;²Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital” of the Department of health care of Krasnodar Krai, 204, Ul. Sedina, Krasnodar, Russian Federation, 350015

The purpose of the study – the improvement of early diagnostics of Lyme disease on the based of clinical and epidemiological analysis of the main clinical forms of the acute course of the disease in new natural foci in the Krasnodar Krai.

Patients and methods. There was analyzed the clinical course of disease and epidemiological data for 207 patients in the early period of acute course of Lyme disease within the period from 2004 to 2013.

Results. In the territory of the Krasnodar Krai and the Republic of Adygea there has formed a set of foci of tick-borne borreliosis (TB), i.e. Lyme disease (LD). The infection of cases is observed not only in the natural foci of disease, but also within the city limits. The disease is registered mainly in the erythematous form (74% of patients), non-erythematous form accounts for 26%. The average age of patients was 41,1±1,83, years, males - 38%, females - 62%. In the non-erythematous form initial clinical symptoms are recorded in average in 11,6 ± 2,20 days after tick suction; in the erythematous form - in 6,4 ± 0,70 days ($p < 0,05$). The greatest difficulties are arised in the diagnosis of the non-erythematous form of TB running with prolonged fever and central nervous system involvement. Initial clinical manifestations of non-erythematous forms are symptoms of meningitis or meningoencephalitis of serous nature, and defeat of the third pair of cranial nerves. In the erythematous form of TB there are observed symptoms of peripheral nervous system damage in the form of radiculopathies.

Regardless of the clinical form, in the first month of disease diffuse myocardial changes (55.3%) or conduction disorders of varying severity (7.1%) are recorded.

Conclusion. In clinical diagnostics of TB distributed in the Krasnodar Krai, the early manifestation of signs of involvement of the nervous and cardiovascular systems must be considered. The formation of new natural foci of TB requires the in-depth clinical and epidemiological study, introduction of the different methods of serological diagnosis (indirect immunofluorescence test, ELISA) and PCR studies.

Key words: tick-borne borreliosis; Lyme disease; the Krasnodar Krai; epidemiology; clinical picture.

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

Среди клещевых инфекций боррелиоз является наиболее распространенным заболеванием. Клинически клещевой боррелиоз характеризуется поражением кожи, сердечно-сосудистой и нервной систем, склонностью к затяжному и хроническому течению. Заболеваемость клещевым боррелиозом официально регистрируется в России с 1985 г. [1–3]. В течение последних 10 лет в 68 субъектах РФ ежегодно выявляется до 8,7 тыс. случаев заболевания [4, 5].

В Южном федеральном округе природные очаги клещевого боррелиоза стали формироваться только с начала XXI века. В Краснодарском крае клинические случаи диагностируются с 2000 г., в Республике Адыгея – с 2011 г. [6–8]. В последнее время наблюдается рост числа обращений как по поводу присасывания клещей, так и в связи с клиническими проявлениями заболевания: в 2012 г. в крае официально зарегистрировано 58 случаев присасывания клещей с развитием в последующем клещевого боррелиоза (заболеваемость – 1,1 на 100 тыс. населения), за 8 мес 2013 г. – 41 случай госпитализации по поводу клещевого боррелиоза. Следует отметить, что рост заболеваемости вывел клещевой боррелиоз на одно из первых мест среди природно-очаговых зоонозов Краснодарского края. В 2012 г. заболеваемость боррелиозом вдвое превысила уровень заболеваемости таким характерным для региона зоонозом, как лептоспироз, подъем которого наблюдался в 80–90-х годах XX века [9, 10].

Цель нашего исследования – улучшение ранней диагностики клещевого боррелиоза на основе клинико-эпидемиологического анализа основных клинических форм острого течения заболевания в новых природных очагах на территории Краснодарского края и Республики Адыгея.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ госпитальной когорты больных клещевым боррелиозом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СКИБ Министерства здравоохранения Краснодарского края за период с 2004 г. по август 2013 г. Проанализирована 271 история болезни. Острое течение заболевания наблюдалось у 219 (80,9%), затяжное (от 3 до 6 мес) – у 44 (16,2%) больных, длительность заболевания более 6 мес отмечена у 8 (2,9%) больных.

Из наблюдения были исключены 12 случаев, при которых заражение произошло за пределами Краснодарского края (на Дальнем Востоке, в Кировской, Воронежской, Свердловской, Донецкой областях, на Алтае, в Башкортостане) и случаи позднего обращения за медицинской помощью (после 30-го дня заболевания). Группу наблюдения составили 207 больных с острым течением заболевания, не выезжавших за пределы Краснодарского края и Адыгеи и обратившихся за медицинской помощью в течение 1–30 дней от начала заболевания.

Диагноз клещевого боррелиоза верифицировали методами РНИФ в 2004–2005 гг. в Причерномор-

ской противочумной станции Новороссийска, исследования проводили в парных сыворотках крови и в спинномозговой жидкости прямым микроскопическим методом и серологическими методами РНИФ и ИФА. С 2006 г. диагноз верифицировали в лаборатории ГБУЗ СКИБ Краснодарского края методом ИФА в иммуноферментной тест-системе для дифференцированного выявления антител классов М и G к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов KS-003 Боррелиоз – ИФА-комби (ООО ОМНИКС, Санкт-Петербург), в ряде случаев проводилась молекулярно-генетическая диагностика ПЦР – диагностика *B. burgdorferi* с определением РНК боррелий в крови и ликворе. Общеклинические исследования включали общие анализы крови и мочи, по показаниям – биохимические исследования (АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, СРБ, серомукоиды, ревматический фактор), методы функциональной диагностики (электрокардиографическое исследование, электроэнцефалография, реоэнцефалография, КТ головного мозга).

Все клинические и лабораторные данные обрабатывались методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей при помощи критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Случаи заболевания клещевым боррелиозом зарегистрированы на 12 административных территориях Краснодарского края – в городах Анапа, Армавир, Геленджик, Горячий ключ, Краснодар, Новороссийск, Славянск-на-Кубани, Сочи, а также в районах – Брюховицком, Гулькевичском, Каневском, Туапсинском (рис. 1). Уровень заболеваемости в Краснодарском крае и Краснодаре ниже среднероссийского, однако имеет тенденцию к возрастанию (рис. 2). Максимальная заболеваемость по краю отмечена в 2010 г., составив 2,45 на 100 тыс. населения, при этом общероссийский показатель в этот год снизился на 27%. Высокий уровень заболеваемости наблюдался в городах Геленджик (4,45), Горячий Ключ (3,50), Сочи (2,0). Но наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована среди жителей города Краснодара (11,65) [11].

Клещевой боррелиоз – заболевание с основным трансмиссивным механизмом передачи. Учитывая тот факт, что клещевой боррелиоз может передаваться при нападении как самок, так и самцов, а кровососание у самцов непродолжительное – от нескольких минут до 1 ч – кратковременный и безболезненный укус самца достаточно часто остается незамеченным. В эпидемиологическом анамнезе подавляющее большинство обследованных больных – 198 (95,7%) отмечали присасывание клеща, при этом 173 пациента указывали дату нападения. Только 9 (4,3%) пациентов факт присасывания клеща отрицали, но в течение последнего месяца указывали на пребывание в местах, где была реальная возможность нападения клещей.

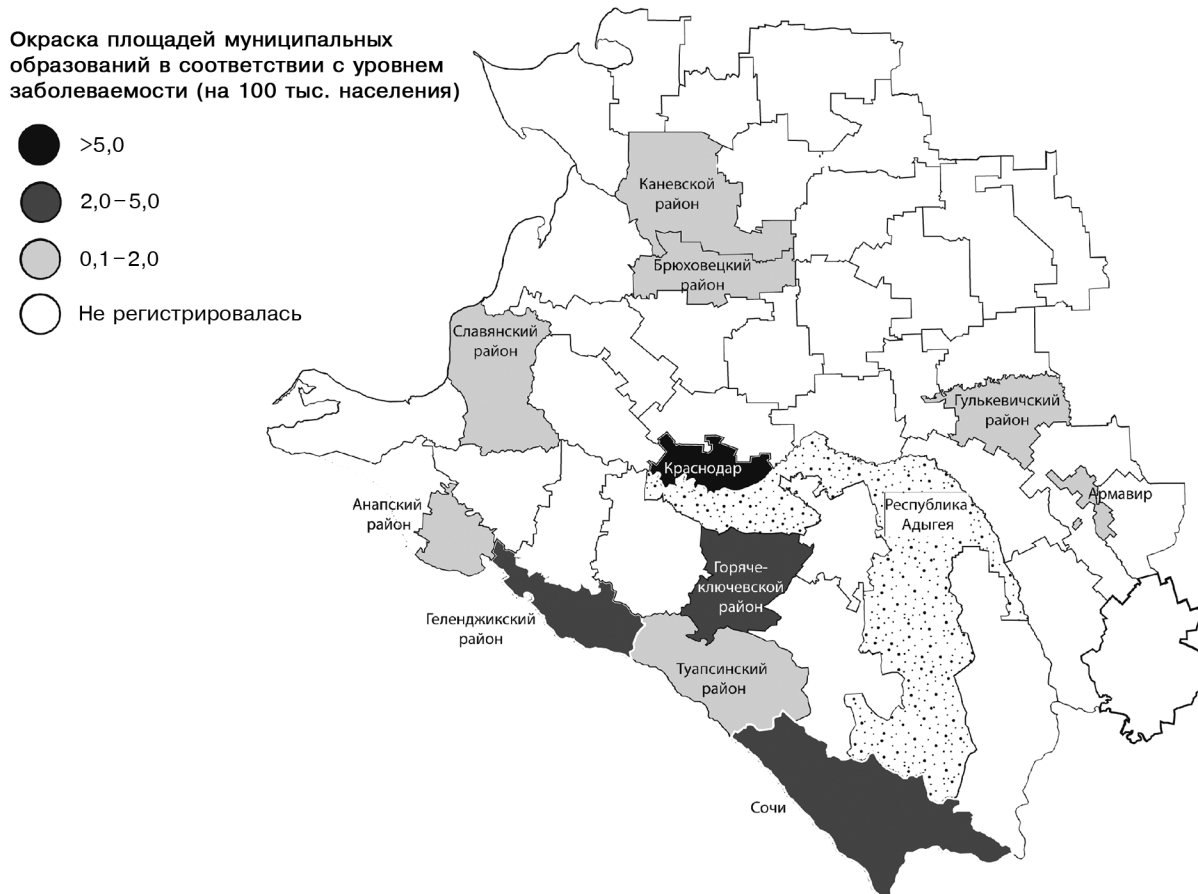


Рис. 1. Заболеваемость клещевым боррелиозом в Краснодарском крае (2010 г.).

Нападение клеща у 48% больных имело место при посещении городов Сочи, Геленджика, Анапы, Хадыженска, Кореновска, Горячего Ключа или Горячключевской района, а также Кущевского, Отрадненского, Ейского районов. Несколько ($n = 11$) человек отмечали присасывание клеща при посещении территории Республики Адыгея. Только 45 пациентов не выезжали за пределы Краснодара, но подверглись нападению клещей при посещении кладбища, парков, реки Кубани в пределах городской черты, еще 18 пациентов были инфицированы при нахождении в пригороде Краснодара. Таким образом, очаги клещевого боррелиоза имеют более широкую географию, захватывая 16 районов Краснодарского края и распространяясь на Республику Адыгея (рис. 3).

Изучение внутригодовой динамики заболеваемости клещевым боррелиозом в Краснодарском крае показало, что многолетняя заболеваемость характеризуется наличием выраженного весенне-летнего подъема, что согласуется с данными литературы. Пик заболеваемости приходился на май – июнь, следуя и совпадая с периодом активности клещей – переносчиков клещевого боррелиоза (рис. 4). Так, активность клещей на территории Краснодарского края, по данным эпидемиологического анамнеза об-

следованных больных, начинается уже в конце марта, именно в этот период 3 (1,7%) больных отмечали присасывание клеща. Число больных, подвергшихся нападению клещей, среди обследованных пациентов увеличивалось в апреле и составляло 20,2%. Максимальное число присасывания клещей наблюдалось в мае – 40,5%, сохраняясь на достаточно высоком уровне (27,7%) в июне. В июле–августе коли-



Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости клещевым боррелиозом в Российской Федерации, Краснодарском крае и Краснодаре (число случаев на 100 тыс. населения).

Окраска площадей муниципальных образований в соответствии с числом случаев

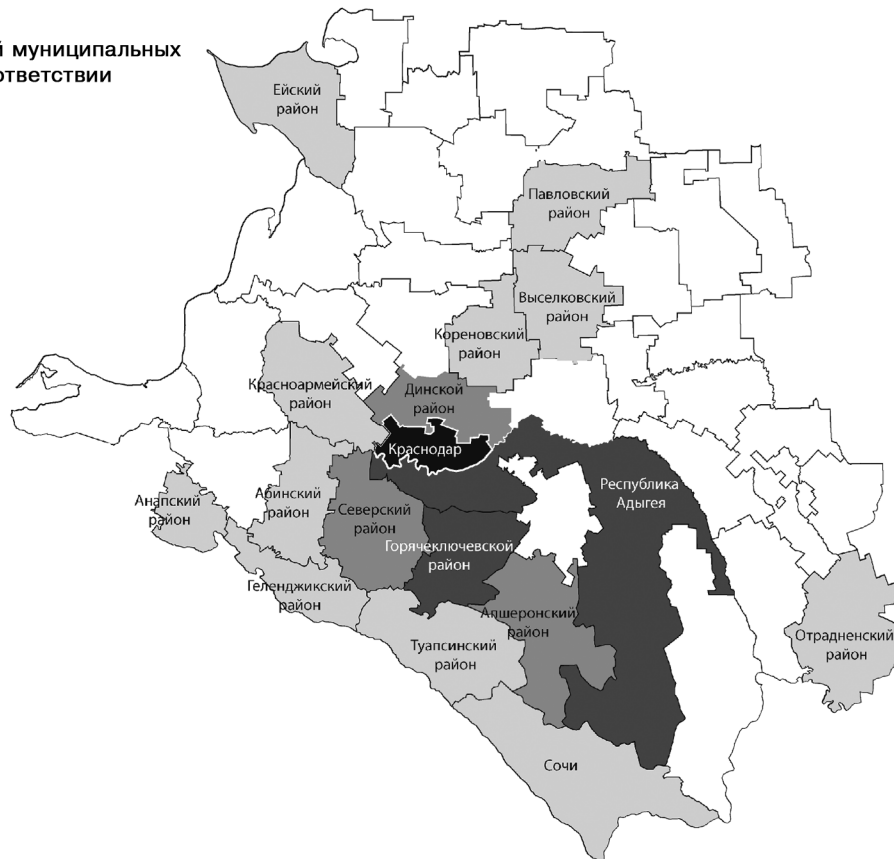
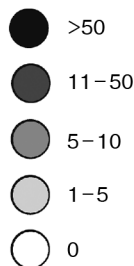


Рис. 3. Распределение числа случаев заражения клещевым боррелиозом по территории Краснодарского края и Республики Адыгея за 2004–2013 гг.

чество больных, отметивших присасывание клещей, снижалось и составляло 6,9 и 2,9% соответственно. Случаев нападения клещей в анамнезе в данной группе больных с острым течением клещевого боррелиоза в сентябре не отмечено. Первые клинические симптомы заболевания у 12,1% обследованных пациентов наблюдались уже в апреле. Поступление больных острым боррелиозом в этой группе пациентов продолжалось до начала октября.

В ранний период острого течения клещевого боррелиоза возникали затруднения в диагностике, особенно в первые годы регистрации болезни, что согласуется с данными литературы [11]. По нашим данным, самостоятельно в связи с укусом клеща за медицинской помощью обратились 12% больных, почти половина (49%) больных направлялись другими ЛПУ с предварительным диагнозом боррелиоза. Но у 39% госпитализированных больных на догоспитальном этапе клещевой боррелиоз не был диагностирован. Первичным диагнозом при безэритемной форме в этой группе больных были менингит или менингоэнцефалит неуточненной этиологии (12,9%), реже выставлялись ОРВИ (6%), лихорадка неясной этиологии (6%), в единичных случаях – другие инфекционные заболевания, при эритемной форме наиболее часто диагностировали укус насекомого (5,2%) или рожу (4,3%).

В обследуемой группе больных эритемная форма клещевого боррелиоза наблюдалась значительно чаще безэритемной, 73,9 и 26,1% соответственно. Соотношение пациентов женского и мужского пола составило 62 и 38% соответственно. Средний возраст заболевших $41,1 \pm 1,83$ года. При эритемной

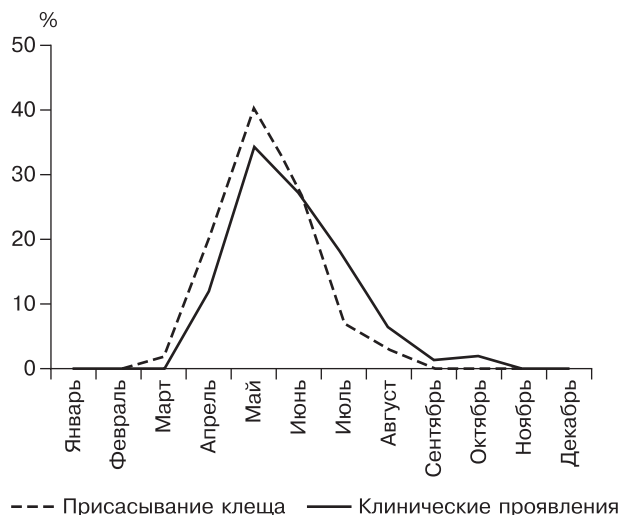


Рис. 4. Сопоставление активности клещей и годовой динамики заболеваемости клещевым боррелиозом в Краснодарском крае (% от общего числа наблюдений).

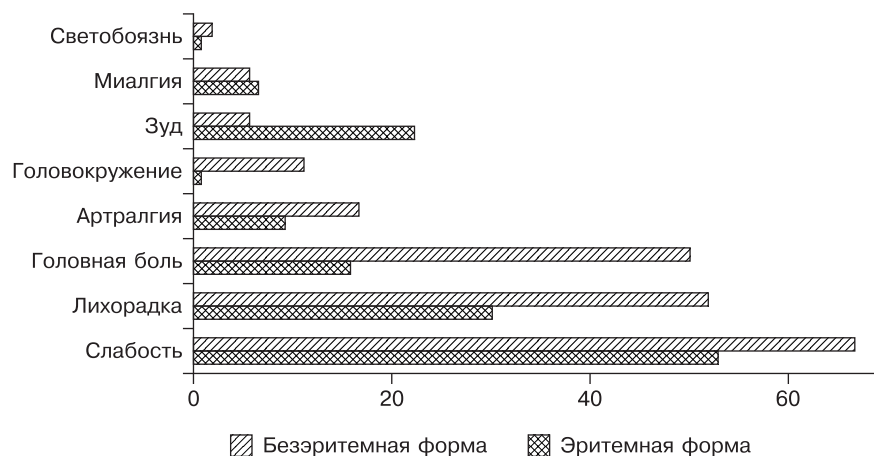


Рис. 5. Основные жалобы у больных с различными формами клещевого боррелиоза при госпитализации.

форме больные госпитализировались на $8,93 \pm 0,6$ -й день, при безэритемной – на $6,98 \pm 0,98$ -й день болезни. Заболевание у большинства (73,4%) госпитализированных больных протекало в среднетяжелой эритемной форме, у 20,8% – в легкой, у 5,8% – в тяжелой. Тяжелое течение значительно чаще наблюдалось у больных с безэритемной формой клещевого боррелиоза (18,5 и 1,3% соответственно). Средний койко-день у больных безэритемной формой составил $17,25 \pm 1,28$ дня и был продолжительнее, чем при эритемной форме $12,69 \pm 0,4$ дня ($p < 0,001$).

Распределение больных по возрастам практически не различалось при эритемной и безэритемной формах клещевого боррелиоза и определялось возможностью инфицирования. Более половины (61,3%) заболевших находились в возрасте от 21 до 50 лет, по социальному положению среди заболевших преобладали служащие – 47,8%.

Длительность инкубационного периода при безэритемной форме клещевого боррелиоза составила $11,64 \pm 2,20$ дня, при эритемной форме у большинства больных – $6,46 \pm 0,70$ дня ($p < 0,05$), но у 4 больных первые клинические симптомы заболевания появились только через 40–42 дня.

Основными жалобами больных при поступлении независимо от клинической формы болезни были жалобы на слабость, лихорадку, головную боль, боли в суставах, регистрирующиеся с

большой частотой при безэритемной форме (рис. 5).

При безэритемной форме клещевого боррелиоза больные чаще, чем при эритемной форме, жаловались на слабость (66,7 и 52,9% соответственно), повышение температуры тела (51,9 и 30,1%), головную боль (50 и 15,7%), на боли в суставах (16,7 и 9,2%). Зуд, неприятные ощущения и даже боли в месте присасывания клеща отмечались в 4 раза чаще при эритемной форме (22,2 и 5,6% больных соответственно). Головокружение и рвота наблюдались у 11,1% больных безэритемной формой клещевого боррелиоза.

Таким образом, основными жалобами больных безэритемной формой были слабость и головная боль, а больных с эритемной – слабость, неприятные ощущения в области присасывания клеща и наличие эритемы на коже.

Лихорадочный синдром имел большую выраженность у больных безэритемной формой, у половины больных этой группы заболевание протекало с фебрильной лихорадкой. У больных эритемной формой температура тела не поднималась или была субфебрильной, и только у 7% была умеренно фебрильной (рис. 6).

Основной клинический признак клещевого бор-

Таблица 1

Характеристика больных клещевым боррелиозом

Показатель	Группа наблюдения		В том числе эритемная форма		В том числе безэритемная форма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество больных	207	100	153	73,9	54	26,1
Пол:						
муж.	79	38,2	59	38,6	20	37,0
жен.	128	61,8	94	61,4	34	63,0
Средний возраст, годы	41,1±1,83		42,9±1,30		39,2±2,34	
Возрастная структура, годы:						
до 20	5	2,4	2	1,3	3	5,6
21–30	61	29,5	46	30,1	15	27,8
31–40	38	18,4	25	16,3	13	24,1
41–50	28	13,5	23	15,0	5	9,3
51–60	39	18,8	28	18,3	11	20,4
Старше 60	36	17,4	29	19,0	7	13,0
Средний день госпитализации	7,9 ± 0,79		8,9 ± 0,65		7,0 ± 0,98	
Средний койко-день	15,0 ± 0,84		12,7 ± 0,41		17,2 ± 1,28	
Присасывание клеща в анамнезе	198	95,7	151	98,7	47	87,0
Степень тяжести:						
легкая	43	20,8	37	24,2	6	11,1
средней тяжести	152	73,4	114	74,5	38	70,4
тяжелая	12	5,8	2	1,3	10	18,5

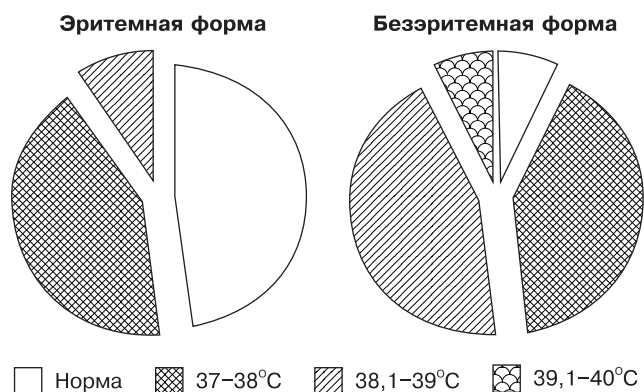


Рис. 6. Частота и выраженность лихорадки у больных клещевым боррелиозом.

релиоза при эритемной форме – кольцевидная мигрирующая эритема. У обследованных нами пациентов наиболее частой ее локализацией были голени (22,3%) и бедра (16,9%). Реже эритема локализовывалась в подколенной ямке (10,2%), на плечах/спине (9,03%), животе (6,02%), груди/молочной железе (6,02%). В единичных случаях (по 3%) эритему наблюдали на шее/волосистой части головы, предплечье, в области голеностопного или коленного сустава, ягодичной, паховой, подлопаточной областях, на стопе, у 1 больного - в области половых органов. Размер эритемы варьировал от 5 до 40 см, в среднем был равен $13,6 \pm 0,6$ см, эритема сохранялась у больных исследуемой группы в течение $26,4 \pm 2,43$ дня.

При безэритемной форме в месте укуса клеща у 25,7% госпитализированных больных наблюдалась гиперемия размером от 0,5 до 2–4 см.

Кроме кожных проявлений, ранний период острого течения клещевого боррелиоза у госпитализированных больных характеризовался поражением сердечно-сосудистой и нервной систем. Поражение нервной системы выявлено у 47 (22,7%) пациентов. При этом патология нервной системы в 3,8 раза чаще наблюдалась при безэритемной форме, чем при эритемной (у 50 и 13% больных данной когорты соответственно).

При эритемной форме чаще вовлекалась в патологический процесс периферическая нервная система в виде люмбагий цервикобрахиалгий, торакалгий, двустороннего полирадикулоневрита, шейно-плечевого радикулита, у 1 больного развился серозный менингит.

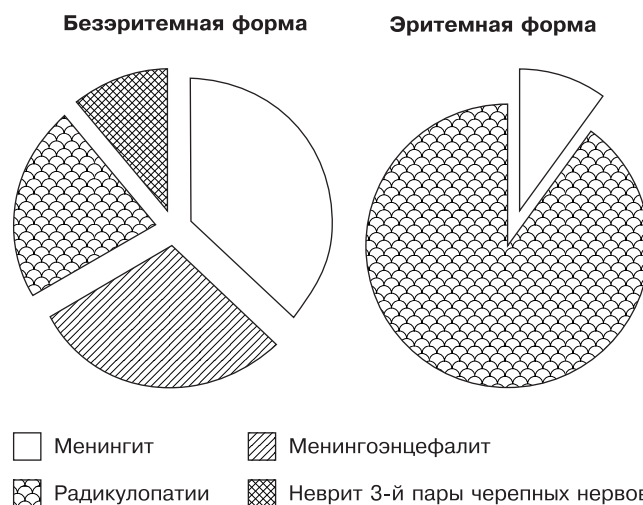


Рис. 7. Частота основных проявлений нарушения функции нервной системы у больных с различными формами клещевого боррелиоза.

При безэритемной форме нейроборрелиоз в большинстве (66,6%) случаев протекал в виде серозных менингитов или менингоэнцефалитов (рис. 7).

При безэритемной форме ригидность затылочных мышц наблюдалась у четверти (24,2%) больных в течение $5,9 \pm 1,05$ дня, симптом Кернига кратковременно отмечался у 23%. Ликвор исследован у 20 больных, у 4 пациентов патологических изменений ликвора не выявлено, у 14 (70%) диагностирован серозный менингит, у 2 больных в ликворе в первые дни болезни преобладали нейтрофилы. Показатели СМЖ у исследуемых больных: цитоз $316 \pm 52,58 \cdot 10^6$, лимфоциты $85 \pm 3,52\%$, глюкоза $2,72 \pm 0,12$ ммоль/л, белок $0,51 \pm 0,12$ г/л. У 22,2% больных безэритемной формой клещевого боррелиоза наблюдались полирадикулоневриты, а у 11,1% – неврит 3-й пары черепных нервов.

Функциональные методы исследования (ЭЭГ, РЭГ, КТ головного мозга) применялись у 32 больных: 13 больным эритемной формой клещевого боррелиоза и 19 больным с безэритемной формой. Исследование кровоснабжения головного мозга у больных с поражением центральной нервной системы показало наличие преимущественно гипертонического и смешанного (нормо-гипотонического и нормо-гипертонического) типа кривой, нарушение венозного оттока, венозной недостаточности, что

Таблица 2

Результаты лабораторной диагностики клещевого боррелиоза

Клиническая форма	ИФА,%						РНИФ,%		
	всего обследованных	день болезни	М сомнительный	М положительный	Г сомнительный	Г положительный	всего	день болезни	положительный
Эритемная (n = 153)	82,4	13,98 ± 0,9-й	8,5	15,9	4	4,8	5,9	17,4 ± 3,5	88,9
Безэритемная (n = 54)	4,8	13,159 ± 1,6-й	5,7	37,1	2,9	8,6	20,4	11,0 ± 2,9	72,7

может свидетельствовать об участии сосудистого компонента в патологии центральной нервной системы уже в ранний период острого клещевого боррелиоза. Электроэнцефалографическое исследование головного мозга у большинства больных позволило выявить различную степень диффузных изменений электрической активности головного мозга, обусловленных нарушением корково-подкорковых отношений.

Проведенное электрокардиографическое исследование выявило отклонения от нормы у 78,7% обследованных пациентов с эритемной формой и у 84,4% с безэритемной формой клещевого боррелиоза. При этом явления ваготонии (брадикардия 53–60 удара в минуту) одинаково часто наблюдалась при эритемной и безэритемной формах (13,5 и 13,3% соответственно), диффузные изменения миокарда – у 55,3 и 62,2% больных, нарушение проводимости – у 7,1 и 8,8% обследованных пациентов клещевым боррелиозом. Выявленные изменения сердечно-сосудистой системы согласуются с литературными данными [13].

Специфическая диагностика клещевого боррелиоза методом РНИФ проведена 9 больным эритемной формой клещевого боррелиоза на 17,4 ± 3,5-й день болезни. Положительные результаты получены у 8 (88,9%) больных. При безэритемной форме методом РНИФ диагноз клещевого боррелиоза подтвержден у 72,7% в среднем на 11,0 ± 2,9-й день. Иммуноглобулины класса М и G к боррелиям определяли у 126 больных эритемной формой в среднем на 13,98 ± 0,9-й день болезни, IgM сомнительны у 8,7%, положительны только у 15,9% пациентов, IgG к боррелиям сомнительны у 4% и положительны только у 4,8% больных. При безэритемной форме методом ИФА IgM (положительны/сомнительны) у 42,8%, IgG к боррелиям сомнительны у 2,9%, положительны у 8,6% (табл. 2). Отрицательные результаты серологического исследования, полученные у 65,3% больных с эритемной формой и у 45,7% – безэритемной формой в ранний период клещевого боррелиоза, свидетельствуют о поздней выработке антител к боррелиям и вызывают необходимость поиска дополнительных методов специфической диагностики этого заболевания.

Заключение

К настоящему времени на территории Краснодарского края и республики Адыгея сформировался ряд природных очагов клещевого боррелиоза. Заражение больных клещевым боррелиозом наблюдается не только в природных очагах, но и в пределах городской черты. В эпидемический процесс вовлекается в основном взрослое население в возрасте 21–50 лет. Типичная эритемная форма боррелиоза чаще наблюдается у женщин. Наибольшие затруднения вызывает диагностика безэритемной формы, протекающей с длительной лихорадкой и поражением центральной нервной системы. Ранними клини-

ческими проявлениями безэритемной формы являются интоксикационный синдром, симптомы менингита или менингоэнцефалита серозного характера, а также поражения 3-й пары черепных нервов. При эритемной форме клещевого энцефалита помимо характерных кожных проявлений наблюдаются симптомы поражения периферической нервной системы в виде радикулопатий. Независимо от клинической формы в 1-й месяц заболевания у половины больных регистрируются диффузные изменения миокарда, в ряде случаев протекающие с нарушением проводимости разной степени выраженности.

Таким образом, в клинической диагностике клещевого боррелиоза, распространенного в Краснодарском крае, необходимо учитывать раннее появление признаков поражения нервной и сердечно-сосудистой систем. Формирование новых природных очагов клещевого боррелиоза требует углубленного клинико-эпидемиологического изучения, внедрения методов серологической (РНИФ, ИФА) диагностики и ПЦР-исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб.: Издательство “Фолиант”; 2000.
3. Аналичева Л.П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. Лекция. Часть 1. Инфекция и антимикробная терапия. 2002; 4(2): 42–5.
4. Об усилении надзора за клещевым боррелиозом (болезнь Лайма) и мерах по его профилактике. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Постановление № 57 от 28.09.2009. М.; 2009.
5. Утенкова Е.О. Клещевые боррелиозы в Кировской области. Инфекционные болезни. 2010; 8 (4): 119–20.
6. Блажняя Л.П., Беляк Г.М., Зимица Е.В., Арапов Ю.П. Клещевой боррелиоз в Краснодарском крае. В кн.: Материалы 2-й Научно-практической конференции Южного Федерального округа с международным участием. Краснодар; 2005: 33–4.
7. Тарасова Л.С., Городин В.Н., Блажняя Л.П., Шачина О.А., Арапов Ю.П., Беляк Г.М. Клинико-лабораторная характеристика Лайм-боррелиоза. В кн.: Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: Материалы Российской научно-практической конференции. СПб.: ВмедА; 2006: 285–6.
8. Блажняя Л.П., Авдеева М.Г., Городин В.Н., Зотов С.В., Ковалевская О.И., Ванюков А.А., Арапова Д.Ю. Ранние клинические проявления клещевого боррелиоза. Инфекционные болезни. 2011; 9(1): 48.
9. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Мойсова Д.Л. Взаимосвязь цитохимической активности лейкоцитов с феноменом ауторозеткообразования и его клиническое значение у больных лептоспирозом. Клиническая лабораторная диагностика. 1997; 1: 13–4.
10. Мельник Г.В., Авдеева М.Г., Пискунов О.В. Значение иммуноглобулина в патогенезе лептоспироза. Терапевтический архив. 1997; 69(4): 69–72.
11. Об усилении надзора за клещевым боррелиозом (болезнь Лайма) и мерах по его профилактике в Краснодарском крае: Постановление главного государственного врача по Краснодарскому краю от 11.03.10 № 1. Краснодар; 2010.
12. Козловцев М.И. Трудности догоспитальной диагностики клещевого боррелиоза. Материалы I ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва. Инфекционные болезни. 2009; 7(1): 100.

13. **Бондаренко А.П., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Тарловский А.К., Тарловская Е.И., Мищенко Л.А., Плотникова В.Г.** Характеристика кардиальных проявлений раннего периода клиники Лайм-боррелиоза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 2: 47–50.

REFERENCES

1. **Yushchuk N.D., Vengerov Y.Y.**, red. Infectious diseases: National guideline. Moscow: GEOTAR Media, 2009. (in Russian)
 2. **Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Kozlov S.S.** Lyme borreliosis (Ixodes tick-borne borreliosis). St. Petersburg: Izdatelstvo «Foliant»; 2000. (in Russian)
 3. **Ananyeva L.P.** Lyme borreliosis, or ixodes tick borreliosis. Lecture. Part 1. Infektsiya i antimikrobnaya terapiya. 2002; 4(2): 42–5. (in Russian)
 4. On strengthening supervision of tick-borne borreliosis (Lyme disease), and interventions to prevent it. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Postanovleniye N 57 ot 28.09.2009. Moscow; 2009. (in Russian)
 5. **Utenkova Ye.O.** Lyme borreliosis in the Kirov region. Infektsionnye bolezni. 2010; 2 (4): 119–20. (in Russian)
 6. **Blazhnyaya L.P., Belyak G.M., Zimina Ye.V., Arapov Yu.P.** Lyme borreliosis in the Krasnodar region. In: Mat-ly 2 Nauchno-prakticheskoy konferentsii Yuzhnogo Federalnogo okruga s mezhdunarodnym uchastiyem. Krasnodar; 2005: 33–4. (in Russian)
 7. **Tarasova L.S., Gorodin V.N., Blazhnyaya L.P., Shachina O.A., Arapov Yu.P., Belyak G.M.** Clinical and laboratory characteristic of Lyme borreliosis. In: Infektsionnye bolezni: problemy zdravookhraneniya i voyennoy meditsiny/Materialy Rossyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. St. Petersburg: VmedA; 2006: 285–6. (in Russian)
 8. **Blazhnyaya L.P., Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Zotov S.V., Kovalevskaya O.I., Vanyukov A.A., Arapova D.Yu.** Early clinical manifestations of tick-borne borreliosis. Infektsionnye bolezni. 2011; 9(1): 48. (in Russian)
 9. **Shubich M.G., Avdeeva M.G., Moysova D.L.** Relationship between the cytochemical activity of leukocytes auto rosette formation phenomenon and its clinical significance in patients with leptospirosis. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1997; 1: 13–4. (in Russian)

10. **Melnik G.V., Avdeeva M.G., Piskunov O.V.** Importance of myoglobin in the pathogenesis of leptospirosis. Terapevtichesky arkhiv. 1997; 69(4): 69–72. (in Russian)
 11. On strengthening supervision of tick-borne borreliosis (Lyme disease) and measures for its prevention in the Krasnodar Territory: Postanovleniye glavnogo gosudarstvennogo vracha po Krasnodarskomu krayu ot 11.03.10, N 1. Krasnodar 2010. (In Russian)
 12. **Kozlovsev M.I.** Difficulties in prehospital diagnosis of tick-borne borreliosis. Materialy I Yezhegodnogo Vserossyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam. Moskva. Infektsionnye bolezni. 2009; 7(1): 100. (in Russian)
 13. **Bondarenko A.P., Abbasova S.V., Tikhomolova Ye.G., Tarlovsky A.K., Tarlovskaya Ye.I., Mishchenko L.A., Plotnikova V.G.** Characteristics of cardiac manifestations of the early period of Lyme borreliosis clinic. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2003; 2: 47–50. (in Russian)

Поступила 28.11.13

Сведения об авторах:

Мошкова Дарья Юрьевна, очный аспирант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России; **Блаженя Людмила Павловна**, доцент каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, канд. мед. наук; **Городин Владимир Николаевич**, гл. врач Специализированной клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Краснодарского края, зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и микробиологии Краснодарского муниципального медицинского института высшего сестринского образования, доктор мед. наук; **Зотов Сергей Викторович**, зам. гл. врача по лечебной части Специализированной клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Краснодарского края; **Ванюков Анатолий Анатольевич**, зав. 2-м боксированным отделением Специализированной клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Краснодарского края; **Ковалевская Ольга Ивановна**, зав. 1-ым боксированным отделением Специализированной клинической инфекционной больницы министерства здравоохранения Краснодарского края.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.98:578.825.12]-036.11

Л.И. Жукова¹, О.И. Ковалевская¹, В.В. Лебедев¹, В.Н. Городин²

ПРИБРЕТЕННАЯ ОСТРАЯ МАНИФЕСТНАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ИММУНОСОХРАННЫХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350015, Краснодар, ул. Седина, 4;

²ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350015, Краснодар

Проанализировано клиническое течение болезни у 94 госпитализированных пациентов с приобретенной манифестной острой цитомегаловирусной инфекцией, подтвержденной серологическими тестами и полимеразной цепной реакцией. Показано, что чаще болеют мужчины молодого возраста. В клинической картине преобладают симптомы интоксикации (повышение температуры, слабость), гепатомегалия с повышением активности печеночных ферментов, спленомегалия, поражение дыхательных путей и доступные пальпации лимфатические узлы. Клинической особенностью манифестной формы острой цитомегаловирусной инфекции является частое сочетание с инфекцией, обусловленной вирусом Эпштейна–Барр. Комплексное лечение с включением противовирусных препаратов приводит к нормализации температуры, купированию органных поражений и улучшению состояния больных.

Ключевые слова: острая манифестная цитомегаловирусная инфекция; клинические симптомы; противовирусные препараты.

Для корреспонденции: **Жукова Лариса Ивановна**, доктор мед. наук, проф.; проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, e-mail: goukova@mail.ru

L. I. Zhukova¹, O. I. Kovalevskaya¹, V. V. Lebedev¹, V. N. Gorodin²

ACQUIRED OVERT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN IMMUNOCOMPETENT ADULT PATIENTS

¹Kuban State Medical University, 204, Ul. Sedina, Krasnodar, Russian Federation, 350015²Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital of the Department of health care of Krasnodar Krai, 204, Ul. Sedina, Krasnodar, Russian Federation, 350015

There has been analyzed the clinical course of the disease in 94 hospitalized patients with acute acquired overt cytomegalovirus infection, confirmed by serological tests and polymerase chain reaction. Males of young age were shown to suffer more often. In the clinical picture symptoms of intoxication (fever, weakness), hepatomegaly with increased activity of liver enzymes, splenomegaly, the involvement of the airways and lymph nodes available for palpation prevail. The clinical feature of the overt form of cytomegalovirus infection is a frequent combination with infection caused by the Epstein-Barr virus. The comprehensive treatment with introduction of antiviral drugs leads to normalization of temperature, removal of organ lesions and improvement of the patients.

Key words: acute overt CMV infection; clinical symptoms; antivirals.

Растущая актуальность цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в клинической медицине обусловлена, прежде всего, повсеместным распространением и частотой инфицирования людей [1, 2]. Во многих регионах мира, в том числе и в России, отмечается ежегодный прирост ЦМВ-серопозитивного населения [3]. Как известно, у 80–90% людей с нормальным состоянием иммунной системы заражение ЦМВ приводит к латентному течению инфекционного процесса [3]. Однако клиническое значение имеет манифестная ЦМВ-инфекция, которая наиболее часто встречается у больных с различными иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов, неопластическими процессами, при беременности и внутриутробном инфицировании) [4–10]. Публикаций, характеризующих клинику ЦМВ-инфекции у иммунокомпетентных больных, в медицинской литературе немного, они посвящены преимущественно ЦМВ-увеитам, гепатитам, лимфаденопатии [11–16]. Гораздо чаще обсуждается возможная роль ЦМВ в патогенезе различных соматических заболеваний – язвенного колита, атеросклероза, пролонгированной нейтропении, периодонтита и др. [17–22].

В связи с этим целью нашего исследования явились клиническая характеристика и оценка эффективности противовирусной терапии манифестной приобретенной острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных взрослых больных.

Материалы и методы

Проанализировано клиническое течение заболевания у 94 больных приобретенной манифестной острой ЦМВ-инфекцией, лечившихся в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского (ГБУЗ СКИБ) края в 2004–2013 гг. (средний возраст 29,1±0,8 года, преобладали мужчины – 67(71,3%), женщин – 27(28,7%).)

Диагноз подтверждали с помощью определения антител к антигенам ЦМВ (IgM CMV, IgG CMV+авидность, IgM IEA CMV, IgG CMV IEA) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и у большинства больных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения ДНК ЦМВ в крови и моче. Приобретенную первичную острую

ЦМВ-инфекцию диагностировали при наличии антител IgM CMV и отсутствии IgG CMV (IgM CMV⁺, IgG CMV⁻), либо наличии низкоавидных IgG CMV (IgM CMV⁺, низкоавидные IgG CMV⁺), а также ДНК вируса в крови и моче (табл. 1).

Существенно, что при установлении диагноза цитомегаловирусной инфекции всем пациентам исключали ВИЧ-инфекцию и ряд клинически сходных инфекционных заболеваний. В частности, серологические маркеры вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ-инфекции) IgG к NA были обнаружены у 92,2% обследованных на данные инфекции лиц, IgG к вирусу простого герпеса I–II типов (ВПГ-инфекции) – у 66,7%, противотоксоплазменные IgG – у 36,4%, IgG к Chl. psittaci – у 13,3% и IgG к Chl. trachomatis – у 26,7%. Отсутствие IgM и высокая авидность выявленных IgG позволяла исключить острое течение (первичное инфицирование, реактивацию) перечисленных инфекций.

Все клинические и лабораторные показатели обрабатывали методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей при помощи критерия Стьюдента и непараметрического коэффициента ассоциации Q, устанавливающего наличие взаимосвязи двух признаков при Q от 0,5 до 1,0 или от -0,5 до -1,0.

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме – 92(97,9%), реже в легкой и тяжелой – по 1(1,1%). Генерализованную форму (манифестную, ЦМВ-болезнь) ЦМВ-инфекции диагностировали у 81(86,2%) больных, ЦМВ-мононуклеоз – у 4(4,3%), ЦМВ-гепатит – у 9(9,6%).

Больные госпитализировались в стационар на 4–104-й день болезни (в среднем на 18,4±1,7-й день), средний койко-день составил 16,8±0,7 дня.

Врачи амбулаторно-поликлинического звена выставляли диагноз ЦМВ-инфекции на догоспитальном этапе только 19(20,2%) госпитализированным больным. Наиболее часто в направительном диагнозе указывали лихорадку неясного генеза – 42(44,7%), острую респираторную инфекцию – 12(12,8%) и инфекционный мононуклеоз – 11(11,7%), реже пневмонию – 3(3,2%), острый вирусный гепатит – 2(2,1%), а также корь, краснуху, бактериальную кишечную инфекцию, сепсис, тонзиллит – по 1(1,1%).

Маркеры ЦМВ-инфекции и частота их регистрации у обследованных пациентов с приобретенной острой ЦМВ-инфекцией

Маркеры ЦМВ-инфекции	Число обследованных больных (% от общего числа больных)	Число положительных результатов (% от общего числа обследованных)	Оптическая плотность ($M \pm m$)	Критическая оптическая плотность ($M \pm m$)
IgM CMV	89 (94,7)	59 (66,3)	$5,4 \pm 0,4$	$0,41 \pm 0,02$
IgG CMV с низкой авидностью	52 (55,3)	49 (94,2)	$8,8 \pm 1,3$	$0,15 \pm 0,02$
IgM IEA CMV	80 (85,1)	20 (25,0)	$1,5 \pm 0,3$	$0,36 \pm 0,02$
IgG IEA CMV	79 (84,0)	17 (21,52)	$4,0 \pm 0,9$	$0,24 \pm 0,01$
DNA CMV крови	89 (94,7)	59 (66,3)	–	–
DNA CMV мочи	43 (45,7)	17 (39,5)	–	–
DNA CMV слюны	18 (19,1)	12 (66,7)	–	–

Несмотря на молодой средний возраст госпитализированных больных, большинство из них (89–94,7%) имели сопутствующие заболевания: инфекционные (67,0%), патологию системы пищеварения (40,4%), урогенитальной системы (20,2%), ЛОР-органов и дыхательных путей (14,9%), нервной системы (14,9%), эндокринной системы (8,5%), опорно-двигательной системы (9,6%), кожные и венерические болезни (8,5%), болезни сердца и сосудов (3,2%), прочие (3,2%). Отметим, что основная часть инфекционных заболеваний была представлена латентными формами ВЭБ-инфекции, токсоплазмоза, ВПГ-инфекции, реже – хроническими вирусными гепатитами и гельминтозами.

В 58 (61,7%) случаев ЦМВ-инфекция начиналась остро с повышения температуры до фебрильных значений. Затем у 48 (51,1%) больных температура снижалась и сохранялась на субфебрильных показателях. У 29 (30,9%) пациентов субфебрилитет наблюдали на протяжении всей болезни, а у 5 (5,3%) – заболевание начиналось с субфебрилитета, после которого температура повышалась до фебрильных показателей. У 2 (2,1%) госпитализированных больных ЦМВ-инфекция протекала на фоне нормальной температуры тела. Продолжительность фебрильной лихорадки составляла в среднем $15,2 \pm 0,9$ дня, общая продолжительность температурной реакции – $27,6 \pm 2,5$ дня. Большинство больных отмечали общую слабость – 92 (97,9%), несколько реже – головную боль – 36 (38,3%), ломоту в теле – 26 (27,7%), озноб – 21 (22,3%), потливость – 23 (24,5%), снижение аппетита – 10 (10,6%), мышечные и суставные боли – 8 (8,5%), головокружение – 4 (4,3%), нарушение сна и сухость во рту – по 2 (2,1%).

Лимфатические узлы пальпировались у 25 (26,6%) пациентов, наиболее часто шейные – 14 (14,9%) и подчелюстные – 14 (14,9%), реже – подмышечные 3 (3,2%) и паховые 2 (2,1%). В 9 (36,0%) всех случаев лимфаденопатии пальпировались несколько групп лимфатических узлов. По консистенции лимфатические узлы были мягкоэластичными, как правило, безболезненными, не спаянными с окружающими тканями, а их размеры не превышали 1 см.

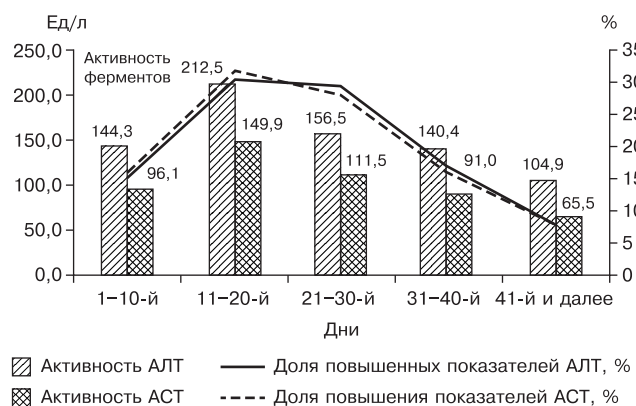
Появление сыпи на фоне повышения температуры

отмечали 10 (10,6%) больных, при этом у 3 (3,2%) сыпь была пятнисто-папулезной, а у остальных – мелкоточечной, мелкопятнистой, мелкопетехиальной. Сыпь сохранялась 2–6 дней и исчезала бесследно.

В общем анализе крови наблюдали умеренный палочкоядерный сдвиг, относительный лимфоцитоз и моноцитоз, появление мононуклеароподобных клеток и умеренное ускорение СОЭ, максимальные показатели которых регистрировали на третьей и четвертой неделе болезни. Помимо ускорения СОЭ у части больных выявляли и другие показатели острой фазы воспаления. В частности, С-реактивный белок обнаруживали в 22 (23,4%) случаях заболевания, ревматоидный фактор – в 9 (9,6%).

Признаки поражения пищеварительной системы выявляли у 79 (84,0%) пациентов. Больные предъявляли жалобы на тошноту – 10 (10,6%), жидкий стул – 7 (7,4%), дискомфорт и боли в животе различной локализации – по 6 (6,4%), боли и тяжесть в правом подреберье – 4 (4,3%), в отдельных случаях рвоту – 3 (3,2%). При физикальном обследовании гепатомегалию обнаруживали в 71 (75,5%) случае, спленомегалию – в 45 (47,9%).

Ультразвуковое исследование брюшной полости было проведено 81 (86,2%) пациенту, по результатам которого спленомегалия была выявлена в 66 (81,5%) случаях, гепатомегалия – в 57 (70,4%), отсутствие каких-либо изменений – в 3 (3,7%). Признаки диффузных изменений в печени были обнаружены у 27 (33,3%) больных, диффузных изменений в поджелудочной железе – у 26 (32,1%); жирового гепатоза – у 20 (24,7%), холецистита – у 5 (6,2%), дискинезии желчевыводящих путей – у 3 (3,7%). При этом в структуре анамнестических фоновых хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у 10 (26,3%) пациентов отмечался хронический панкреатит, у 9 (23,7%) – жировой гепатоз, у 7 (18,4%) – хронический гастрит, у 6 (15,8%) – язвенная болезнь, у 4 (10,5%) – дисбиоз кишечника, у 3 (7,9%) – хронический гастроэнтероэнтерит, у 3 (7,9%) – хронический вирусный гепатит С, у 2 (5,3%) – хронический вирусный гепатит В, у 2 (5,3%) – желчно-каменная болезнь, у 2 (5,3%) – кандидоз полости рта и по 1 (2,6%) – хронический вирусный гепатит G, хронический



Доля повышенных показателей и активность АЛТ и АСТ у больных приобретенной острой ЦМВ-инфекцией в динамике заболевания.

ческий холецистит, гастроэзофагально-рефлюксная болезнь, афтозный стоматит и паст-НВV-инфекция.

Биохимические признаки нарушения пигментного обмена в виде повышения уровня общего билирубина диагностировали у 20 (21,3%) больных, прямого билирубина – у 64 (68,1%). В среднем, отклоненные от нормы показатели общего билирубина составляли $26,6 \pm 1,4$ мкмоль/л, прямого билирубина – $6,7 \pm 0,3$ мкмоль/л. Следует отметить, что повышение общего (33,3% против 19,0%, $Q \leq 0,5$) и прямого (66,7% против 68,4%, $Q \leq 0,5$) билирубина одинаково часто встречалось у больных с фоновыми заболеваниями печени (хроническими вирусными гепатитами, жировым гепатозом) и у пациентов без преморбидной патологии печени. Не наблюдалось достоверных различий и в уровне отклоненных от нормы показателей общего билирубина ($25,1 \pm 1,3$ мкмоль/л против $27,4 \pm 1,8$ мкмоль/л, $p > 0,05$) и связанного билирубина ($8,1 \pm 1,1$ мкмоль/л против $6,5 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p > 0,05$) у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями печени и без таковых.

Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) отмечалось у 82 (88,2%) обследованных больных, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – у 79 (84,9%). В первую декаду заболевания процент превышающих норму показателей АЛТ (в структуре всех отклоненных от нормы значений данного фермента) составлял 15,3%, АСТ – 16,0%, во вторую – соответственно 30,5 и 31,9%, в третью – 29,4 и 28,2% и в более поздние сроки – 7,9 и 8,0% (см. рисунок). Частота регистрируемых отклонений ферментов в разные сроки заболевания соответствовала интенсивности их изменения. Максимальную активность цитолитических ферментов регистрировали во второй декаде заболевания с последующим постепенным их снижением (см. рисунок).

Повышенные показатели АЛТ и АСТ регистрировали чаще у больных с фоновыми заболеваниями печени, чем у пациентов без таковых (100,0% против 87,3%, $Q = 1,0$). Достоверных различий в уровнях повышенных средних показателей АЛТ

($183,2 \pm 26,6$ Ед/л против $156,5 \pm 10,9$ Ед/л, $p > 0,05$) и АСТ ($120,8 \pm 19,3$ Ед/л против $111,5 \pm 9,7$ Ед/л, $p > 0,05$) у больных с фоновыми хроническими заболеваниями печени по сравнению с остальными пациентами не наблюдалось. Помимо аминотрансфераз часто регистрировали повышение активности лактатдегидрогеназы – у 66 (70,2%) больных. Значительно реже наблюдали увеличение показателей γ -глутаминтранспептидазы – у 26 (27,7%) больных, креатинфосфокиназы – у 19 (20,2%) и щелочной фосфатазы – у 15 (16,0%) больных.

Признаки поражения дыхательных путей наблюдали у 54 (57,4%) больных. Наиболее часто отмечались гиперемия ротоглотки – у 36 (38,3%) пациентов и сухой кашель – у 24 (25,5%), реже – першение и боли в горле – у 13 (13,8%), насморк – у 9 (9,6%), кашель с отделением мокроты – у 7 (7,4%), тонзиллит – у 6 (6,4%), при аускультации ослабленное дыхание – у 13 (13,8%), жесткое дыхание – у 7 (7,4%) и сухие хрипы – у 3 (3,2%) больных. Перечисленные симптомы одинаково часто встречались у больных с фоновыми заболеваниями дыхательной системы и без таковых (64,3% против 56,6%, $Q = 0,2$). Отметим, что сопутствующий хронический бронхит встречался у 6 (6,4%) больных, хронический тонзиллит – у 4 (4,3%), хронический фарингит – у 4 (4,3%) больных. Острую пневмонию, диагностированную у 7 (7,4%) пациентов, расценили как внебольничную в связи с имеющейся типичной симптоматикой в момент госпитализации. Бактериальная этиология пневмонии у всех пациентов была подтверждена в микробиологических исследованиях. Кроме того, у 4 (4,3%) больных при поступлении в стационар имелись признаки острой респираторной инфекции, этиологию которой установить не удалось.

Крайне редко у обследованных нами пациентов встречались клинические признаки других органов поражений: тахикардия в период лихорадки – 3,2%, приглушенность тонов сердца – 1,1%, болезненное и учащенное мочеиспускание – по 1,6%, кровоточивость десен – 1,1%, менингеальные знаки – 1,1%, венозное полнокровие сетчатки – 1,1%, желтушность склер – 1,1%.

Электрокардиографию выполнили 88 (93,6%) пациентам. Изменения на электрокардиограммах были найдены у 71 (80,7%), из них: умеренные диффузные изменения миокарда – в 65 (91,5%) случаях, различные нарушения проводимости и ритма – в 9 (12,7%) и в 8 (11,3%), гипоксия миокарда – в 4 (5,6%). Следует заметить, что у большинства больных существенной динамики ЭКГ в течение болезни не наблюдалось.

Сонография почек, проведенная 47 (50,0%) пациентам с острой ЦМВ-инфекцией, обнаружила отклонения от нормы только у 8 (17,0%) больных. В большинстве случаев у обследованных наблюдались признаки фоновых хронических заболеваний – хронического пиелонефрита (5 – 62,5%), кистозные изменения (2 – 25,0%) и увеличение почки (1 – 12,5%).

Таблица 2

Частота назначения различных комбинаций противовирусных препаратов у обследованных больных ЦМВ-инфекцией

Наименование препарата с противовирусным эффектом	Число больных (n = 87)	
	абс.	%
Ганцикловир	7	8,0
Ганцикловир+интерферон	4	4,6
Ганцикловир+индукторы интерферона	26	29,9
Ганцикловир+иммуноглобулин	2	2,3
Ганцикловир+интерферон+индукторы интерферона	10	11,5
Ганцикловир+интерферон+иммуноглобулин	2	2,3
Ганцикловир+иммуноглобулин+индукторы интерферона	4	4,6
Ганцикловир+интерферон+иммуноглобулин+индукторы интерферона	1	1,1
Интерферон	7	8,0
Интерферон+индукторы интерферона	4	4,6
Индукторы интерферона	13	14,9
Интерферон+иммуноглобулин	3	3,4
Интерферон+иммуноглобулин+индукторы интерферона	2	2,3
Иммуноглобулин+индукторы интерферона	2	2,3

В биохимических исследованиях у 6 (6,4%) больных наблюдалось транзиторное увеличение креатинина и у 1 (1,1%) – мочевины. При этом изменение этих показателей отмечено у 2 (33,3%) пациентов с хроническим пиелонефритом в анамнезе и у 4 (66,7%) – без сопутствующих заболеваний мочевыделительной системы.

Комплексное лечение больных включало этиотропную терапию препаратами с противовирусным эффектом, средства патогенетической и симптоматической терапии. В качестве этиотропного лечения большинство – 57 (60,6%) больных получали ганцикловир в дозах от 600 до 960 мг в сутки в зависимости от массы тела средней продолжительностью $8,2 \pm 0,5$ дня, 33 (35,1%) больных – препараты интерферона в течение $10,8 \pm 0,9$ дня. Этиотропную терапию дополняли индукторами интерферона: циклоферон назначали 41 (43,6%) пациенту продолжительностью $5,6 \pm 0,4$ дня, тилорон – 22 (23,4%) больным со средней дозировкой $7,8 \pm 1,1$ таблетки на курс. В 17 (18,1%) случаях больным назначали нормальный человеческий иммуноглобулин в среднем $5,1 \pm 1,1$ инъекции на курс. Не получали препараты, обладающие противовирусным действием, только 7 (7,4%) пациентов. У большинства больных проведенная комплексная терапия оказалась эффективной, приводила к снижению или нормализации температуры тела, купированию признаков интоксикации и органных поражений. Частота назначения различных противовирусных препаратов и их комбинаций представлена в табл. 2.

Следует отметить, что 59 (62,8%) пациентам про-

водили антибактериальную терапию, назначавшуюся преимущественно в начальном диагностическом периоде заболевания соответственно предварительным диагнозам.

Все больные выписаны из стационара с выздоровлением или улучшением состояния.

Заключение

Приобретенная острая манифестная ЦМВ-инфекция у больных, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ Краснодара, протекает преимущественно в генерализованной среднетяжелой форме, характеризуется опорными симптомами – лихорадкой, интоксикацией, гепатоспленомегалией, чаще встречается у мужчин молодого возраста.

Большая частота ошибочных предварительных диагнозов, выставленных при направлении в стационар, свидетельствует о сложностях клинической диагностики острой ЦМВ-инфекции, обусловленной отсутствием у данного заболевания патогномичных симптомов. В связи с этим можно рекомендовать включение в алгоритм обследования больных с неустановленным генезом лихорадки, гепатоспленомегалией и лимфаденопатией определение антител к антигенам цитомегаловируса (IgM IEA CMV, IgG IEA CMV, IgM CMV, IgG CMV, авидность IgG CMV) методом ИФА, а также выявление ДНК CMV в крови и моче методом ПЦР.

Комплексная терапия больных с приобретенной острой манифестной ЦМВ-инфекцией должна включать препараты, обладающие противовирусным действием, что в сочетании со средствами патогенетической и симптоматической терапии приводит к нормализации температуры, купированию органных поражений и улучшению состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Luvira V., Chamnanchanunt S., Bussaratid V., Leungwutivong P., Pitisuttithum P.* Seroprevalence of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais. Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. 2012; 43(6): 1419–25.
2. *Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я.*, ред. Инфекционные болезни: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. *Долгих Т.И., Далматов В.В., Запарий Н.С., Кадыцина Т.В.* Цитомегаловирусная инфекция в Омской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008; 3: 85–7.
4. *Rahbar A., Orrego A., Peredo I., Dzabic M., Wolmer-Solberg N., Strâat K.* et al. Human cytomegalovirus infection levels in glioblastoma multiforme are of prognostic value for survival. J. Clin. Virol. 2013; 57(1): 36–42.
5. *Amedia Silva Camila, Penalva de Oliveira Augusto C., Vilas-Boas Lucy, Fink Maria Cristina D.S.* et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: Retrospective review of 13 cases and review of the literature. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 2010; 52(6): 303–10.
6. *Козлова А.В., Стоткин В.Е., Чжао А.В.* Цитомегаловирусная инфекция и трансплантация печени. Инфекционные болезни. 2010; 3: 46–52.
7. *Zhang X., Fan J., Yang M.F., Chen X.M.* et al. Monitoring of human cytomegalovirus infection in bone marrow and liver transplant recipients by antigenaemia assay and enzyme-linked immunosorbent assay. J. Int. Med. Res. 2009; 37(1): 31–6.
8. *Halfon Ph., Berger P., Khiri H., Martineau A.* et al. Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy

- initiation after hematopoietic cell transplantation. *J. Med. Virol.* 2011; 83(3): 490–5.
9. **Tomasik T., Zawilińska B., Pawlik D., Ferek J., Ferek J., Wójtowicz A., Rybak-Krzyszowska M., Lauterbach R., Pietrzyk J.J.** Congenital cytomegaly in one twin – a case report. *Med. Wiek Rozwoj.* 2012; 16(3): 252–60.
 10. **Асцатурова О.Р., Никонов А.П.** Цитомегаловирусная инфекция и беременность. *Consilium Medicum.* 2008; 6: 34–7.
 11. **Барышников Е.Н., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С., Парфенов А.И.** Цитомегаловирусная инфекция у больных язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 10: 25–8.
 12. **Kojima Tetsu, Watanabe Toshiaki, Hata Keisuke, Shinozaki Masaru et al.** Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41(6): 706–11.
 13. **Яруллина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И., Салахов М.Х.** Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы. Ученые записки Казанского государственного университета. 2010; 1: 136–54.
 14. **Sheen Jiunn-Ming, Kuo Ho-Chang, Yu Hong-Ren, Huang Eng-Yen et al.** Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009; 53(7): 1284–8.
 15. **Abukawa Daiki, Takeyama Junji,** Miura Katsushi Eosinophilic gastroenteritis with cytomegalovirus infection in an immunocompetent child. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(34): 4653–4.
 16. **Hernádi K., Szalmás A., Mogyorósi R., Czompa L., Veress G., Csoma E. et al.** The prevalence of herpes viruses in human apical periodontitis samples. *Fogorv. Szle.* 2012; 105(4): 135–40.
 17. **Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брюсова И.Б., Иванова Ю.Н., Волкова Г.И., Карпина Л.М. и др.** Клинические варианты течения цитомегаловирусного гепатита. Детские инфекции. 2008; 1: 18–22.
 18. **Chee S.P., Jap A.** Cytomegalovirus anterior uveitis: Outcome of treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94(12): 1648–52.
 19. **Зайкова Э.Ф., Долгих Т.И., Носкова Ф.В.** Этиологическая структура и клинико-иммунологическая характеристика лимфаденопатий инфекционного генеза в Омской области. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 1: 18–22.
 20. **Tzavella K., Zantidis A., Economou I., Mandraveli K.** Portal hypertension caused by acute cytomegalovirus infection with liver involvement in an immunocompetent patient. *Scand. J. Infect. Dis.* 2007; 39(2): 177–8.
 21. **Alves Bonon Sandra Helena, Rossi Claudio Lucio, De Souza Carmino Antonio.** Comparison of serology, antigenemia assay for the polymerase chain reaction for monitoring active cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2006; 48(5): 275–8.
 22. **Subramanian Venkataraman.** Distinguishing primary CMV infection from reactivation of latent infection. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53(1): 140.
 6. **Kozlova A.V., Sjutkin V.E., Chzhao A.V.** Cytomegalovirus infections and transplantation of a liver. *Infekcionnye bolezni.* 2010; 3: 46–52. (in Russian)
 7. **Zhang X., Fan J., Yang M.F., Chen X.M. et al.** Monitoring of human cytomegalovirus infection in bone marrow and liver transplant recipients by antigenaemia assay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Int. Med. Res.* 2009; 37(1): 31–6.
 8. **Halfon Ph., Berger P., Khiri H., Martineau A. et al.** Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation. *J. Med. Virol.* 2011; 83(3): 490–5.
 9. **Tomasik T., Zawilińska B., Pawlik D., Ferek J., Ferek J., Wójtowicz A., Rybak-Krzyszowska M., Lauterbach R., Pietrzyk J.J.** Congenital cytomegaly in one twin – a case report. *Med. Wiek Rozwoj.* 2012; 16(3): 252–60.
 10. **Ascaturova O.R., Nikonov A.P.** Cytomegalovirus infections and pregnancy. *Consilium medicum.* 2008; 6: 34–7. (in Russian)
 11. **Baryshnikov E.N., Drozdov V.N., Shuljat'ev I.S., Parfenov A.I.** Cytomegalovirus infections at patients with a ulcer inflammation of thick intestines. *Eksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2010; 10: 25–8. (in Russian)
 12. **Kojima Tetsu, Watanabe Toshiaki, Hata Keisuke, Shinozaki Masaru et al.** Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41(6): 706–11.
 13. **Jarullina D.R., Il'inskaja O.N., Silkin N.I., Salahov M.H.** The infectious nature of an atherosclerosis: the facts and hypotheses. *Uchen. zap. Kazan. gos. un-ta.* 2010; 1: 136–54. (in Russian)
 14. **Sheen Jiunn-Ming, Kuo Ho-Chang, Yu Hong-Ren, Huang Eng-Yen et al.** Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009; 53(7): 1284–8.
 15. **Abukawa Daiki, Takeyama Junji,** Miura Katsushi Eosinophilic gastroenteritis with cytomegalovirus infection in an immunocompetent child. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(34): 4653–4.
 16. **Hernádi K., Szalmás A., Mogyorósi R., Czompa L., Veress G., Csoma E. et al.** The prevalence of herpes viruses in human apical periodontitis samples. *Fogorv. Szle.* 2012; 105(4): 135–40.
 17. **Smirnov A.V., Chuelov S.B., Brjusova I.B., Ivanova Ju.N., Volkova G.I., Karpina L.M. i dr.** Clinical variants of current cytomegalovirus hepatitis. *Detskie infekcii.* 2008; 1: 18–22. (in Russian)
 18. **Chee S.P., Jap A.** Cytomegalovirus anterior uveitis: Outcome of treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94(12): 1648–52.
 19. **Zajkova Je.F., Dolgih T.I., Noskova F.V.** Etiological structure and clinical-immunological the characteristic adenolymphitis infectious genesis in Omsk area. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2008; 1: 18–22. (in Russian)
 20. **Tzavella K., Zantidis A., Economou I., Mandraveli K.** Portal hypertension caused by acute cytomegalovirus infection with liver involvement in an immunocompetent patient. *Scand. J. Infect. Diseases.* 2007; 39(2): 177–8.
 21. **Alves Bonon Sandra Helena, Rossi Claudio Lucio, De Souza Carmino Antonio** Comparison of serology, antigenemia assay for the polymerase chain reaction for monitoring active cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2006; 48(5): 275–8.
 22. **Subramanian Venkataraman.** Distinguishing primary CMV infection from reactivation of latent infection. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53(1): 140.

REFERENCES

1. **Luvira V., Chamnanchanunt S., Bussaratid V., Leangwutiwong P., Pititsuttithum P.** Seroprevalence of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.* 2012; 43(6): 1419–25.
2. **Jushhuk N.D., Vengerov Ju.Ja.,** red. Infectious diseases: a national management. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (in Russian)
3. **Dolgih T.I., Dalmatov V.V., Zaparij N.S., Kadcyna T.V.** Cytomegalovirus infections in Omsk area. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2008; 3: 85–7. (in Russian)
4. **Rahbar A., Orrego A., Peredo I., Dzabic M., Wolmer-Solberg N., Strååt K. et al.** Human cytomegalovirus infection levels in glioblastoma multiforme are of prognostic value for survival. *J. Clin. Virol.* 2013; 57(1): 36–42.
5. **Amedia Silva Camila, Penalva de Oliveira Augusto C., Vilas-Boas Lucy, Fink Maria Cristina D.S. et al.** Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: Retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2010; 52(6): 303–10.

Поступила 02.12.13

Сведения об авторах:

Ковалевская Ольга Ивановна, аспирант каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, e-mail: Olga.kovalevska-ya.67@mail.ru; **Лебедев Василий Васильевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, e-mail: lebedev_vv@mail.ru; **Городин Владимир Николаевич**, доктор мед. наук, гл. врач ГБУЗ «СКИБ» Министерства здравоохранения Краснодарского края, e-mail: vgorodin@mail.ru

Т.П. Сандырева¹, Н.А. Герасимова¹, А.Э. Лопатухин², Д.Е. Киреев², Д.А. Кувед², Г.А. Шипулин²,
А.С. Подымова¹

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ РАССЛЕДОВАНИЯХ СЛУЧАЕВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹ГБУЗ «Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, 46;

²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1 применен при эпидемиологическом расследовании случая групповой заболеваемости ВИЧ-инфекцией для выявления генетического родства и верификации клинико-эпидемиологических выводов. В статье также поднимаются вопросы, решение которых улучшит качество проведения подобных исследований.

Ключевые слова: ВИЧ; филогенетический анализ; передача ВИЧ.

T. P. Sandyreva¹, N. A. Gerasimova¹, A. E. Lopatukhin², D. E. Kireev², D. A. Kuevda², G. A. Shipulin², A. S. Podymova¹

PHYLOGENETIC ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATIONS OF CASES OF HIV INFECTION

¹Sverdlovsk Regional Center for prevention of AIDS and Infectious Diseases and Combating the Spread of AIDS, 24, Turgenev Str., Sverdlovsk region, Ekaterinburg, Russian Federation, 620075

²Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a, Novogireevskaya Str., Moscow, Russian Federation, 111123,

Phylogenetic analysis of nucleotide sequences of HIV-1 variants was applied in epidemiological investigation of the case of the group incidence of HIV infection for identification of the genetic relatedness and verification of clinical and epidemiological findings. The article also raises issues the solution of which will improve the quality of the performance of such investigations.

Key words: HIV; phylogenetic analysis; HIV transmission

С увеличением количества ВИЧ-инфицированных лиц расследование случаев ВИЧ-инфекции становится необходимой и часто используемой мерой. Основным методом, применяющимся при этом, является эпидемиологическое расследование. В рамках проведения эпидемиологического расследования передачи ВИЧ-инфекции, особенно в нозокомиальных очагах и криминальных случаях, возникает потребность в получении объективных данных о связи между предполагаемым источником инфекции и реципиентом. Однако не во всех случаях результаты эпидемиологического расследования позволяют определить истинный источник ВИЧ-инфекции и подтвердить предполагаемые связи. С этой целью могут быть использованы современные методы молекулярной диагностики.

В течение пяти месяцев 2011–2012 гг. были зарегистрированы 3 случая заражения замужних, социально-адаптированных женщин репродуктивного возраста ВИЧ, у которых постоянные половые партнеры имели отрицательный ВИЧ-статус. В ходе эпидемиологического расследования было выяснено, что женщины получали медицинскую помощь в учреждении, занимающемся вспомогательными репродуктивными технологиями, и сделано предположение о нозокомиальном случае инфицирования.

Было проведено серологическое обследование круга контактных лиц, включая сотрудников клиники, и выявлен ВИЧ-инфицированный сотрудник, задействованный в оказании помощи пострадавшим женщинам как донор для процедуры цитоиммунизации. Собранные эпидемиологические данные указывали на сотрудника, как на предполагаемый источник ВИЧ-инфекции.

Согласно существующим рекомендациям «Эпидемиологическое расследование случая ВИЧ-инфекции и проведение противоэпидемических мероприятий» [1], в Российской Федерации при эпидемиологическом расследовании может применяться генотипирование с целью определения субтипа штаммов ВИЧ-1. Выявление в исследуемых образцах штаммов разных субтипов ВИЧ-1 свидетельствует о получении инфекции из разных источников и отсутствии эпидемиологической связи. В России наиболее распространенным является субтип А1 ВИЧ-1, который встречается более чем в 80% случаев [2]. Поэтому результаты субтипирования вируса часто оказываются неинформативны для эпидемиологического расследования.

Филогенетический анализ как способ установления генетического родства между вариантами ВИЧ-1 на основе сравнения вирусных геномов успешно применяется в эпидемиологических расследованиях за рубежом с 1990 г. [3–5]. В нашей стране отсутствуют опубликованные работы по данной

Для корреспонденции: Сандырева Татьяна Павловна, зав. отд-нием лабораторной диагностики «ГБУЗ Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», e-mail: sandyreva@mail.ru

теме. Вместе с тем в связи с широким распространением ВИЧ-инфекции существует острая необходимость стандартизации и внедрения филогенетического анализа в эпидемиологическое расследование. Достоверность результатов филогенетического анализа чрезвычайно важна, так как они могут быть использованы в качестве доказательств передачи при расследовании случаев ВИЧ-инфекции в ходе судебного процесса, например в нозокомальных очагах или при профессиональном инфицировании.

В данной работе представлены результаты филогенетического анализа при расследовании групповых случаев ВИЧ-инфекции, выполненного на основе зарубежных рекомендаций “The use of phylogenetic analysis as evidence in criminal investigation of HIV transmission” [6], для верификации выводов, полученных при классическом эпидемиологическом подходе.

Материалы и методы

Исследования проводились в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ СО “Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями” и затем были верифицированы в ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Были собраны образцы плазмы крови от четырех инфицированных женщин, одна из которых была предполагаемым источником для остальных. Для установления генетического родства между вариантами ВИЧ исследуемой группы и циркулирующими вариантами в популяции ВИЧ-инфицированных лиц на территории Свердловской области в качестве локального контроля в исследование были включены 50 образцов плазмы крови пациентов, проживающих в данном регионе, в возрасте 22–35 лет, большинство (72%) – женщины, заразившиеся в течение последних двух лет.

Для получения нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1 по регионам гена протеазы (*pro*) и обратной транскриптазы (*rev*) использовался набор реагентов ViroSeq (Abbott, США), региона гена белков оболочки (*env*) – набор реагентов “АмплиСенс HIV-Resist-Seq” (ФБУН ЦНИИ эпиде-

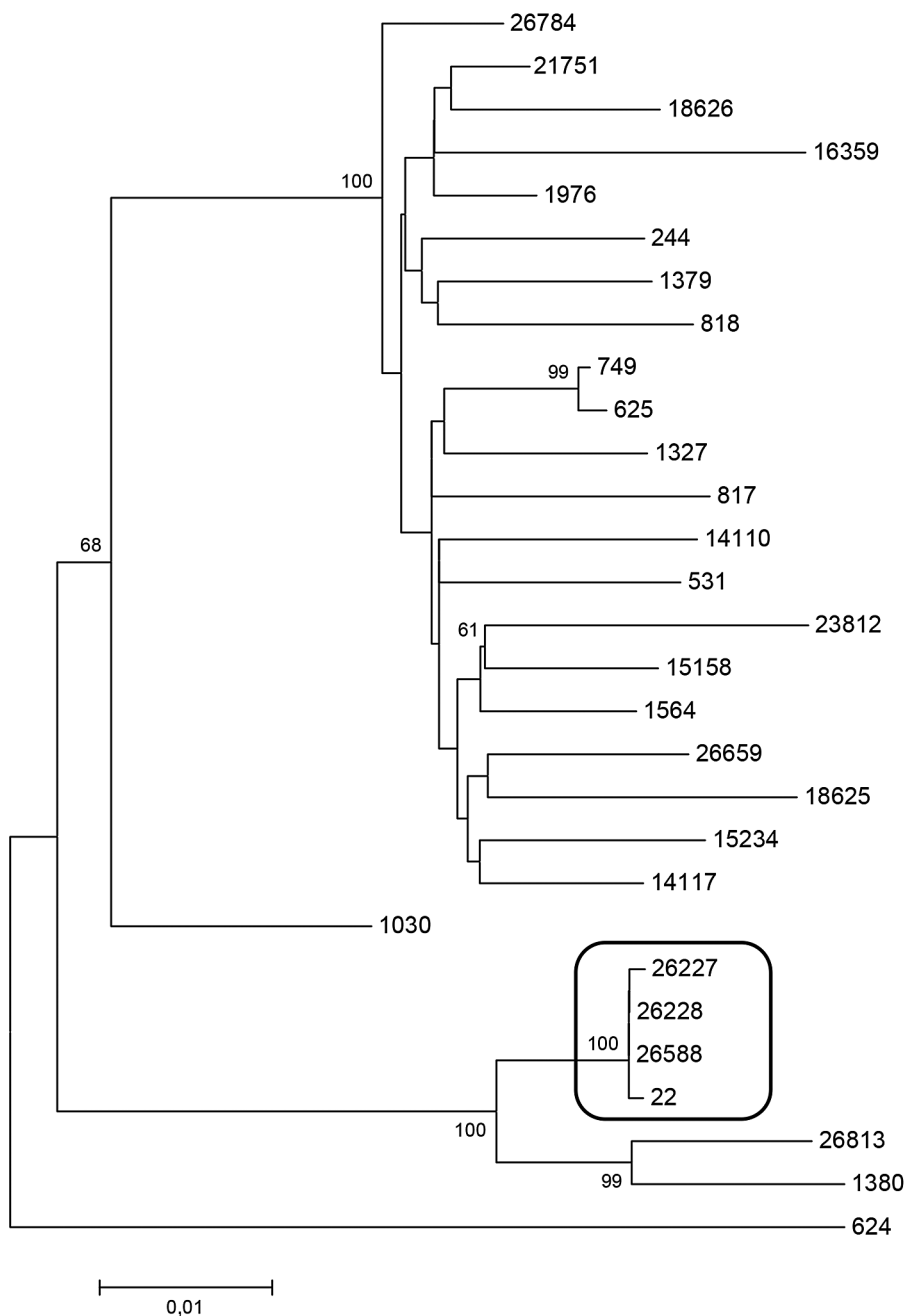


Рис. 1. Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (22, 26227, 26228, 26588) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей региона *pol*.

миологии, Россия), согласно инструкции производителя. Исследование проводили методом прямого автоматического секвенирования по обеим цепям с использованием генетического анализатора ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Обработка данных секвенирования и получение консенсусной нуклеотидной последовательности для региона *pol* проводились с помощью программного обеспечения Viroseq HIV-1 Genotyping System Software v.2.8 (Celera, США), для региона *env* – с помощью программного обеспечения ДЕОНА (ООО “МедАйтиГрупп”, Россия). В результате получали



Рис. 2. Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (22, 26227, 26228, 26588) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей региона env.

специфические фрагменты ДНК: регион генов *pro* и *rev* – 1302 пары нуклеотидов (п.н.) и регион *env* – 424 п.н.

Дальнейшую работу с нуклеотидными последовательностями (множественное выравнивание, расчет генетических дистанций и построение филогенетических деревьев) проводили с помощью программного обеспечения BioEdit version 7.0.9.0 (<http://www.mbio.ncsu.edu/bioedit/bioedit.html>) и MEGA version 5 (<http://www.megasoftware.net>) с использованием статистического метода Maximum Likelihood analysis (bootstrap level 1000). Субтипирование штаммов ВИЧ-1 проводили с помощью программного обеспечения COMET HIV-1/2 and HCV (<http://comet.retrovirology.lu>) и REGA HIV-1 Sybtyping Tool v.2.0 (<http://dbpartners.stanford.edu>).

Нуклеотидные последовательности исследуемой группы депонированы в GeneBank с присвоенными уникальными номерами для образцов 22, 26227, 26228, 26558 соответственно по гену *pol* KF147834 – KF147837, по гену *env* KF147838 – KF147841.

Результаты и обсуждение

Увеличение числа ВИЧ-инфицированных пациентов среди лиц, получающих медицинскую помощь, а также рост числа случаев ВИЧ-инфекции среди доноров крови и медицинского персонала повышает риски нозокомиального механизма передачи инфекции.

В ходе проведения эпидемиологического расследования был выявлен ограниченный круг лиц, которые могли составлять цепь передачи с одним источником и несколькими реципиентами. Для подтверждения данных, полученных в ходе эпидемиологического расследования, было проведено молекулярно-биологическое исследование, включающее субтипирование и филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1 пациенток и предполагаемого источника.

Результаты субтипирования нуклеотидных последовательностей показали, что все образцы исследуемой группы относятся к уникальной рекомбинантной форме URF A1/CRF03. Большинство образцов группы сравнения по региону *env* и *pol* относятся к субтипу A1 ВИЧ-1. Только один образец группы сравнения (№ 624) принадлежал к циркулирующей рекомбинантной форме CRF02_AG по обоим регионам (рис. 1), и для одного образца (№ 26813) получен дискордантный результат субтипирования: CRF03_AB для региона *pol*, и B для региона *env* (рис. 2).

Согласно рекомендациям зарубежных исследователей, основными критериями подбора группы сравнения являются: путь инфицирования, географический регион проживания, сроки инфицирования, социальный контекст, оптимальная численность 20–50 образцов. При сложности подбора локальной контрольной группы возможно использование нуклеотидных последовательностей, депонированных в международных базах данных, руководствуясь

указанными критериями подбора. Для проведения анализа рекомендуется исследовать не менее двух регионов размером в пределах 500 нуклеотидов и более. Необходимо отметить, что выбор фрагментов генома ВИЧ для анализа чрезвычайно важен для обеспечения надежности получаемых результатов.

В филогенетический анализ были включены нуклеотидные последовательности вариантов ВИЧ-1 по регионам pol и env, полученные от трех реципиентов, и предполагаемого источника, образовавшие исследуемую группу и 50 нуклеотидных последовательностей группы сравнения. По регионам pol и env проведено выравнивание нуклеотидных последовательностей, приведение их к единому размеру по самой короткой, затем были построены филогенетические деревья. В дальнейшем группу сравнения сократили до 25 образцов наиболее топологически близких к исследуемой группе, оптимизировали дендрограмму без искажения результатов филогенетического анализа (см. рис. 1, 2).

Анализ структуры филогенетических деревьев, построенных по обоим регионам, показал, что образцы, входящие в исследуемую группу, образуют общий кластер, обособленный от образцов группы сравнения. При этом генетическая дистанция среди образцов исследуемой группы составила: по региону pol – 1,048–1,503%, по региону env – 0%, что значительно меньше, чем между ближайшими образцами исследуемой группы и группы сравнения: 2,149 и 7,873% по регионам pol и env соответственно. Результаты филогенетического анализа указывают на наличие эпидемиологической связи внутри исследуемой группы, что подтверждает случай нозокомиальной передачи ВИЧ-инфекции.

Заключение

Таким образом, с помощью филогенетического анализа было показано, что степень генетического родства образцов исследуемой группы выше, чем в группе сравнения, что в сочетании с данными эпидемиологического расследования подтверждает участие предполагаемого источника в инфицировании трех женщин.

Однако в тех случаях, когда результаты филогенетического анализа противоречат результатам эпидемиологического расследования или когда проведение филогенетического анализа согласно всем критериям невозможно, результаты филогенетического анализа должны использоваться с осторожностью.

Особую значимость в филогенетическом анализе имеют следующие аспекты: стандартизация этапов исследования и профессионализм лаборатории, соблюдение критериев подбора группы сравнения, выбора анализируемых регионов, размера исследуемых областей и методологии построения филогенетических деревьев, так как результаты могут быть определяющими доказательствами в эпидемиологическом расследовании и использованы в судебном процессе.

В настоящее время существует необходимость в нормативных документах, регламентирующих методологию применения филогенетического анализа в ходе расследования нозокомиальных и криминальных случаев ВИЧ-инфекции.

Авторы статьи благодарны за консультативную и практическую помощь в проведении эпидемиологического расследования и подготовке статьи В.В. Покровскому, Н.Н. Ладной, С.Ю. Ковалеву, С.С. Смирновой, Н.Ю. Пономаренко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации “Эпидемиологическое расследование случая ВИЧ-инфекции и проведение противоэпидемических мероприятий”. Утверждены Минздравсоцразвития от 20 сентября 2007 года № 6963-ПХ. М.; 2007; 11–3.
2. *Богословская Е.В., Волошина П.В., Браславская С.И., Мызникова А.И., Шипулин Г.А.* Изучение распространенности различных субтипов ВИЧ на территории РФ. В кн.: Молекулярная диагностика – 2010: VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. М.; 2010; т. 1: 16–9.
3. *Han Z., Leung T.W., Zhao J.* et al. A HIV-1 heterosexual transmission chain in Guangzhou, China: a molecular epidemiological study. *Virol. J.* 2009; 6: 148.
4. *Machuca R., Jorgensen L.B., Theilade P., Nielsen C.* Molecular investigation of transmission of human immunodeficiency virus type 1 in a criminal case. *Clin. Diagn. Lab. Immun.* 2001; 8 (5): 884–90.
5. *Ou C.Y., Ciesielski C.A., Myers G.* et al. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. *Science.* 1992; 256: 1165–71.
6. *Bernard E.J., Azad Y., Vandamme A.-M.* et al. The use of phylogenetic analysis as evidence in criminal investigation of HIV transmission. *HIV Med.* 2007; 8 (6): 382–7.

REFERENCES

1. Guidelines «Epidemiological investigations into the case of HIV infection and conducting control activities» approved by Russian Ministry of Health, September 20, 2007 N 6963-PX. Moscow, 2007; 11–3. (in Russian)
2. *Bogoslovskaja E.V., Voloshina P.V., Braslavskaja S.I., Myznikova A.I., Shipulin G.A.* The study of prevalence of different subtypes of HIV in the Russian Federation. In: *Molecular diagnostics 2010: The 7th Russia-wide scientific conference with international participation.* Moscow, 2010; т. 1: 16–9. (in Russian)
3. *Han Z., Leung T.W., Zhao J.* et al. A HIV-1 heterosexual transmission chain in Guangzhou, China: a molecular epidemiological study. *Virol. J.* 2009; 6: 148.
4. *Machuca R., Jorgensen L.B., Theilade P., Nielsen C.* Molecular investigation of transmission of human immunodeficiency virus type 1 in a criminal case. *Clin. Diagn. Lab. Immun.* 2001; 8 (5): 884–90.
5. *Ou C.Y., Ciesielski C.A., Myers G.* et al. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. *Science.* 1992; 256: 1165–71.
6. *Bernard E.J., Azad Y., Vandamme A.-M.* et al. The use of phylogenetic analysis as evidence in criminal investigation of HIV transmission. *HIV Med.* 2007; 8 (6): 382–7.

Поступила 15.07.13

Сведения об авторах:

Герасимова Наталья Авенировна, канд. биол. наук, врач клинико-диагностической лаб. ГБУЗ Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, e-mail: ngerasimova2010@gmail.com; *Лопатухин Алексей Эдуардович*, мл. науч. сотр., «ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», e-

mail: lopatukhin@pcr.ru; **Киреев Дмитрий Евгеньевич**, канд. биол. наук, науч. сотр., «ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», e-mail: Dmitry.kireev@pcr.ru; **Куведда Дмитрий Александрович**, науч. сотр., «ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», e-mail: Dmitry.kuevda@pcr.ru; **Шипулин Герман Александрович**,

канд. мед. наук, зав. отделом молекулярной диагностики и эпидемиологии, «ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», e-mail: german@pcr.ru; **Подымова Анжелика Сергеевна**, канд. мед. наук, гл. врач «ГБУЗ Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», e-mail: org@livehiv.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.98:579.842.23]-036.22(571.12)

В.В. Мefодьев¹, К.Г. Перминова², О.А. Дубинина²

МОНИТОРИНГ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИЕРСИНИОЗАМИ И ОБСЕМЕНЕННОСТИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ЭТИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сообщение 1. Закономерности эпидемического процесса иерсиниозов в Тюменской области

¹ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, 625017, Тюмень, ул. Одесская, 54;

²Управление Роспотребнадзора по Тюменской области, 625026, Тюмень, ул. Геологоразведчиков, 1

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом в Тюменской области за 19-летний период. Установлена стабилизация заболеваемости этими инфекциями в многолетней динамике, что обусловлено постоянно действующими факторами. Установлены территории риска (г. Тюмень, 1 сельский район лесостепи и 3 сельских района южной тайги), группы риска дети 3–6 и 7–14 лет для псевдотуберкулеза и дети 3–6 лет для кишечного иерсиниоза; время риска – январь–июнь для псевдотуберкулеза и январь, март, май, июнь, август, октябрь для кишечного иерсиниоза. Интенсивность обсемененности овощей и фруктов иерсиниями по месяцам коррелирует с показателями заболеваемости этими инфекциями (средняя, умеренная связь; $r=0,57\pm 0,19$). Для управления эпидемическим процессом иерсиниозов целесообразно совершенствование системы эпидемиологического надзора и разработка программ взаимосвязи и взаимодействия между заинтересованными органами и учреждениями Роспотребнадзора, Госагропрома и образовательной сферы.

Ключевые слова: эпидемический процесс; псевдотуберкулез; динамика; факторы риска.

V. V. Mefodev¹, K. G. Perminova², O. A. Dubinina²

MONITORING FOR INCIDENCE OF YERSINIOSIS AND ENVIRONMENTAL CONTAMINATION BY THESE PATHOGENS IN THE TYUMEN REGION

Report 1. Regularities of the epidemic process of Yersinioses iersiniozov in the Tyumen region

¹*Tyumen State Medical Academy, 54, Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation, 625023*

²*Department of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance of the Tyumen region, Tyumen, Russian Federation, 625017*

There was performed a retrospective epidemiological analysis of the incidence of Yersiniosis (Infections due to Yersiniosis enterocolitica and Yersiniosis pseudotuberculosis) in the Tyumen region for the 19-year period.

There was established the stabilization of the incidence of these infections in the long-term dynamics, that is caused by constant acting factors. There are determined risk territories (Tyumen, one rural forest-steppe district and three rural districts of southern boreal forest), risk groups: children aged 3-6 and 7-14 years for Yersiniosis enterocolitica and Yersiniosis pseudotuberculosis and children 3-6 of years - for Yersiniosis enterocolitica, risk time: January – June for pseudotuberculosis and for January, March, May, June, August, October - for Yersiniosis enterocolitica. The intensity of contamination of vegetables and fruits by Yersinia-bacterias on months correlates with incidence of these infections (average, moderate relationship; $r = 0,57 \pm 0,19$). To control the epidemic process of Yersinioses there is reasonable the improvement of the system of epidemiological surveillance and elaboration of the program of interrelationship and interaction between involved bodies and institutions of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, State Agricultural Committee and the educational sphere.

Key words: *the epidemic process; pseudotuberculosis; dynamics; risk factors.*

Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз – зооантропозные инфекции, обусловленные *Yersinia pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, встречаются

Для корреспонденции: **Мefодьев Владимир Васильевич**, доктор мед. наук, проф., проф. каф. медико-профилактического отдела ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России, 625017, Тюмень, Одесская, 54, e-mail: vmefodyev@mail.ru

на территории всей России, но характеризуются различиями в интенсивности проявления заболеваемости в отдельных ее регионах [1]. Несмотря на значительные результаты в области изучения этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики этих инфекций, состояние вопросов эпидемиологического надзора и контроля требует дальнейшей разработки, учитывая региональные особенности этой патоло-

гии. Ежегодно регистрируются в РФ около 6,5 тыс. заболеваний псевдотуберкулезом (среднепогодный показатель 4,5 на 100 тыс. населения). Основная масса больных регистрируется в Сибири, причем на Западную Сибирь приходится 89,7% от общего числа зарегистрированных в Сибирском регионе случаев псевдотуберкулеза. В Западной Сибири регистрируется наиболее высокий уровень (24,5 на 100 тыс. населения), и в этом регионе заболеваемость псевдотуберкулезом в 3–9 раз выше, чем в среднем по России [2]. За последние 5 лет выявлено 15 крупных очагов заболеваний иерсиниозами с числом заболевших от 50 до 100 человек в каждом, преимущественно в детских коллективах. Болеют преимущественно дети 3–14 лет, что свидетельствует о ведущей роли общественного питания в заражении иерсиниозами. От 60 до 91% заболевших связывают свое заболевание с употреблением овощей [3]. Среди пищевого пути передачи на долю нарушений в технологии общественного питания как фактора риска иерсиниозов приходится наибольшая величина показателя относительного риска, равного 4,9. Остается актуальной эта проблема и для Тюменской области, что обусловлено относительно высоким уровнем заболеваемости (среднепогодный показатель за 1993–2011 гг. составил 28,5 на 100 тыс. населения). Однако до настоящего времени истинный уровень заболеваемости иерсиниозами, их структура, динамика не изучены, что связано с дефектами в регистрации и клинико-лабораторной диагностике этих нозозформ.

Целью исследования являлось изучение закономерностей эпидемического процесса иерсиниозов (тенденции развития во времени, пространстве, условия формирования территорий и групп повышенного риска) и обсемененности объектов окружающей среды их возбудителями в Тюменской области для разработки рекомендаций по снижению заболеваемости населения.

Материалы и методы

Изучение эпидемического процесса иерсиниозов в Тюменской области проведено по данным официальной учетной и отчетной документации Управления Роспотребнадзора по Тюменской области за 1993–2011 гг. (статистические формы № 2, 6-05, 23), данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики о численности различных возрастных групп населения области за указанный период. С использованием описательно-оценочных и аналитических приемов эпидемиологии [4] анализировали эпидемиологические проявления псевдотуберкулеза. Исследовались следующие параметры: структура заболеваемости, уровень, многолетняя и внутригодовая динамика заболеваемости, тенденции развития эпидемического процесса с расчетом темпов прироста, интенсивность эпидемического процесса на различных территориях и в разных возрастах с выделением групп повышенного риска. Многолетнюю тенденцию за-

болеваемости рассчитывали с помощью метода наименьших квадратов [5]. Обсемененность объектов окружающей среды иерсиниозами оценивали путем анализа официальной статистической отчетности. Оценку степени влияния зараженности пищевых продуктов иерсиниозами и заболеваемости этими инфекциями проводили с использованием коэффициента корреляции. Обработка цифровых данных проводилась с применением дескриптивной статистики в виде степенных средних ($M \pm m$). Обработка данных проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Office Word 2010, Microsoft Office Excel 2010 и программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

За изучаемый период в Тюменской области зарегистрировано 5385 случаев заболеваний псевдотуберкулезом (в среднем 283,4 случая в год; минимальное число случаев – 18 в 2011 г., максимальное – 467 в 1994 г.). Средний многолетний показатель заболеваемости псевдотуберкулезом составил $20,96 \pm 1,25\text{‰}$, с тенденцией к незначительному снижению ($T_{пр} = -0,7\%$; $p < 0,01$). Число зарегистрированных заболеваний кишечными иерсиниозами за анализируемый период составило 884 (в среднем 46,5 случая в год; минимальное число – 1 в 1993 г., максимальное – 145 в 1995 г.). Средний многолетний показатель заболеваемости кишечными иерсиниозами составил $3,56 \pm 0,5\text{‰}$, с тенденцией к росту ($T_{пр} = +1,0\%$; $p < 0,01$). В динамике заболеваемости псевдотуберкулезом и кишечными иерсиниозами за последнее десятилетие отмечены по два подъема (соответственно в 2002 и 2007 гг. и 2004 и 2006 гг.; рис. 1).

В структуре иерсиниозов псевдотуберкулез доминировал за все годы наблюдения: от 88,2% (2011) до 99,9% (1994). Средний многолетний показатель заболеваемости псевдотуберкулезом городского населения составил $16,9 \pm 1,4\text{‰}$; сельского населения – $11,9 \pm 1,4\text{‰}$, превышение показателя заболеваемости жителей города составило 1,4 раза ($p > 0,05$). Спорадическая заболеваемость иерсиниозами регистрируется ежегодно повсеместно, а вспышки – на отдельных территориях повышенного риска. Неблагополучными по псевдотуберкулезу являются Тюмень (среднепогодный показатель $22,0 \pm 1\text{‰}$),



Рис. 1. Динамика заболеваемости псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом в Тюменской области за 1993–2011 гг. (в показателях на 100 тыс. населения).

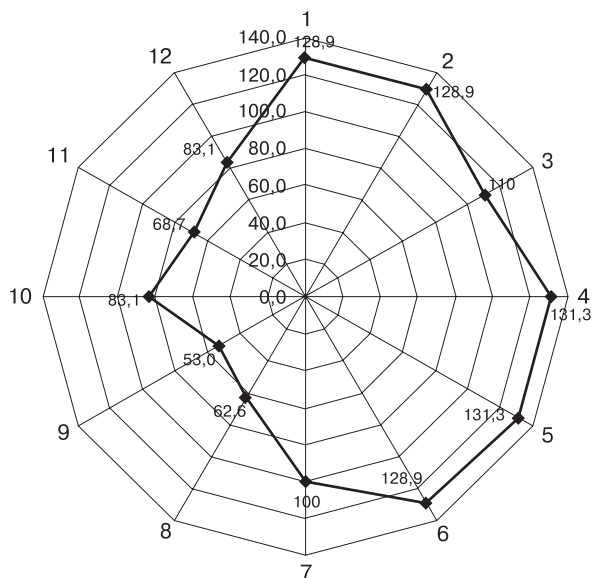


Рис. 2. Внутригодное распределение заболеваемости псевдотуберкулезом (в % от среднегодового уровня) в Тюменской области за 1993–2011 гг.

Армизонский ($88,2 \pm 27,7\text{‰}$), Вагайский ($19,0 \pm 8,9\text{‰}$), Нижне-Тавдинский ($34,1 \pm 12,1\text{‰}$), Уватский ($76,1 \pm 20,5\text{‰}$) районы, где проживает 48,6% населения области.

Анализ данных по заболеваемости иерсиниозами показывает, что Тюменскую область можно отнести к территориям со стабильно высоким уровнем заболеваемости, что обусловлено, по-видимому, постоянным действием ведущих факторов передачи возбудителей этих инфекций.

Возрастная структура заболеваемости иерсиниозами характеризуется большей пораженностью псевдотуберкулезом детей до 14 лет (78,8% от числа заболевших), а показатель заболеваемости детей на 100 тыс. населения в 14,5 раза у детей был выше, чем у взрослых (соответственно 104,2 и 7,2). Заболеваемость детей дошкольного возраста (3–6 лет) и школьников (7–14 лет) регистрировалась чаще, чем детей до 3 лет (в 3,6 и 1,5 раза соответственно). Заболевания детей кишечным иерсиниозом в структуре заболевших составляли 59,4%, а показатель заболеваемости был в 5,3 раза выше, чем у взрослых. Наибольший показатель заболеваемости этой нозоформой был у детей 3–6 лет (25,5 на 100 тыс. детей данной группы): в 1,5 раза выше, чем у детей 0–2 лет и в 2 раза выше по сравнению с детьми 7–14 лет. Организованные дети среди больных псевдотуберкулезом составили 75,8%, а кишечным иерсиниозом – 70,6%.

Внутригодная динамика заболеваемости псевдотуберкулезом в Тюменской области характеризуется двумя пиками – в январе–феврале (128,9% по отношению к среднегодовому уровню 100%) и апреле–мае (131,3%) (рис. 2).

Начало сезонного подъема заболеваемости псевдотуберкулезом приходится на январь и заканчивается в июне; подъем заболеваемости кишечным иер-

синиозом имеет место в январе, марте, мае, июне, августе, октябре; пик заболеваемости приходится на май (173,5% по отношению к среднегодовому уровню 100%). В эпидемический процесс псевдотуберкулеза в период сезонного подъема включаются 63,53% заболевших, кишечного иерсиниоза – 57,4% заболевших. Наиболее вероятно, что овощи зимнего хранения и ранние овощи весной и в начале лета являются основными факторами передачи возбудителя псевдотуберкулеза, что согласуется с данными литературы [6]. Последние выступают в качестве существенного дополнительного фактора передачи возбудителя и способствуют повышению удельного веса заболеваний псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом в конце зимне-весеннего периода.

Далее нами проанализирована лабораторная диагностика иерсиниозов, включающая бактериологические и серологические методы [7]. В 1993–1999 гг. бактериологического подтверждения этих инфекций не было, а с 2000 г. с внедрением в практику дифференциально-диагностической среды (г. Оболенск Московской области) высеваемость составила для псевдотуберкулеза 2,4%, для кишечного иерсиниоза – 4,7%. Серологически в первом периоде было подтверждено 28,3% заболеваний псевдотуберкулезом и 27,8% заболеваний кишечным иерсиниозом, во втором периоде – соответственно 62,9 и 94,2%.

С целью выявления степени обсемененности иерсиниозами, определения источников возбудителей в Тюменской области и факторов их передачи проанализированы результаты лабораторных исследований объектов окружающей среды. За 1998–2001 гг. были исследованы 9186 смывов, выделена 1 культура *Y. pseudotuberculosis* (0,01%) и 14 культур *Y. enterocolitica* (0,15%); из 1730 проб овощей выделено 3 культуры *Y. pseudotuberculosis* (0,17%) и 9 культур *Y. enterocolitica* (0,52%); из 246 проб фруктов выделены 6 культур *Y. pseudotuberculosis* (2,44%). Исследованы 579 грызунов, выделено 2 культуры *Y. pseudotuberculosis* (0,34%) и 56 культур *Y. enterocolitica* (9,67%). В 2006–2011 гг. было исследовано 11 659 смывов с инвентаря и оборудования, выделены 2 культуры *Y. pseudotuberculosis* (0,017%) и 26 культур *Y. enterocolitica* (0,22%). Из 3697 проб плодоовощной продукции выделено 3 культуры *Y. pseudotuberculosis* (0,081%) и 45 культур *Y. enterocolitica* (1,22%). При исследовании 962 грызунов выделено 4 культуры *Y. pseudotuberculosis* (0,42%) и 40 культур *Y. enterocolitica* (4,16%). Расчетом парного коэффициента корреляции между внутригодовой заболеваемостью иерсиниозами за многолетний период и помесичным удельным весом положительных проб смывов с инвентаря и оборудования и плодоовощной продукции установлена средняя (умеренная) связь ($r = 0,57 \pm 0,19$). По результатам корреляционного анализа есть основание заключить, что заболеваемость иерсиниозами в Тюменской области в значительной степени зависит от обсемененности объектов окружающей среды (факторов риска) возбудителями этих инфекций. Поэтому профилактические мероприятия

должны быть направлены на обеспечение населения плодоовощной продукцией удовлетворительного качества. Судя по результатам обследования грызунов, природные очаги иерсиниозов поддерживают антропогенные, действующие на территории населенных пунктов Тюменской области. Эпизоотический процесс иерсиниозов протекает в популяциях диких (красная сибирская и рыжая полевки, полевка эконома, водяная крыса, бурузубки) и синантропных (домовая мышь) грызунов, инфицирующих через свои выделения овощи, фрукты и другие продукты в овощехранилищах и складских помещениях. Овощи стали существенным “резервуаром” возбудителей псевдотуберкулеза. При кишечных иерсиниозах источником инфекции, помимо грызунов, являются сельскохозяйственные животные, а фактором передачи их возбудителей выступают недостаточно термически обработанные мясные и молочные продукты. В Тюменской области зарегистрированы групповые заболевания псевдотуберкулезом, связанные с молочной продукцией. Антитела к иерсиниям у сельскохозяйственных животных выявлены в 14,1% случаев, у животноводов – в 4,3%.

Заключение

Установлена значительная разница в уровнях заболеваемости иерсиниозами между отдельными административными районами Тюменской области. Выделены территории риска заболеваемости псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом – Тюмень и 1 район, расположенный в лесостепной зоне, и 3 района в северо-западной части региона (подзона южной тайги). Группами риска по заболеваемости псевдотуберкулезом являются дети 3–6 и 7–14 лет, кишечным иерсиниозом – дети 3–6 лет. Время риска заболеваемости псевдотуберкулезом на территории Тюменской области – январь–июнь; для кишечного иерсиниоза – январь, март, май, июнь, август, октябрь. Установлена положительная корреляционная связь между внутригодовой динамикой заболеваемости иерсиниозами и удельным весом помесечной частоты выделения их возбудителей. В многолетней динамике заболеваемости выявлена незначительная тенденция к снижению показателей заболеваемости псевдотуберкулезом ($T_{пр} = -0,7\%$) и росту уровня кишечного иерсиниоза ($T_{пр} = +1,0\%$). Это свидетельствует о стабилизации эпидемического процесса иерсиниозов в регионе и постоянном действии ведущего фактора передачи возбудителей – овощей и фруктов. Полученные результаты позволяют рекомендовать усовершенствование системы эпидемиологического надзора иерсиниозов, более четкие и согласованные взаимосвязь и взаимодействие заинтересованных органов и учреждений Роспотребнадзора, Госагропрома и образовательной сферы, направленных на проведение мониторинга заболеваемости природно-очаговыми сапрозоонозами и внедрение действенных мер их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н.* Псевдотуберкулез. М.: Медицина; 1990.
2. *Шурыгина И.А., Чеснокова М.В., Климов В.Т.* Псевдотуберкулез. Новосибирск: Наука; 2003.
3. *Ценева Г.Я., Чеснокова М.В., Климов В.Т.* Эпидемиологическая характеристика псевдотуберкулеза в России. В кн.: Инфекции, обусловленные иерсиниями: III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием 12–14 октября 2011 г. СПб.: НИИЭМ им. Пастера; 2011: 11–2.
4. *Черкасский Б.Л.* Риск в эпидемиологии. М.: Практическая медицина; 2007.
5. *Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А.* Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011.
6. *Черемных В.В., Медведев Б.Ф., Мefодьев В.В.* Эпидемиологическая ситуация по псевдотуберкулезу и кишечным иерсиниозам на юге Тюменской области. В кн.: Материалы Областной научно-практической конференции, посвященной 80-летию образования государственной санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации. Тюмень: ООО ИПЦ “Экспресс”; 2004: 150–4.
7. Инструкция “Эпидемиология, лабораторная диагностика иерсиниозов, организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий”: № 15-6/42. Утверждена Заместителем начальника Главного эпидемиологического управления Минздрава СССР Г.Г. Онищенко 30.10.1990. М.; 1990.

REFERENCES

1. *Somov G.P., Pokrovsky V.I., Besednova N.N.* Pseudotuberculosis. Moscow: Medicine; 1990.
2. *Shurygina I.A., Chesnokov M.V., Klimov V.T.* Pseudotuberculosis. Novosibirsk: Nauka; 2003.
3. *Tseney G.Y., Chesnokov M.V., Klimov V.T.* Epidemiologicheskaya characteristics of pseudotuberculosis in Russia. In: Infections caused by Yersinia: III All-Russian scientific-practical conference with international participation on 12–14 October 2011. St. Petersburg: NIEM them Pasteur; 2011: 11–2.
4. *Cherkasky B.L.* The risk in epidemiology. M.: Practical Medicine, 2007.
5. *Savilov E.D., Astafev V.A., Zhdanov S.N., Zarudnev E.A.* Epidemiologicheskyy analysis: statistical treatment of the material. Novosibirsk: Science Center; 2011.
6. *Cheremnyh V.V., Medvedev B.F., Mefodyev V.V.* The epidemiological situation of intestinal yersiniosis and pseudotuberculosis in the south of the Tyumen region. In: Proceedings of the regional scientific-practical conference dedicated to the 80th anniversary of the founding of the state sanitary and epidemiological service of the Russian Federation. Tyumen: Ltd. CPI “Express”; 2004: 150–4.
7. Instruktziya “The epidemiology, laboratory diagnosis of yersiniosis, organization and implementation of prevention and control activities”: № 15-6/42. Approved. Deputy. early. Chap. epidemiologist. Office of the Ministry of Health G.G. Onischenko 30.10.1990. Moscow, 1990.

Поступила 15.07.13

Сведения об авторах:

Перминова Ксения Георгиевна, заочный аспирант каф. медико-профилактического дела ФПК и ППС ГБОУ ВПО “Тюменская государственная медицинская академия” Минздрава России, 625000, Тюмень, Холодильная 57; *Дубинина Ольга Алексеевна*, зав. эпидемиологическим отделом Управления Роспотребнадзора по Тюменской области, 625026, Тюмень, ул. Геологоразведчиков 1.

К.Г. Перминова¹, В.В. Мифодьев², О.А. Дубинина¹, Г.В. Шарухо¹, М.Д. Орлов³, Г.Н. Иванова³, В.Т. Климов⁴,
М.В. Афанасьев⁴, М.В. Чеснокова⁴

МОНИТОРИНГ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИЕРСИНИОЗАМИ И ОБСЕМЕНЕННОСТИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ЭТИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сообщение 2. Эпидемиологическая характеристика вспышек псевдотуберкулеза в Тюменской области

¹Управление Роспотребнадзора по Тюменской области, 625026, Тюмень, ул. Геологоразведчиков, 1;
²ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, 625017, Тюмень, ул. Одесская, 54;
³ГЛПУ «Тюменская областная клиническая инфекционная больница», 625002, Тюмень, ул. Комсомольская, 54а;
⁴ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, 664047, Иркутск, ул. Трелиссера, 78

Опыт расследования вспышек псевдотуберкулеза в Тюменской области показывает необходимость совершенствования эпидемиологического надзора и контроля иерсиниозов, в рамках информационной подсистемы которого целесообразно учитывать серотиповой пейзаж и генетическую характеристику их возбудителей, путем внедрения в практику доступных методов диагностики и идентификации штаммов иерсиний, выделенных из биоматериала и объектов окружающей среды с обязательным их направлением в референс-центры для углубленного изучения молекулярно-генетическими методами. Последнее целесообразно для более качественного расследования очагов иерсиниозов и установления эпидемиологических связей, что повысит эффективность профилактических мероприятий.

Ключевые слова: псевдотуберкулез; *Yersinia pseudotuberculosis*; эпидемиология; клиника; спорадическая заболеваемость; вспышки; факторы патогенности; VNTR-типирование.

K.G. Perminova¹, V.V. Mefodev², O.A. Dubinina¹, G.V. Sharukho¹, M.D. Orlov³, G.N. Ivanova³, V.T. Klimov⁴, M.V. Afanasev⁴, M.V. Chesnokova⁴

MONITORING FOR INCIDENCE OF YERSINIOSIS AND ENVIRONMENTAL CONTAMINATION BY THESE PATHOGENS IN THE TYUMEN REGION.

Report 2. Epidemiological characteristics of pseudotuberculosis outbreaks in the Tyumen region

¹Department of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance of the Tyumen region, Tyumen, Russian Federation, 625017

²Tyumen State Medical Academy, 54, Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation, 625023

³Tyumen Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, 54a, Tyumen, Russian Federation, 625002

⁴Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 8, Karla Marksa Str., Irkutsk Russian Federation, 664003

The Experience of investigation of pseudotuberculosis outbreak in the Tyumen region shows the need to improve epidemiological surveillance and control Yersinioses, within the frameworks of informational subsystem of which it is reasonable to take into account serotype landscape and genetic characterization of their pathogens, by means of introduction into practice the available methods of diagnosis and identification of Yersinia strains isolated from biomaterial and environmental objects with mandatory sending them to reference-centers for in-depth study with the use of molecular and genetic methods. The last is advisable for more qualitative investigation of foci of yersinioses and establishing epidemiological relationships that will increase the effectiveness of preventive measures.

Key words: pseudotuberculosis; *Yersinia Pseudotuberculosis*; epidemiology; clinical picture; sporadic incidence; outbreaks; pathogenicity factors; VNTR- typing.

Эпидемические вспышки псевдотуберкулеза обычно возникают внезапно и вне зависимости от уровня заболеваемости в регионе и обусловлены появлением эпидемиологических рисков природного и социального характера, приводящих к активизации пищевого пути передачи его возбудителя [1]. По данным литературы, массовые эпидемические вспышки псевдотуберкулеза различной степени ин-

тенсивности отмечались в последние годы не только на территориях с высоким (Новосибирская область, 2007–2008 гг.) и средним (Ханты-Мансийский автономный округ, 2007; Красноярский край, 2008) уровнями заболеваемости, но и на территориях со спорадической заболеваемостью. Так, в Республике Бурятия, где среднемноголетний уровень заболеваемости псевдотуберкулезом не превышал 0,24‰, в 2007–2008 гг. в детских организованных коллективах заболело 143 человека [2].

В Тюменской области среднемноголетний показатель заболеваемости псевдотуберкулезом за 19-летний период (1993–2011) составляет 20,96 ±

Для корреспонденции: Перминова Ксения Георгиевна, заочный аспирант каф. медико-профилактического дела ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, 625000, Тюмень, ул. Холодильная, 57.

1,25‰ с тенденцией к снижению за последние три года до 5,2–1,3‰. На этом фоне в Тюмени в 2012 г. зарегистрирована вспышка псевдотуберкулеза в детских дошкольных учреждениях и общеобразовательных школах, охватившая 50 человек.

Целью исследования является выявление клинико-эпидемиологических особенностей вспышек псевдотуберкулеза в Тюменской области для предупреждения осложнений эпидемиологической ситуации на территориях риска в рамках организации эпидемиологического надзора.

Материалы и методы

На основании анализа карт эпидемиологического обследования очагов (ф. 375) и историй болезни (ф. 25 карт) с использованием описательно-оценочных и аналитических приемов эпидемиологии [3] изучены эпидемиологические и клинические проявления псевдотуберкулеза при спорадической заболеваемости (2008–2011) и в период регистрации пяти вспышек псевдотуберкулеза, возникших в Тюменской области в 2001–2002 гг. в двух сельских районах и в 2012 г. в Тюмени.

Клинико-лабораторная диагностика включала комплексное обследование заболевших, которое предусматривало исследование мазков из зева, мочи и копрофильтратов в ПЦР, бактериологическое исследование испражнений; сыворотки крови людей исследовались методом ИФА и в РПГА. Для выявления факторов передачи возбудителя псевдотуберкулеза исследовали смывы с объектов окружающей среды (овощей, корнеплодов, оборудования и инвентаря, готовых овощных блюд) бактериологическим методом. Забор материала от заболевших, смывов с овощей и фруктов, оборудования пищеблока проводили в забуференный физиологический раствор (рН 7,2). Высевы на среду с бромтимоловым синим проводили на 3, 5–7, 10–15 и 21-е сутки. Выделение и идентификацию культур выполняли согласно общепринятым методам [4]. Для выявления ДНК *Yersinia pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* в объектах окружающей среды и клиническом материале использовали наборы для ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией (АмплиСенс *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*-FL) производства ООО “Интерлабсервис”, Москва. Для обнаружения антител классов А, М и G к *Yersinia* использовали тест-системы для ИФА “Иерсиниоз-ИФА-IgA”, “Иерсиниоз-ИФА-IgM”, “Иерсиниоз-ИФА-IgG” (ООО “Вектор Бест”, Новосибирск). Для постановки РПГА применяли эритроцитарные псевдотуберкулезные и кишечно-иерсиниозные диагностикумы производства Санкт-Петербургского НИИВС в соответствии с наставлением.

Всего исследовано 409 проб биоматериалов от людей, 616 смывов с овощей, фруктов, оборудования, 205 пищевых продуктов, 164 грызуна.

На базе Референс-центра по природно-очаговым инфекциям ФКУЗ Иркутский научно-

исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (руководитель центра дир. института д-р мед. наук проф. С.В. Балахонов) проведено расширенное изучение молекулярно-генетических свойств двух штаммов *Y. pseudotuberculosis* (№ 93 и № 101), выделенных от больных на вспышке в Тюмени в 2012 г.: плазмидный спектр, О-серогенотипирование [5], определение факторов патогенности – генов суперантигена YPM, инвазивности inv, “острова высокой патогенности” НРТ [6–7]. Для экспресс-индикации *Y. pseudotuberculosis* применяли технологию прямого белкового профилирования MALDI-TOF на масс-спектрометре Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Мультилокусный VNTR-анализ выполнен по 23 вариабельным локусам тандемных повторов, описанных ранее, за исключением локусов up2769ms06 и up3057ms09. Исходя из размера (в п.о.) получаемого ампликона, определялось число тандемных повторов в каждом из 23 исследованных локусов. Цифровой паттерн исследуемых штаммов сравнивался с аналогичными паттернами штаммов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных на других административных территориях Сибири. Построение филогенетического дерева осуществлялось методом попарного невзвешенного кластерирования с арифметическим усреднением (Unweighted pair-group method using arithmetic averages, UPGMA) с использованием опции “categoricalparameter” при помощи программного комплекса Bionumerics v 6.01 (Applied Maths, Бельгия).

Результаты и обсуждение

Иерсиниозы в Тюменской области регистрируются как спорадически, так и в виде вспышек.

В структуре клинической картины спорадиче-

Таблица 1

Клинические формы и степень тяжести спорадических заболеваний псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом в период 2008–2011 гг. в Тюмени

	Псевдотуберкулез		Кишечные иерсиниозы	
	абс.	%	абс.	%
Зарегистрировано случаев	182	100,0	68	100,0
В том числе:				
скарлатиноподобная форма	81	44,5 ± 3,7	–	
генерализованная форма	9	4,9 ± 1,6	–	
смешанная форма	28	15,4 ± 2,7	15	22,0 ± 5,0
абдоминальная форма	2	1,1 ± 0,8	21	30,9 ± 5,6
кишечная форма	54	29,7 ± 2,1	32	47,0 ± 6,0
Госпитализировано	182	100,0	65	95,6 ± 2,4
В том числе:				
с тяжелой формой	10	5,5 ± 1,7	11	16,2 ± 4,5
с формой средней тяжести	106	58,2 ± 3,6	47	72,3 ± 5,6
с легкой формой	66	36,3 ± 3,6	7	10,8 ± 3,8

Таблица 2

Установленные факторы передачи возбудителей инфекции (по данным карт эпидемиологического обследования очагов sporadических заболеваний псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом) в Тюмени за период 2008–2011 гг.

Показатель	Псевдотуберкулез		Кишечный иерсиниоз	
	абс.	%	абс.	%
Зарегистрировано больных	182	100,0	68	100,0
Обследовано очагов	182	100,0	68	100,0
Установлены факторы заражения	58	17,4	53	91,4
В том числе:				
салаты из овощей	24	41,4 ± 7,3	11	20,8 ± 5,6
свежая морковь	13	22,4 ± 5,6	13	24,5 ± 5,9
свежая капуста	15	25,9 ± 5,8	16	30,2 ± 6,3
фрукты	16	27,6 ± 5,9	7	13,2 ± 4,6
семечки			1	1,9 ± 1,9

ских заболеваний псевдотуберкулезом преобладали скарлатиноподобная (44,5 ± 3,7%) и кишечная (29,7 ± 2,1%) формы заболеваний; среди кишечных иерсиниозов – кишечная форма регистрировалась в 47,0 ± 6,0% случаев, абдоминальная – в 30,9 ± 5,6% (табл. 1). При обеих нозоформах доминировали заболевания средней тяжести (58,2 ± 1,7 и 72,0 ± 5,6% соответственно), удельный вес легких форм при псевдотуберкулезе был в 3,4 раза больше, чем при кишечных иерсиниозах (36,3 ± 3,6 против 10,8 ± 3,8%, $t = 4,9$ ($p > 0,01$)).

При проведении эпидемиологического расследования sporadических заболеваний псевдотуберкулеза в домашних очагах среди установленных факторов заражения на салаты из овощей прошлогодного урожая из овощехранилищ приходилось 41,4 ± 7,3%, на свежую морковь и капусту – 22,4 ± 5,6 и 25,9 ± 5,8% соответственно, на фрукты – 27,6 ± 5,9% (табл. 2). Для кишечного иерсиниоза не характерно заражение через растительную продукцию, а выделенные штаммы с овощей, по многолетним исследованиям М.В. Чесноковой, не относятся к эпидемически значимым; при проведении эпидемиологического расследования в очагах часто не делается акцент на продукты животного происхождения (молочные, мясные полуфабрикаты, термически недостаточно обработанные). На это указано в МУ 3.1.1.2438-09 и должно быть учтено в организации системы эпидемиологического надзора.

С момента официальной регистрации псевдотуберкулеза (1988) удельный вес вспышечной заболеваемости этой инфекцией в Тюменской области колебался от 3,7% (1991) до 21,8% (1997). По характеру течения большинство вспышек (17 из 25) были острыми. Факторами передачи на 16 вспышках установлены овощи, в двух случаях – фрукты, 1 вспышка была связана с молочной продукцией и 4 вспышки относились к смешанному типу, где фак-

торами передачи были продукты растительного и животного происхождения.

Представляет интерес анализ четырех вспышек псевдотуберкулеза, расследованных в 2001–2002 гг. и подтвержденных выделением *Y. pseudotuberculosis* от больных и из пищевого продукта, употребляемого заболевшими. Первая вспышка протекала с 28.11 по 08.12.01 в средней школе с. Заречья Вагайского района, когда заболели псевдотуберкулезом 48 учащихся. Развитие вспышки было постепенным, пик заболеваемости приходится на 6-й день (3 декабря зарегистрировано 13 случаев), а вся вспышка уложились в 11 дней. У 20 заболевших инфекция протекала по типу скарлатиноподобной, у 18 – абдоминальной и у 10 – смешанной формы. У преобладающего числа (72,9%) детей заболевания протекали в средней и тяжелой форме. Фактором передачи послужил морковный салат, приготовленный заранее, вечером 27 ноября, из которого в последующем была выделена культура *Y. pseudotuberculosis*.

Спустя 10 дней после окончания вспышки в средней школе возникла вторая вспышка псевдотуберкулеза в Зареченской спецшколе-интернате этого же района. Развитие вспышки было острым и продолжалась она в течение четырех дней с 18 по 21.12.01, когда было зарегистрировано 29 случаев заболеваний, из них 25 – среди детей до 14 лет. Заболевания протекали у большинства заболевших (23 человека) в легкой форме с преобладанием скарлатиноподобной формы (у 23 человек). Установленным фактором передачи возбудителя инфекции послужил салат из вареной свеклы, приготовленный с грубыми нарушениями технологического процесса, что подтверждено выделением *Y. pseudotuberculosis* из указанного пищевого продукта.

Следующая вспышка псевдотуберкулеза возникла в 2002 г. среди детей детсада “Колосок” поселка Нижняя Тавда, продолжалась в течение 10 дней (с 28.01 по 06.02. 02). Фактором передачи послужил салат из свежей капусты с морковью. Заболели 24 ребенка и одна няня. У 19 детей заболевание протекало в легкой форме. Салат давали детям на обед – 18, 22 и 25 января. Для его приготовления использовали разделочную доску, что и для сырых овощей. Вспышка характеризовалась двухволновым течением, обусловленным 2–3-кратным приемом инфици-

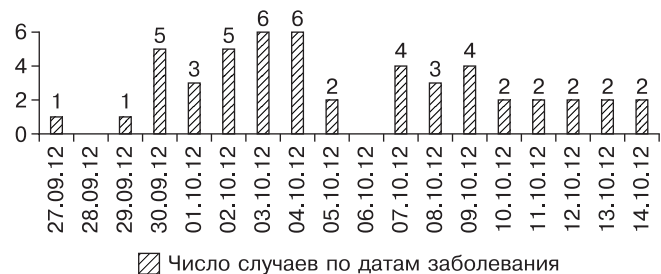


Рис. 1. Распределение случаев псевдотуберкулеза по датам заболевания во время вспышки в Тюмени в 2012 г.

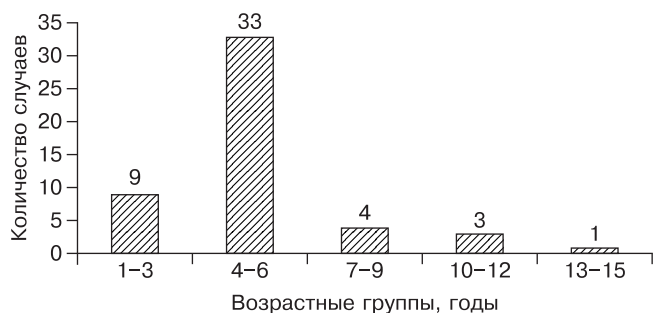


Рис. 2. Распределение заболевших по возрастным группам во время вспышки псевдотуберкулеза в Тюмени в 2012 г.

рованного продукта. Возбудитель псевдотуберкулеза был изолирован из смывов с картофеля, мешка с капустой, из таза для овощей и очисток картофеля; из моркови выделена культура *Y. enterocolitica*. Это свидетельствовало о массивном инфицировании объектов окружающей среды иерсиниями.

И наконец, в Нижнетавдинском районе с 1 по 15.02.02 в Андрюшенской средней школе 7 учащихся заболели псевдотуберкулезом.

Вспышка была вялотекущей и продолжалась в течение 15 дней. Фактором передачи возбудителя инфекции послужили яблоки, которые мыли в непроточной воде (в тазу) и выдавали детям разных классов. Заболели старшеклассники, которые употребляли последние порции яблок.

Лабораторное подтверждение (РПГА) на вспышках 2001–2002 гг. составило 94,2%, бактериологически – 28,3%. Все выделенные культуры *Y. pseudotuberculosis* от больных и установленных факторов передачи были типичными по биохимическим свойствам и относились к 0:1 серологической группе, штамм *Y. enterocolitica* – к непатогенному 1А-биотипу.

В 2012 г. в Тюмени было лабораторно подтверждено 50 случаев заболеваний псевдотуберкулезом: в двух случаях бактериологически (высев *Yersinia pseudotuberculosis*), по 4 случая – ПЦР и ИФА + РПГА, 18 – ИФА, 23 – РПГА в динамике.

В эпидемический процесс псевдотуберкулеза вовлекались дети в возрасте от 3 до 15 лет, из них 37 детей посещали 11 детских дошкольных учреждений, в которых зарегистрировано от одного до девяти случаев псевдотуберкулеза, и по одному случаю выявлено в семи школах Тюмени. В ходе эпидемиологического расследования установлены ориентировочные по датам заболевания сроки заражения и средняя продолжительность инкубационного периода, которая составила $9,6 \pm 4,2$ сут. Развитие вспышки было постепенным – в первые 3 дня заболело 2 человека (на 1-й и 3-й дни), максимальное число заболеваний возникло на 4–8-й день, когда число заболевших составило 25 человек ($50,0 \pm 7,1\%$); во вторую волну, связанную с продолжающимся действием фактора передачи возбудителя (массовый завоз фруктов), на 11–13-й день число

заболевших было 11 ($22,0 \pm 5,8\%$). В последующие 5 дней окончания вспышки заболело 10 человек ($20,0 \pm 4,2\%$). Вся продолжительность вспышки составила 18 дней (рис. 1). Выявленные особенности динамики вспышки в Тюмени – постепенное начало, наличие двух волн подъема заболеваемости, постепенный спад, продолжительность вспышки, укладывающаяся в максимальный инкубационный период, характерная группа риска – организованные дети младшего возраста и школьники – позволили предположить пищевой путь передачи возбудителя инфекции. Доминирующей «группой риска» были организованные дети младшей возрастной группы 1–6 лет ($84 \pm 5,1\%$) (рис. 2). Клиническая картина заболевших сопровождалась разнообразной симптоматикой, что отражалось на установлении диагнозов при поступлении в стационар: гастроэнтероколит, энтерит, острый фарингит, скарлатина. Анализ своевременности госпитализации и установления диагноза показал, что в первые три дня с момента обращения было госпитализировано $24,0 \pm 6,0\%$, а диагноз в этот срок был установлен у $74,0 \pm 6,2\%$ больных. Основными симптомами были лихорадка свыше 38°C ($100,0 \pm 0,8\%$), мелкоочечная сыпь на спине и сыпь по типу «носков и перчаток» ($98,0 \pm 1,9\%$), гиперемия зева ($98,0 \pm 1,9\%$), боли в животе ($32,0 \pm 6,4\%$). В структуре клинических проявлений в $68,0 \pm 6,4\%$ преобладали скарлатиноподобная форма и средняя степень тяжести заболевания ($64 \pm 6,6\%$). Особенности клинического течения псевдотуберкулеза при разных вспышках можно объяснить различной дозой возбудителя, попавшего в организм, или разной степенью его вирулентности, что согласуется с данными Р.С. Шобоевой и соавт. [8] при анализе вспышки псевдотуберкулеза у детей в Республике Бурятия.

Заражение больных псевдотуберкулезом во время массивной вспышки этой инфекции в детских учреждениях Тюмени происходило алиментарным путем, через инфицированные *Y. pseudotuberculosis* привозные фрукты. Результаты бактериологического исследования проб пищевых продуктов (108), смывов с оборудования (400) и грызунов (34) как предполагаемых источников инфекции дали отрицательный результат. Однако изучение меню-раскладок позволило установить, что наиболее вероятным фактором передачи возбудителя инфекции явились бананы, которые употребляли все заболевшие. Условиями, способствующими развитию вспышки, послужило несоблюдение санитарно-противоэпидемического режима: отсутствие подготовки овощехранилищ к закладке фруктов и овощей; несоблюдение кратности проведения дератизационных мероприятий, употребление детьми бананов в пищу без предварительной обработки в период массового завоза этих фруктов на овощную базу, начавшейся их порчи и реализации по низкой цене. Последнее подтверждено совпадением нарастания объема поступления бананов на плодоовощные базы, предприятия торговли и в детские учреждения

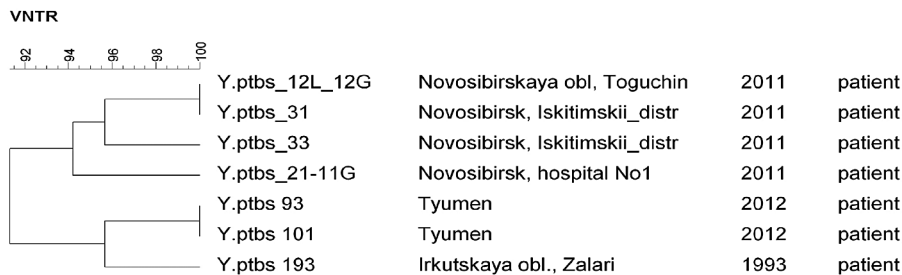


Рис. 3. Дендрограмма, характеризующая степень родства исследуемых штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* в Сибири.

и динамикой роста заболеваемости псевдотуберкулезом. Расчет коэффициента корреляции между динамикой заболеваемости псевдотуберкулезом по дням и поступлением бананов на реализацию по дням показал наличие между ними прямой связи средней силы ($r = +0,66 \pm 0,1$). Значение бананов как наиболее вероятного фактора передачи возбудителя псевдотуберкулеза подтверждается также отсутствием заболеваний в контрольных группах – детских садах и образовательных школах, в которые не завозили бананы.

На базе референс-центра по природно-очаговым инфекциям ФКУЗ “Иркутский научно-исследовательский противочумный институт” Роспотребнадзора на времяпролетном масс-спектрометре подтверждена видоспецифичность двух штаммов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных от больных.

Отмечена идентичность биохимических свойств: наличие уреазы, ферментация рамнозы и раффинозы, отсутствие ферментации сахарозы. При проведении О-серогенотипирования штаммы отнесены к 1b геносероварианту. Молекулярно-генетический анализ (ПЦР) факторов патогенности показал наличие у возбудителя плазмиды вирулентности pYV молекулярной массой 47 МД, хромосомных генов инвазивности *inv*, токсина суперантигена *umrA* и отсутствие острова высокой патогенности HPI. Это позволило отнести выделенные штаммы к первой геногруппе, которая характеризуется вариантом pYV⁺, *umrA*⁺, HPI, встречающимся на территориях сибирского региона в 98,4% случаев [9]. Изучение плазмидного спектра показало, что эпидемические проявления псевдотуберкулеза были связаны с циркуляцией *Y. pseudotuberculosis* с плазмидным профилем 82: 47 МД. Ранее авторами установлено, что подобные двухплазмидные варианты *Y. pseudotuberculosis* вызывают преимущественно среднетяжелые формы псевдотуберкулеза с соответствующим симптомокомплексом [10], что и имело место при вспышечной заболеваемости в Тюменской области.

Дендрограмма, построенная на основании сравнительного анализа 23 локусов переменных тандемных повторов, демонстрирует степень родства исследуемых штаммов (рис. 3). Штаммы, выделенные в Тюмени во время вспышки, формируют отдельную группу, отличную от штаммов псевдотуберкулеза, изолированных на других территориях сибирского региона (Но-

восибирск, Иркутская область), что может свидетельствовать о выделении отдельного клона, определяющего эпидемическую активность в Тюменском регионе в 2012 г.

Проведенный ретроспективный анализ четырех вспышек в сельских районах Тюменской области в 2001–2002 гг. и проспективный эпидемиологический анализ массовой вспышки в Тюмени в 2012 г. с применением приемов аналитической эпидемиологии позволил

установить пищевой характер вспышек, при которых факторами передачи возбудителя псевдотуберкулеза были овощные блюда, приготовленные с нарушением технологического процесса, и сырые необработанные фрукты (наиболее вероятно, бананы). Результаты исследования способствовали оперативному проведению противоэпидемических мероприятий и ликвидации очага в пределах одного инкубационного периода. Полученный опыт анализа эпидемических осложнений псевдотуберкулеза ставит задачу динамического слежения за циркуляцией иерсиний на эпидемически значимых объектах (“факторы риска”): овощехранилищах, тепличных хозяйствах, овощных и плодоовощных базах, предприятиях по переработке и реализации пищевой продукции, пищеблоках детских и других организованных коллективов. Мониторинг заболеваемости и обсемененности окружающей среды иерсиниями с использованием современных методов индикации и идентификации выделенных культур необходим для осуществления эпидемиологического районирования региона, что будет способствовать повышению эффективности эпидемиологического надзора с учетом активности антропогенных и природных очагов инфекции на отдельных территориях.

Выводы

1. Впервые в комплексных клинико-эпидемиологических исследованиях выявлены особенности спорадической и вспышечной заболеваемости псевдотуберкулезом на территории Тюменской области в современных условиях. Для спорадических случаев псевдотуберкулеза были характерны заболевания средней тяжести и легкие формы, протекающие по скарлатиноподобному или абдоминальному типу, возникающие в домашних очагах; факторами заражения служили овощи прошлогоднего урожая или свежие морковь, капуста и фрукты. При наиболее крупной вспышке псевдотуберкулеза болели главным образом дети до 6 лет в организованных коллективах, инфекция протекала преимущественно в средней степени тяжести по скарлатиноподобному и смешанному типу, инкубационный период составил $9,6 \pm 4,2$ дня, фактор заражения – вероятнее всего, необработанные бананы (коэффициент корреляции между динамикой заболеваемости и поступления этих фруктов равен $+0,66 \pm 0,1$).

2. Территориями повышенного риска вспышечной заболеваемости псевдотуберкулезом были два сельских района, расположенных в южной тайге, и Тюмени, в которых проживает 47,7% населения области.

3. От больных псевдотуберкулезом выделены двухплазмидные штаммы *Y. pseudotuberculosis* O:1 bгено сероварианта, 1-й генетической группы, имеющие широкое распространение в сибирском регионе и сходные по ряду генетических признаков с клоном, определившим эпидемическую активность в Тюменском регионе в 2012 г.

4. В систему эпидемиологического надзора за иерсиниозами целесообразно включение мониторинга заболеваемости людей и обсемененности объектов окружающей среды, служащих факторами заражения, для получения достоверной информации об эпидемической ситуации и стабилизации заболеваемости на относительно низком уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Шурыгина И.А., Чеснокова М.В., Климов В.Т.** Псевдотуберкулез. Новосибирск: Наука; 2003.
2. **Климов В.Т., Чеснокова М.В.** Молекулярно-генетический мониторинг *Yersinia pseudotuberculosis* на основе ПЦР-О-генотипирования. Молекулярная генетика. 2007; 4: 14–7.
3. **Черкасский Б.Л.** Риск в эпидемиологии. М.: Практическая медицина; 2007.
4. Методические рекомендации “Эпидемиологический надзор и профилактика псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза: МУ 3.1.1.2438-09”. Утверждены руководителем Роспотребнадзора Г.Г. Онищенко 21.01.2009 г. М.; 2009.
5. **Fukushima H., Mastuda Y., Seki R.** Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalens of the virulence plasmid, the suprantigen *Yersinia pseudotuberculosis* – derived mitogen and the high – pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. J. Clin. Microbiol. 2001; 39(10): 3541–7.
6. **Kieres T.** Factor affecting the isolation of CCC DNA from *Streptomyces lividans* and *Escherichia coli*. Plasmid. 1984; 12(1): 19–36. 1. Bogdonovich T.V., Carnieli E.
7. **Le Fleche P., Hauck Y., Onteniente L.** A tandem repeats database for bacterial genomics: application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. BMC Microbiol. 2001; ... 1–2.
8. **Шобоева Р.С., Байронова Л.В., Тирских К.А.** Эпидемиологическая характеристика вспышек псевдотуберкулеза в Республике Бурятия. Журнал инфекционной патологии. 2009; 16(3): 49–52.
9. **Fuku H., Shuniei M., Skurnik M.** Use of O-antigen gene cluster – specific PCRs for the identification and O-genotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. J. Microbiol. 2003; 41(11): 5103–12.
10. **Шурыгина И.А., Малов И.В., Марамович А.С., Климов В.Т., Чеснокова М.В.** Влияние плазмиды с молекулярной массой 82 МД на клинические и морфологические проявления псевдотуберкулеза. Сибирский медицинский журнал (специальный выпуск). Иркутск-Гренобль. 2001; 26(1): 47–52.

REFERENCES

1. **Shurygina I.A., Chesnokova M.V., Klimov V.T.** Pseudotuberculosis. Nauka, Novosibirsk, 2003 (in Russian).
2. **Klimov V.T., Chesnokova M.V.** Molecular genetic monitoring of *Yersinia pseudotuberculosis* by PCR-O-genotyping. Molecular genetics. 2007; 4: 14–7 (in Russian).

3. **Cherkasky B.L.** The risk in epidemiology. M.: Practical Medicine; 2007 (in Russian).
4. Metodicheskie recommendations of the “Surveillance and prevention of intestinal yersiniosis and pseudotuberculosis: MU 3.1.1.2438-09; Approved. Head of Epidemiology G.G. Onischenko 21.01.2009. 2009; Moscow (in Russian).
5. **Fukushima H., Mastuda Y., Seki R.** Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalens of the virulence plasmid, the suprantigen *Yersinia pseudotuberculosis* – derived mitogen and the high – pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. J. Clin. Microbiol. 2001; 39(10): 3541–7.
6. **Kieres T.** Factor affecting the isolation of CCC DNA from *Streptomyces lividans* and *Escherichia coli*. Plasmid. 1984; 12(1): 19–36.
7. **Le Fleche P., Hauck Y., Onteniente L.** A tandem repeats database for bacterial genomics: application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. BMC Microbiol. 2001: 1–2.
8. **Shoboeva R.S., Bayronova L.V., Tirskikh K.A.** Epidemiologicheskaya characteristics pseudotuberculosis outbreak in the Republic of Buryatia. Journal of infectious diseases. 2009; 16(3): 49–52 (in Russian).
9. **Fuku H., Shuniei M., Skurnik M.** Use of O-antigen gene cluster – specific PCRs for the identification and O-genotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. J. Microbiol. 2003; 41(11): 5103–12.
10. **Shurygina I.A., Malov I.V., Maramovich A.S., Klimov V.T., Chesnokov M.V.** Effect of plasmid with a molecular weight of 82 MD on clinical and morphological manifestations of *Y. pseudotuberculosis*. Siberian Medical Journal (special issue). Irkutsk-Grenoble. 2001; 26(1): 47–52 (in Russian).

Поступила 15.08.13

Сведения об авторах:

Медфодьев Владимир Васильевич, доктор мед. наук, проф.; проф. каф. медико-профилактического дела ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России, 625017 Тюмень, Одесская 54; **Дубинина Ольга Алексеевна**, начальник эпидемиологического отдела Управления Роспотребнадзора по Тюменской области, 625026 Тюмень, ул. Гелогогоразведчиков, 1; **Шарухо Галина Васильевна**, доктор мед. наук, руководитель Управления Роспотребнадзора по Тюменской области, 625017 Тюмень, Рижская, 45; **Орлов Михаил Дмитриевич**, доктор мед. наук, проф., гл. врач Тюменской областной клинической инфекционной больницы, 625002 Тюмень, ул. Комсомольская, 54а. **Иванова Галина Николаевна**, канд. мед. наук, зав. бактериологической лабораторией Тюменской областной клинической инфекционной больницы, 625002 Тюмень, ул. Комсомольская, 54а; **Климов Валерий Тимофеевич**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отделения ФГУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, 664047 Иркутск, ул. Трелиссера, 78; **Афанасьев Максим Владимирович**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела эпидемиологии ФГУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, 664047 Иркутск, ул. Трелиссера, 78; **Чеснокова Маргарита Валентиновна**, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной и противоэпидемической работе ФГУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора.

Т.И. Долгих, Д.А. Сербаев, Т.В. Кадцына, Г.В. Чекмарев

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ СОЦИАЛЬНО-АДАПТИРОВАННОЙ МОЛОДЕЖИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, 644043, Омск, ул. Ленина, 12

В статье представлены эпидемиологические данные о состоянии здоровья социально-адаптированной молодежи Омской области. Даны основные характеристики здоровья с анализом индекса массы тела. Проведенный медико-социологический анализ и экспликация анамнестических и соматических детерминантов с учетом их сочетанного влияния на здоровье молодежи положены в основу региональной программы мониторинга репродуктивного здоровья молодежи.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье; эпидемиология; социологические исследования; социально-адаптированная молодежь.

T. I. Dolgikh, D. A. Serbaev, T. V. Kadtsyna, G. V. Chekmarev

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF REPRODUCTIVE HEALTH IN SOCIALLY ADAPTED YOUTH IN THE OMSK REGION

Omsk State Medical Academy, 12, Lenina Str., Omsk, Russian Federation, 644112,

In the article there are presented epidemiological data on the state of health of socially - adapted youth of the Omsk region. There are given main characteristics of health with the analysis of body mass index. Performed medico - sociological analysis and the explication of anamnestic and somatic determinants with considering their combined effect on the health of youth are put in the basis of a regional programme of monitoring of youth reproductive health.

Key words: reproductive health; epidemiology; sociological studies; socio - adapted youth.

В настоящее время в России в условиях социально-экономической нестабильности сформировались устойчивые негативные тенденции в состоянии репродуктивного здоровья нации. Особую тревогу вызывает ухудшение состояния здоровья социально-адаптированной молодежи, насчитывающей свыше 3 млн человек [6], которой предстоит реализовывать проекты инновационной России. По данным Всемирной организации здравоохранения, общая заболеваемость студенческой молодежи возросла на 35% [5]. Показатель заболеваемости в различных вузах страны колеблется от 650,1 до 750,8 на 1000 студентов в год. По данным литературы [11], в структуре заболеваемости преобладают болезни органов дыхания, пищеварения, зрения, костно-мышечной и мочеполовой системы. Многочисленные исследования последних лет посвящены вопросам влияния различных факторов на физическое состояние и здоровье студентов [1, 2, 6]. Так, известно более 30 медико-социальных факторов, в той или иной мере влияющих на репродуктивную систему, однако ведущими являются условия и образ жизни (68% несовершеннолетних в возрасте 14–18 лет курят, 95% несовершеннолетних девушек употребляют алкогольные напитки). Среди девушек, живущих половой жизнью, лишь 55% регулярно предохраняются от беременности [8].

Среди населения России женщин более 53%, из которых 27,5% находятся в репродуктивном возрасте. Рост числа инфекционных заболеваний, особенности

социально-экономических условий и другие факторы накладывают отпечаток на состояние репродуктивного здоровья [3]. Демографическая ситуация последних десятилетий в Омской области, как и в России в целом, свидетельствует о депопуляции [10]. Так, естественный прирост населения за 2007–2011 гг. по Омской области составил 0,7 на 1000 населения. Неутешительным является и факт ухудшения здоровья населения, прежде всего женщин репродуктивного возраста [3, 9]. На этом фоне изучение эпидемиологических аспектов состояния здоровья и оценка факторов риска становятся весьма актуальными.

Создание системы мониторинга репродуктивного здоровья позволит управлять процессом, повысить экономическую и медико-социальную эффективность национальных программ и в конечном итоге улучшить демографическую ситуацию.

Цель работы – оценить состояние репродуктивного здоровья социально-адаптированной молодежи на основе социологических и эпидемиологических данных и выделить ведущие факторы риска формирования патологии.

Материалы и методы

Проведено анкетирование 317 человек вузовской молодежи (Медицинской академии и государственного университета им. Ф.М. Достоевского), из них жители Омской области составили 67,4%, представители других регионов России – 22,7%, иностранцы – 9,75%. В анкетировании приняли участие 246 девушек, 71 юноша.

Анкета-опросник представлена смысловыми блоками, направленными на определение наследственно обусловленных заболеваний, наличия инфекционной,

Для корреспонденции: Долгих Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, проф. Центральной научно-исследовательской лаб. «Омской государственной медицинской академии», e-mail: dolgih-ti@mail.ru

эндокринной патологии, соматических заболеваний, нарушений в реализации репродуктивной функции. Проведенный опрос характеризовался по методике как линейный (респонденты последовательно переходили от одного вопроса к другому), а по форме – как групповой и персонализированный.

Методы исследования: медико-социологический, статистические. Анализ данных осуществлялся с использованием авторской программы для ЭВМ «Статистический анализ клинико-лабораторных данных для прогнозирования риска развития патологии R_MED» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2011614225 от 30 мая 2011 г.).

Результаты обсуждения

Семейный анамнез вузовской молодежи отражает преобладание заболеваний сердечно-сосудистой системы, из которых лидирующее место заняла такая патология, как гипертоническая болезнь (64,2%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (42,6%), инсульты и инфаркты миокарда (34,1%), сахарный диабет (28,4%).

При анализе анкетных данных только 28 (8,91%) учащихся считают себя здоровыми и не имеют симптомов, указывающих на наличие заболеваний. Это согласуется с данными литературы, указывающими на ухудшение состояния здоровья студенческой молодежи [4, 8].

При этом лидирующей патологией являются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), указанные 38,9% студентов, иммунопатология – 29,3%, заболевания сердечно-сосудистой системы – 25,7%, патологии мочевыделительной системы – 10,5%, эндокринные заболевания – 8,25%.

Следует указать на преобладание заболеваний сердечно-сосудистой системы у студентов-медиков. Так, повышенное артериальное давление у них отмечено в 70,1% случаев, тогда как студентами университета данное состояние отмечено в 46,7% ($p = 0,001$), а варикозная болезнь вен нижних конечностей – в 47,8% случаев в сравнении с 27,5% соответственно ($p = 0,008$). Кроме того, среди студентов Медицинской академии достоверно чаще отмечались такие симптомы, как слабость, быстрая утомляемость, сонливость (63,0%), чем у учащихся государственного университета (46,7%) ($p = 0,03$). Следует указать на статистически значимую связь симптомокомплекса быстрой утомляемости, слабости, сонливости с изменениями артериального давления, нарушением сердечного ритма ($p = 0,02$), с патологией ЖКТ ($p = 0,01$), с нарушением менструального цикла и галактореей ($p = 0,014$), со стойкой угревой сыпью и выпадением волос ($p = 0,01$).

Обращает на себя внимание высокая частота инфекционной патологии, так, частые простудные заболевания (3 раза в год и более) имели 15,5% студентов, а 38,6% указывали на воспалительные заболевания внутренних органов инфекционной природы. Следует отметить преобладание данных симптомов в группе

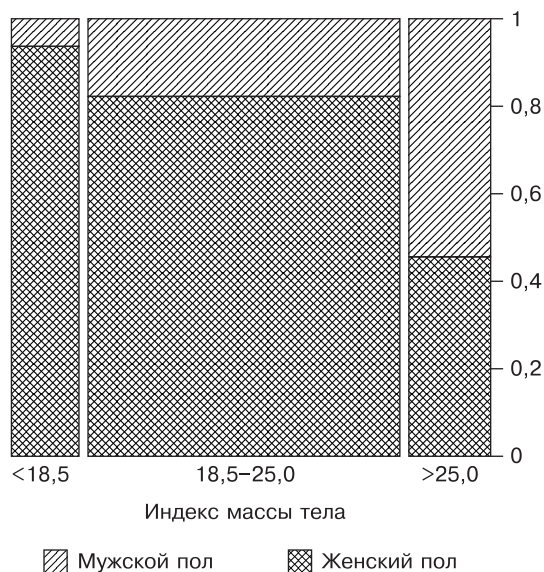
девушек (40,6%) в сравнении с юношами (31,3%), у первых доминирующими были воспалительные заболевания органов малого таза (30,8%) ($p = 0,01$). Недостаточное внимание студентов в отношении своего репродуктивного здоровья отмечено у 61,5% студентов, которые либо не обращаются к специалистам соответствующего профиля, либо посещают врача 1 раз в 3 года, хотя 74,1% имеют сексуальные отношения. При этом указание на использование презервативов при случайных половых связях и при наличии нескольких половых партнерах было у 97 (42,9%) респондентов. Это подчеркивает недостаточную настороженность молодежи в отношении инфекций, передаваемых половым путем, в том числе и ВИЧ-инфекции, хотя 96,5% опрошенных были осведомлены о возможных вариантах контрацепции перед первым половым актом.

При анализе симптомов, указывающих на возможное наличие воспалительных заболеваний половых органов, положительными были 18,8% ответов в отношении патологических выделений из половых органов, болезненного мочеиспускания, высыпаний на половых органах. Следует отметить, что наличие герпетической инфекции орофациальной формы отмечено у 47,1% студентов, в то время как генитальные формы – у 4,34%, у 5,27% установлена рецидивирующая форма герпеса (обострения более 3 раз в год).

50 (20,3%) респондентов указали, что состоят в браке, у 33 (13,4%) из них есть дети. У 21 (10,5%) человека имелись осложнения при реализации репродуктивной функции, при этом на преждевременные роды указали 4 студентки (2,01%), на гибель плода в родах – 1 человек, однократный эпизод невынашивания беременности был у 6 (3,01%) студентов. В 11 (5,52%) случаях первая беременность была завершена медицинским абортom.

При анализе симптомов, указывающих на эндокринную патологию, следует отметить более частое их наличие в сравнении с указанием конкретной эндокринной патологии, а именно 206 (83,7%) против 24 (10,1%). При этом избыточный рост волос, стойкая угревая сыпь отмечены у 57 (23,1%) студентов, галакторрея у 26 (10,5%), сухость во рту и никтурия – у 18 (7,31%), пучеглазие и слезотечение – у 17 (6,91%), недостаток или избыток массы тела – у 60 (24,3%). Имеющаяся эндокринная патология сопряжена с наличием гинекологических заболеваний ($r = 0,56$).

Большинство студентов имеют индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 25, а именно 71,6% девушек и 53,5% юношей. Обращает на себя внимание преобладание лиц с повышенным ИМТ среди юношей в сравнении с девушками, а именно 42,2% против 10,4% ($p < 0,001$). Напротив, при сопоставлении этих групп по ИМТ $< 18,5$ лидирующее место занимают студентки (17,6%) в сравнении со студентами (4,22%) ($p < 0,001$) (см. рисунок). Выявлена статистически значимая взаимосвязь между повышенным значением ИМТ у мужчин и женщин и наличием эндокринной патологии ($p = 0,02$ и $p = 0,017$).



Распределение студентов женского и мужского пола по индексу массы тела.

По оси ординат – распределение студентов по полу (в долях): мужчины и женщины.

соответственно). Так, при отклонении значений массы более 3–4 кг от нормы в меньшую или большую сторону достоверно чаще имеют место такие симптомы, как нарушение менструального цикла и выделения из молочных желез ($p = 0,045$), стойкая угревая сыпь, избыточный рост волос ($p = 0,003$).

Обращает на себя внимание наличие сочетанной патологии у молодежи. Так, у 14 (56%) из 25 студентов, имеющих симптомы эндокринопатии, имелись указания на заболевания сердечно-сосудистой системы, а у 15 (60%) – заболевания ЖКТ. У 45 (50,5%) из 89 студентов, имеющих аллергические заболевания, имела место патология ЖКТ ($p = 0,01$).

Как показало анкетирование, большинство студентов не курят (83%), не употребляют алкоголь (68,9%). Это может свидетельствовать о формирующемся правильном отношении к сохранению здоровья будущего потомства. 67,4% респондентов выразили убеждение в том, что для рождения здорового ребенка необходимым является отсутствие вредных привычек, а 85,3% указали на необходимость обследования и последующего лечения инфекционных заболеваний, главным образом передаваемых половым путем.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает неблагоприятное состояние здоровья у 91,1% социально-адаптированной молодежи. Основными характеристиками здоровья студентов явились: сочетанность эндокринной патологии с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ЖКТ; преобладание лиц с повышенным ИМТ среди юношей и пониженным – среди девушек, а также сопряженность подобных отклонений с развитием эндокринопатий; высокая

частота воспалительных заболеваний органов малого таза у студенток; отсутствие объективной настроженности в отношении инфекций, передаваемых половым путем; пренебрежительность к профилактическим медицинским осмотрам.

Проведенный медико-социологический анализ и экспликация анамнестических и соматических детерминантов с учетом их сочетанного влияния на репродуктивное здоровье будут положены в разработку региональной программы мониторинга здоровья молодежи в регионе «Статистический анализ данных для мониторинга репродуктивного здоровья молодежи (Р-мониторинг)».

Публикация подготовлена в рамках поддерживаемого РГНФ научного проекта № 13-16-55002.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзман Р.И., Айзман Н.И., Лебедев А.В., Рубанович В.Б. Компьютерная программа скрининг-контроля состояния здоровья участников образовательного процесса. Вестник Нижневартовского государственного гуманитарного университета. 2011; 2: 2–5.
2. Геселевич В.А. Актуальные вопросы спортивной медицины: избранные труды. М.: Советский спорт; 2004.
3. Долгих Т.И., Мироненко М.М., Шелев М.В. Этиологическая характеристика инфекционных заболеваний перинатального периода в Омской области. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011; 2: 8–12.
4. Долгих Т.И., Шелев М.В., Минакова Е.Ю., Проданчук Е.Г., Кадцына Т.В. Иммунологические аспекты инфекционной патологии. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 423–4.
5. Кочорова Л.В., Колесникова Н.Ю. Организация медицинской помощи студентам – механизм охраны здоровья будущих поколений. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. 2008; 1: 138–44.
6. Купчинов Р.И. Формирование здорового образа жизни учащейся молодежи. Минск: Национальный институт образования; 2007.
7. Латышевская Н.И., Клаучек С.В., Москаленко Н.П. Гендерные различия в состоянии здоровья и качестве жизни студентов. Гигиена и санитария. 2004; 1: 51–5.
8. Луков В.А. Здоровье студентов в свете проблемы человеческого потенциала. В кн.: Труды Второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». СПб.: Издательство Политехнического университета; 2007: 123–5.
9. Савицкая А.М., Шилицына Е.В. Перинатальные инфекции: проблемы и пути их решения. Акушерство и гинекология. 2009; 3: 33–8.
10. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2011; 6. Available at: <http://vestnik.mednet.ru>
11. Шеметова Г.Н., Дудрова Е. В. Проблемы здоровья современной студенческой молодежи и нерешенные вопросы организации лечебно-профилактической помощи. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009; 5(4): 526–30.

REFERENCES

1. Aizman R.I., Aizman N.I., Lebedev A.V., Rubanovich V.B. The computer program of screening-control of a health state for participants of educational process. Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo gumanitarnogo universiteta. 2011; 2: 2–5. (in Russian)
2. Geselevich V.A. Actual issues of sports medicine: selected works. M.: Sovetskij sport; 2004. (in Russian)

3. *Dolgh T.I., Mironenko M.M., Shelev M.V.* The etiological characteristics of infectious diseases of the perinatal period in the Omsk region. *Jepidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2011; 2: 8–12. (in Russian)
4. *Dolgh T.I., Shelev M.V., Minakova E.Ju., Prodanchuk E.G., Kadcyra T.V.* The immunological aspects of infectious pathology. *Medicinskaja immunologija*. 2011; 13 (4–5): 423–4. (in Russian)
5. *Kochorova L.V., Kolesnikova N.Ju.* The organization of medical care to students – the mechanism of health protection of future generations. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Series 11*. 2008; 1: 138–44. (in Russian)
6. *Kupchinov R.I.* The formation of healthy style of life of students. Minsk: National educational institute; 2007. (in Russian)
7. *Latyshevskaja N.I., Klauchek S.V., Moskalenko N.P.* Gender distinctions in a state of health and quality of life of students. *Gigiena i sanitarija*. 2004; 1: 51–5. (in Russian)
8. *Lukov V.A.* Health of students in the light of a problem of human potential. In book: Works of the Second Vseros. scientific conference with international participation “Health – a basis of human potential: problems and ways of their decision”. SPb.: Publishing house Polytechnic University. un-that; 2007: 123–5. (in Russian)
9. *Savicheva A.M., Shipicyna E.V.* Perinatal infections: problems and ways of their solution. *Akusherstvo i ginekologija*. 2009; 3: 33–8. (in Russian)
10. *Starodubov V.I., Suhanova L.P., Sychenkov Ju.G.* Reproductive losses as a medical and social problem of demographic development of Russia. Electronic scientific journal “Social’nye aspekty zdorov’ja naselenija”. 2011; 6. Available at: <http://vestnik.mednet.ru>. (in Russian)
11. *Shemetova G.N., Dudrova E.V.* Problems of health of modern student’s youth and unresolved questions of the organization of healing and preventive help. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2009; 5(4): 526–30. (in Russian)

Поступила 12.09.13

Авторская справка

Сербаев Дмитрий Александрович, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. Омской государственной медицинской академии, e-mail: postovoi@yandex.ru; *Кадцына Татьяна Владимировна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб., ассистент каф. акушерства и гинекологии № 2 “Омской государственной медицинской академии, 644043, Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: tatianavlad@list.ru; *Чекмарев Герман Викторович*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб., ассистент каф. патологической физиологии “Омской государственной медицинской академии”, 644043, e-mail: gtchekmarev@narod.ru

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 579.25.083.1

*О.С. Бондарева, С.С. Савченко, Г.А. Ткаченко, А.И. Абуева, Ю.О. Муратова, В.А. Антонов***СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ГЕНОТИПИРОВАНИЮ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7

В настоящее время генотипирование микроорганизмов широко используется в расследовании вспышек инфекционных заболеваний, осуществлении эпидемиологического надзора за инфекциями, филогенетическом анализе бактериальных патогенов. Развитие методов генотипирования особенно актуально для возбудителей особо опасных инфекций, таких как чума, холера, сибирская язва, бруцеллез, туляремия, сар и мелиоидоз, вследствие их высокой патогенности и контагиозности. В данном обзоре приведена характеристика различных методов генотипирования с указанием их преимуществ и недостатков. Проанализирована частота использования методов генотипирования по годам и в зависимости от вида возбудителя.

Ключевые слова: генотипирование; особо опасная инфекция; рестрикция; электрофорез; полимеразная цепная реакция; гибридизация; секвенирование.

O. S. Bondareva, S. S. Savchenko, G. A. Tkachenko, A. I. Abueva, Yu. O. Muratova, V. A. Antonov

MODERN APPROACHES TO GENOTYPING OF CAUSATIVE AGENTS OF PARTICULARLY DANGEROUS INFECTIONS

Research Institute for Plague Control of the Federal Service for Surveillance in the sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, Golubinskaya Str., Volgograd, 400131, 400131, Volgograd, Russian Federation

Currently genotyping of microorganisms is widely used in the investigation of outbreaks of infectious diseases, the implementation of epidemiological surveillance of infections and phylogenetic analysis of bacterial pathogens. Development of methods for genotyping is particularly topical for pathogens of such highly dangerous infections as plague, cholera, anthrax, brucellosis, tularemia, glanders and melioidosis, due to their high pathogenicity and contagiousness. In this overview there is presented the characteristics of different genotyping methods together with an indication of their advantages and drawbacks. There has been analyzed the frequency of the use of genotyping methods on an annual basis and in terms of the type of the causative agents of especially dangerous infections.

Key words: genotyping; particularly dangerous infection; restriction analysis; electrophoresis; polymerase chain reaction; hybridization; sequencing.

Для корреспонденции: *Бондарева Ольга Сергеевна*, науч. сотр. лаб. генной диагностики и типирования микроорганизмов, e-mail: bondarevaOs@mail.ru

Введение

Целью генотипирования является внутривидовая дифференциация микроорганизмов на основе различий их геномов. К задачам типирования относятся: расследование вспышек инфекционных заболеваний природного или техногенного характера, мониторинг природных очагов опасных инфекционных болезней, геномная паспортизация и определение филогенетических связей штаммов микроорганизмов. В настоящее время более 160 видов микроорганизмов считаются патогенными [1]. Наиболее пристального внимания заслуживают возбудители особо опасных инфекций (ООИ), потенциальные агенты биотерроризма, такие как *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus anthracis*, *Brucella spp.*, *Francisella tularensis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei* [2]. Заболевания, вызываемые данными патогенами, как правило, способны к эпидемическому распространению с охватом больших масс населения и характеризуются крайне тяжелым течением с высокой летальностью либо инвалидизацией переболевших.

В случае возникновения вспышек особо опасных инфекций большое значение имеют их своевременная диагностика и типирование патогенных биологических агентов для установления источника заражения, реализации необходимых мер защиты, устранения опасности дальнейшего распространения инфекции, лечения зараженных людей. Характеристиками оптимального метода типирования являются высокая дискриминирующая сила, позволяющая в идеале различать все исследуемые изоляты, а также высокая скорость получения результата, воспроизводимость, простота в исполнении, интерпретации и низкая себестоимость. К важным параметрам относятся возможность сопоставления результатов, полученных разными лабораториями, наличие общедоступных баз данных и международной номенклатуры [3].

На сегодняшний день разработано множество молекулярно-генетических методов, применяемых для изучения эпидемиологической характеристики бактериальных изолятов. Методы генотипирования можно объединить в следующие группы: 1) методы, включающие рестрикцию и электрофорез, 2) методы, основанные на амплификации переменных локусов, 3) методы, основанные на гибридизации, 4) методы, основанные на секвенировании.

1. Методы, включающие рестрикцию и электрофорез

Плазмидный анализ (ПА) используется в бактериологии уже много лет. В данном методе анализируют картину ДНК-паттернов, полученную при электрофорезе интактных плазмид или фрагментов, образованных после расщепления плазмидной ДНК эндонуклеазами рестрикции. Плазмиды как мобильные генетические элементы не являются стабильной характеристикой бактерий, могут спонтанно теряться/приобретаться, передаваться путем

“горизонтального переноса” неродственным микроорганизмам. Плазмидный профиль является важной характеристикой штаммов *Y. pestis*, *B. anthracis*, *V. cholerae* [4, 5].

Пульс-электрофорез (ПЭФ) – метод фракционирования крупных молекул ДНК (от 5 тыс. п.н. до 10 млн. п.н.), полученных после рестрикции хромосом редкощепляющей эндонуклеазой с помощью электрофореза в условиях периодически меняющегося по направлению (“пульсирующего”) электрического поля. ПЭФ был и во многих случаях остается золотым стандартом типирования микроорганизмов, так как обладает высокой воспроизводимостью, дискриминирующей способностью, результаты типирования хорошо согласуются с эпидемиологическими данными, картины ДНК-паттернов легко интерпретируются. По данным А. Sabat. и соавт. [3] наибольшая доля статей по генотипированию посвящена использованию ПЭФ (более 2700 в базе данных PubMed). Широкому распространению метода на практике способствовала стандартизация, трактуемая родство исследуемых штаммов по количеству отличающихся полос на электрофореграмме, предложенная F. Tenover и соавт. [6]. Стабильность результатов ПЭФ при соблюдении условий протокола позволила создать базы данных для большинства видов бактерий. Пульс-электрофорез отлично зарекомендовал себя при расследовании вспышек особо опасных инфекционных заболеваний [7], установлении филогенетических связей различных штаммов [8]. Часто данный метод используется в качестве стандарта генотипирования при разработке новых методов [9, 10]. К недостаткам пульс-электрофореза можно отнести трудоемкость, продолжительное время анализа (3–4 дня), а также возможность резкого изменения электрофоретического профиля даже из-за одной мутации.

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) основан на обработке тотальной ДНК, выделенной из культуры микроорганизмов, эндонуклеазами рестрикции, расщепляющими нуклеиновые кислоты в специфических “сайтах узнавания”. Образующиеся фрагменты ДНК отличаются по количеству и размерам у разных штаммов и анализируются с помощью гель-электрофореза. Данная методика проста в выполнении, однако в некоторых случаях получаемые картины ДНК-паттернов трудно интерпретировать вследствие большого количества рестрикционных фрагментов. Поэтому ПДРФ сочетают с гибридизацией с ДНК/РНК-зондами. Самыми распространенными мишенями для конструирования зондов являются рибосомальные гены, также описано использование инсерционных последовательностей (IS-элементов) [11, 12]. Высокоэффективной оказалась схема типирования на основе ПДРФ с использованием зондов, комплементарных IS-элементам возбудителя чумы, предложенная G. Torrea и соавт. [12]. Однако риботипирование в последние годы применяется редко в связи с высокой трудоемкостью проведения анализа.

Упрощение процедуры анализа возможно за счет использования автоматической станции для риботипирования, хотя это не гарантирует повышения силы дискриминации [13].

Полиморфизм длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ) базируется на расщеплении геномной ДНК комбинацией двух рестриктаз, одна из которых является частощепящей, а другая – редкощепящей. В результате образуется большое количество фрагментов с “липкими концами”. Затем проводят их лигирование с короткими двухцепочечными фрагментами ДНК – адапторами, которые частично комплементарны сайту рестрикции. Образованные продукты амплифицируют с помощью праймеров, которые на 5'-конце содержат последовательность адаптора, а на 3'-конце – 1-3 дополнительных нуклеотида. Добавление этих нуклеотидов необходимо для уменьшения числа фрагментов, образующихся в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР), что делает интерпретацию ДНК-паттернов более легкой. Применение капиллярного электрофореза с флуоресцентно-мечеными праймерами позволяет упростить анализ результатов [14].

Преимуществами ПДАФ являются высокая дискриминирующая способность, воспроизводимость результатов и сопоставимость данных, полученных в разных лабораториях. Данный метод успешно применяется для расследования вспышек особо опасных заболеваний, однако эффективность ПДАФ зависит от выбора адапторов, при недостаточной оптимизации он показывает меньшую разрешающую способность по сравнению с ПЭФ [14, 15]. К недостаткам метода можно отнести трудоемкость (анализ занимает около трех дней) и относительно высокую себестоимость вследствие необходимости использования коммерческих наборов реагентов (ферменты, адапторы, праймеры).

ПЦР с последующей рестрикцией продуктов амплификации (ПЦР-ПДРФ). В отличие от прямого ПДРФ на первом этапе в данном методе проводят амплификацию со специфическими праймерами, ограничивающими исследуемый участок ДНК. Затем с помощью эндонуклеаз рестрикции фрагмент гена расщепляется, а после проведения электрофореза изучаются полученные профили. Это позволяет сократить количество анализируемых фрагментов и облегчить интерпретацию результата, однако увеличивает время проведения анализа. В последние годы данный метод использовался редко. Дискриминирующая сила и воспроизводимость ПЦР-ПДРФ определяются выбором праймеров и рестриктаз. Так, использование данного метода F. Reen [16] для возбудителя холеры позволило провести идентификацию, но было неэффективно для внутривидовой дифференциации микроорганизма. Однако схема, предложенная N. Chowdhury [9], позволила разделить 94 штамма *V. cholerae* биовара Эль Тор, 29 штаммов *V. cholerae* классического биовара и 54 штамма *V. cholerae* O139 на 9, 3 и 6 групп соответственно, что сравнимо с результатами ПЭФ.

2. Методы, основанные на амплификации переменных локусов

Мультиплексная ПЦР – молекулярно-биологический метод, широко используемый в биологической и медицинской практике. При использовании в ПЦР в качестве мишеней генов патогенности, может быть получена клинически значимая характеристика штаммов. Также данная процедура проста в исполнении и легко интерпретируема. В качестве ДНК-мишеней часто используются гены «домашнего хозяйства», например алгоритм типирования возбудителя чумы, предложенный Г.А. Ерошенко и соавт. [17], включает определение наличия генов жизнеобеспечения (*terC*, *ilvN*, *inv*, *glpD*, *napA*, *rhaS* и *araC*). Другими часто используемыми мишенями в ПЦР-типировании являются гены антибиотикорезистентности [18], а также гены, кодирующие факторы вирулентности. Определение генов токсичности и патогенности является важным этапом характеристики штаммов *V. cholerae*, анализируют такие гены, как *toxR*, *hlyA*, *ctxA*, *zot*, *ace*, *tcpA*, *stn*, *tox T* [19].

Технология MGB-зондов (taqman-minor groove binding – модифицированные зонды с повышенной температурой отжига) позволяет использовать ПЦР для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP – single nucleotide polymorphism). С помощью данного метода были определены наиболее эффективные SNP-локусы для типирования микроорганизма *B. anthracis*, геном которого характеризуется выраженной консервативностью [20].

DFR-анализ (different region – DFR). Метод амплификации дифференцирующих фрагментов генома заключается в серии ПЦР с праймерами, фланкирующими фрагменты ДНК-мишеней, присутствующих только у определенных штаммов. Преимуществами данного метода является легкость интерпретации, использование стандартного оборудования, быстрота получения результата. Недостатком является необходимость проведения большого количества параллельных реакций амплификации, поскольку разрешающая сила метода зависит от количества выбранных локусов.

Схема генотипирования *Y. pestis* на основе 23 DFR-локусов, предложенная Y. Li и соавт. [21], показала, что на территории природных очагов Китая циркулируют штаммы 32 типов, причем для каждого очага характерен свой основной DFR-тип. DFR-анализ еще не получил широкого распространения, не разработана единая терминология. Так, алгоритм типирования на основе 14 локусов, предложенный K. Duangsonk и соавт. [22] для возбудителя мелиоидоза, разделивший 98 изолятов *B. pseudomallei* на 59 генотипов, назывался VAT-анализ (variable amplicon typing), а схема, включающая 19 пар праймеров, подобранных на регионы дифференциально присутствующие у различных возбудителей бруцеллеза, отнесена к ПЦР [23].

ПЦР с произвольными праймерами, RAPD (random amplified polymorphic DNA). Метод RAPD осно-

ван на использовании произвольных олигонуклеотидных праймеров длиной 9–10 нуклеотидов, которые отжигаются при низкой температуре на большом количестве сайтов в различных областях генома, что инициирует амплификацию анонимных последовательностей ДНК разной длины. RAPD-типирование – относительно нетрудоемкий и быстрый метод, не требующий подбора специфических праймеров, с низкой себестоимостью и высокой разрешающей способностью.

Для возбудителя сапа разработана схема типирования на основе 6 олигонуклеотидов, позволившая разделить 14 исследуемых штаммов на отдельные RAPD-типы [24]. ПЦП с произвольными праймерами успешно применена для типирования возбудителя холеры, выявлено значительное генетическое разнообразие слабопатогенных штаммов *V. cholerae* различных серогрупп [25].

Основным недостатком ПЦП с произвольными праймерами является низкая межлабораторная воспроизводимость, так как полученный результат зависит от целостности выделенной ДНК, режима и условий проведения ПЦП, что проявляется в изменении RAPD-паттернов.

ПЦП с праймерами на IS-элементы и повторяющиеся элементы, rep-PCR. В данном случае амплификация проводится с праймерами к консенсусной последовательности повторяющихся элементов, рассеянных по геному. Совокупность амплифицированных последовательностей различной длины, заключенных между повторами, анализируется с помощью электрофореза. Среди повторяющихся нуклеотидных последовательностей можно выделить 3 группы: экстрагенные повторяющиеся палиндромы длиной 35–40 п.н. REP (repetitive extragenic palindromes), повторяющиеся межгенные последовательности длиной 124–127 п.н. ERIC (enterobacterial repetitive intergenic consensus) и BOX-элементы длиной 154 п.н. энтеробактерий и стрептококков. При сравнении методов REP, ERIC и RAPD для типирования штаммов *F. tularensis* REP и ERIC продемонстрировали меньшую разрешающую силу, однако большую воспроизводимость [26]. Анализ использования данных подходов для типирования *V. cholerae* показал возможность применения ПЦП с праймерами на повторяющиеся элементы для дифференциации штаммов *V. cholerae* не O1-й/не O139-й группы, а наибольшей дискриминирующей силой обладал метод ERIC-ПЦП [27]. Было показано, что при дифференциации *Y. pestis* с помощью ERIC-ПЦП образуются группы, сходные с MLVA-профилем, что говорит о возможности использования данного метода в эпидемиологическом исследовании чумы [28].

IS-элементы относятся к простым мобильным генетическим элементам и используются для типирования многих возбудителей ООИ. Типирование 77 штаммов возбудителя чумы и 2 штаммов псевдотуберкулеза с использованием праймеров к IS100 позволило разделить исследуемые микроорганизмы

на 16 IS-типов [29]. IS-типирование *F. tularensis* позволило дифференцировать штаммы внутри групп AI и AII, однако штаммы группы B принадлежали к одному генотипу [30].

Также к типированию на основе ПЦП с праймерами на повторяющиеся элементы можно отнести CRISPR-анализ. CRISPR-элементы (CRISPR – clustered regularly interspaced short palindromic repeats) представляют собой короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами, длиной 24–48 п.н. CRISPR-типирование возбудителя чумы, предложенное Y. Cui и соавт. [31], показало зависимость между отдельными типами спейсеров и географическим происхождением исследуемых штаммов. Недостатком метода является необходимость секвенирования для выявления незначительных различий в последовательностях CRISPR-спейсеров [32].

Несмотря на то, что данная группа методов нуждается в стандартизации, в целом ПЦП с праймерами на IS-элементы и повторяющиеся элементы характеризуется хорошей воспроизводимостью, разрешающей силой, сопоставимой с ПЭФ, легкостью проведения анализа и быстротой.

Мультилокусный анализ числа переменных тандемных повторов, MLVA (multiple-locus variable number tandem repeat analysis). Принцип метода MLVA заключается в выявлении тандемно расположенных повторяющихся последовательностей, число повторов которых варьирует у различных штаммов. Тандемные повторы (VNTR – variable number tandem repeat) в зависимости от размера можно разделить на классы: VNTR (более 7 нуклеотидов), SSR/STR (simple sequence repeat/short tandem repeat 2–6 нуклеотидов), SNR (single nucleotide repeat – однонуклеотидные повторы). К MLVA-типированию относят использование первых двух типов повторов, определение количества однонуклеотидных повторов чаще выделяют в отдельный метод SNR-анализ. Существует несколько технических исполнений анализа тандемных повторов: с использованием электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле, а также с применением капиллярного гель-электрофореза в автоматических анализаторах. Первый подход проще и доступнее [33], однако второй более точен, особенно при анализе коротких повторов (STR) [34]. При использовании различных флуоресцентных меток за один запуск на автоматическом анализаторе можно независимо определять длину сразу нескольких ампликонов [35]. Секвенирование ампликонов дает более точные результаты, исключает погрешность, вызванную мутациями внутри VNTR-локуса, однако себестоимость анализа многократно увеличивается [3, 34].

На сегодняшний день метод MLVA наиболее часто применяется для типирования возбудителей ООИ, показывая высокую дифференцирующую способность, а также, что более важно, корреляцию образуемых групп с географической и иной

приуроченностью [36–38]. Дискриминирующая сила данного метода превосходит пульс-электрофорез и многие другие методы, часто позволяя разделить практически все исследуемые штаммы на отдельные MLVA-типы [39, 40]. SNR-анализ показал наибольшую эффективность при типировании *B. anthracis* за счет высокой мутабельности однонуклеотидных повторов [41]. Метод анализа тандемных повторов нуждается в стандартизации, и на данном этапе еще ведутся работы по выбору наиболее эффективных VNTR-локусов [35], также необходимо расширение спектра микроорганизмов в базах данных сети интернет.

Анализ кривых плавления, HRM (high-resolution melting analysis), основан на мониторинге в реальном времени процесса плавления амплифицированных фрагментов ДНК. При нагревании двухцепочечная ДНК денатурирует и происходит высвобождение интеркалирующих красителей, что проявляется снижением уровня флюоресценции. HRM-профиль зависит от длины и ГЦ-состава ампликонов, и при определенных условиях даже однонуклеотидная замена отражается на форме кривой плавления. Быстрота и высокая чувствительность данного метода объясняют его популярность для выявления SNP [42]. Было показано, что HRM также обеспечивает быструю, надежную и недорогую идентификацию и дифференциацию штаммов рода *Brucella*, схема из семи пар праймеров позволила разделить исследуемые штаммы с 99% точностью по сравнению с классическими методами [43]. HRM-анализ на основе генов β -лактамаз был предложен для молекулярного типирования патогенных видов *Burkholderia* [44]. A. Ciannagisoli и соавт. [45] показали, что HRM может дополнить MLVA-типирование *Y. pestis* путем разделения ампликонов с различным числом тандемных повторов быстрее и при более низкой стоимости. Данный метод широко не используется, поскольку требует тщательной оптимизации праймеров и условий, а без стандартизации обмен результатами между лабораториями ограничен.

3. Методы, основанные на гибридизации

В данный момент наиболее востребованным методом на основе гибридизации является технология микроэрреев. ДНК-микроэррей (ДНК-микрочип, биочип) представляет собой подложку, на которую в виде дискретных точек иммобилизовано большое количество ДНК-зондов. Процесс применения биочипов включает несколько этапов: обработку образца, ДНК – ДНК-гибридизацию, детекцию и анализ результатов. На основе размера точек ДНК-эррей делятся на микроэррей (меньше 200 мкм) и макроэррей (более 300 мкм). В качестве зондов в биочипах могут выступать кДНК (такие чипы могут быть использованы для сравнительной геномной гибридизации) или олигонуклеотидные зонды (чаще используются для SNP-типирования) [46].

Технология микрочипов дает возможность одно-

временного анализа огромного количества различных ДНК-последовательностей, позволяя проводить детекцию и дифференциацию нескольких микроорганизмов. Например, Y. Yang и соавт. [4] разработали 2 варианта чипов для обнаружения *B. anthracis*, *Y. pestis*, *Brucella spp.*, *F. tularensis*, *B. pseudomallei*: с универсальными праймерами к гену 16S рРНК и мультиплексный вариант с видоспецифическими праймерами. Биочипы успешно используются для филогенетического анализа и SNP-типирования, в работе G. Pandya и соавт. [47] анализ 40 штаммов *F. tularensis* различных подвидов, проведенный с помощью микроэрреев для секвенирования (resequencing array), позволил выбрать SNP с наибольшей разрешающей силой.

К недостаткам ДНК-микрочипов можно отнести трудности по контролю качества гибридизации каждой ДНК-мишени, необходимость применения сложных статистических алгоритмов и методов нормализации анализа данных [4]. Высокая стоимость оборудования и расходных материалов препятствует использованию данной технологии для рутинного генотипирования ООИ, несмотря на их преимущества.

4. Методы, основанные на секвенировании

Секвенирование – метод, основанный на определении нуклеотидной последовательности исследуемого фрагмента генома. Данные секвенирования однозначны, легко поддаются интерпретации, метод обладает высокой точностью, воспроизводимостью, а также универсальностью. Однако, несмотря на ежегодное снижение себестоимости анализа, цена остается все еще достаточно высокой.

Для стандартизации результатов типирования M. Maiden и соавт. [48] предложили метод мультилокусного сиквенс-типирования (MLST – multiLocus sequence typing), в котором анализируется 6–14 генов “домашнего хозяйства”. К настоящему моменту в базах данных (www.mlst.net, www.pubmlst.org) представлены результаты MLST-типирования *V. cholerae*, *B. pseudomallei*, *Yersinia spp.* и др. Генотипирование на основе секвенирования генов “домашнего хозяйства” наиболее эффективно для эпидемиологического анализа штаммов возбудителя холеры. В серии публикаций по типированию возбудителя чумы описано использование различных наборов генов, как генов «домашнего хозяйства», так и генов вирулентности (*cafI*, *lcrV*, *psaA*, *pla*) [32, 49]. Несмотря на обнаружение определенного полиморфизма, в целом метод обладал недостаточной разрешающей силой, уступая ПЭФ [49]. Для некоторых микроорганизмов метод MLST оказался малоэффективным. У возбудителя сапа было зарегистрировано всего лишь два сиквенс-типа (www.mlst.net), а *B. anthracis* часто образуют единый клональный комплекс со штаммами из группы *cereus* [50].

Иногда для анализа достаточно секвенирования одного полиморфного гена, такого как ген *rpoB* возбудителя бруцеллеза [51]. Однако разрешающая

способность метода увеличивается при возрастании размера и количества анализируемых фрагментов. Для сиквенса-типирования холерных вибрионов с успехом используются межгенный спейсер 16S–23S рРНК, мобильные генетические элементы и гены патогенности [52, 53]. Другой часто анализируемой ДНК-мишенью является однонуклеотидный полиморфизм [51]. Так, набор канонических SNP был использован для филогенетического анализа штаммов сибирской язвы из Свердловска [54].

В последние годы помимо увеличения частоты использования стандартных протоколов секвенирования, разрабатываются новые методики, например пиросеквенирование [55], также все больше публикаций посвящено использованию массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing) для расшифровки последовательности всего микробного генома. При этом полногеномное секвенирование все чаще не только способствует пониманию механизмов патогенности возбудителей или обеспечивает базу для развития других методов типирования, но и самостоятельно выступает в роли метода генотипирования в эпидемиологических и даже судебно-медицинских расследованиях [56, 57].

Выбор оптимального метода генотипирования

Для анализа частоты применения различных методов генотипирования возбудителей ООИ и определения наиболее актуальных молекулярно-биологических подходов мы рассматривали статьи, опубликованные с 1 января 2004 г. по 30 июня 2013 г., представленные в электронных базах данных (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, <http://highwire.stanford.edu/>, <http://elibrary.ru>). Одним из наиболее важных критериев выбора метода генотипирования является дискриминирующая сила – способность различать бактериальные штаммы одного вида. Как правило, методы анализа быстро эволюционирующих маркеров, такие как MLVA, HRM, обладают большей эффективностью дискриминации, чем те, которые опираются на более консервативные маркеры, например MLST. Методы типирования на основе анализа всего генома (ПЭФ, ПДАФ, ПДРФ, геномные микроэреи, полногеномное секвенирование) характеризуются большей разрешающей силой, чем методы типирования, анализирующие ограниченное количество локусов (риботипирование, ПЦР-ПДРФ, MLST). Тем не менее дискриминирующая способность зависит от многих факторов, таких как используемые ферменты и праймеры, условия амплификации. Большинство методов генотипирования характеризуются различной дискриминирующей силой в зависимости от анализируемого вида микроорганизма.

Для микроорганизмов с выраженной клональностью, таких как возбудители сибирской язвы, бруцеллеза, методы генотипирования на основе анализа консервативных маркеров (гены “домашнего хозяйства”, рРНК) неэффективны. Поэтому в большин-

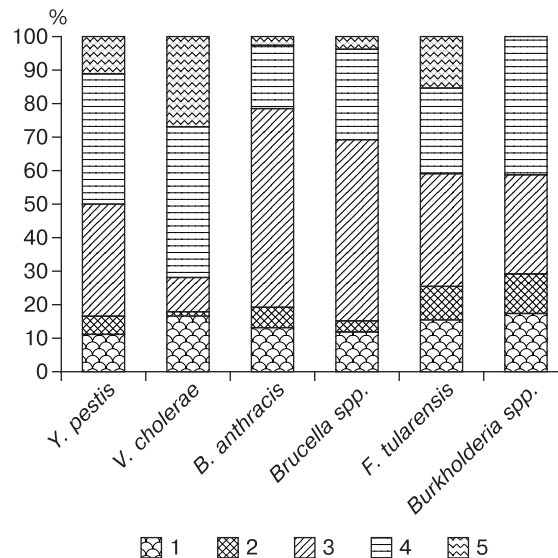


Рис. 1. Распределение частоты использования методов генотипирования для различных возбудителей ООИ. Общее количество публикаций по *Y. pestis* – 36, *V. cholerae* – 243, *B. anthracis* – 47, *Brucella spp.* – 85, *F. tularensis* – 39, *Burkholderia spp.* – 17.

1 – методы, включающие рестрикцию и электрофорез; 2 – методы, основанные на амплификации переменных локусов; 3 – мультилокусный анализ переменных тандемных повторов; 4 – методы, основанные на гибридизации; 5 – методы, основанные на секвенировании.

стве публикаций по типированию данных возбудителей описано использование таких маркеров, как VNTR, SNR, SNP (рис. 1).

Полиморфность геномов *V. cholerae*, *B. pseudomallei* и *Y. pestis* облегчает типирование данных микроорганизмов, для них разработано и применяется большинство известных методов. Накопленная за многие годы информация по типированию с помощью пульс-электрофореза объясняет значительную долю публикаций по использованию данного метода для анализа возбудителя холеры.

Анализ распределения публикаций по годам позволил проследить динамику использования различных методов генотипирования (рис. 2).

Для наглядности результаты по мультилокусному анализу числа переменных тандемных повторов представлены отдельно, поскольку по данному методу начиная с 2006 г. публиковалось наибольшее количество статей. Сравнение количества публикаций за 2010–2012 гг. с аналогичным периодом за 2007–2009 гг. показало рост публикационной активности по методам на основе амплификации переменных локусов. В наибольшей степени интерес возрос к группе методов, основанных на секвенировании. Универсальность данного подхода, отраженная в примерно равных долях публикаций, посвященных его использованию у всех исследуемых микроорганизмов (см. рис. 1), развитие новых методик секвенирования, экспоненциальное снижение себестоимости позволяют предположить, что в будущем данная технология выйдет на первое место среди методов типирования.

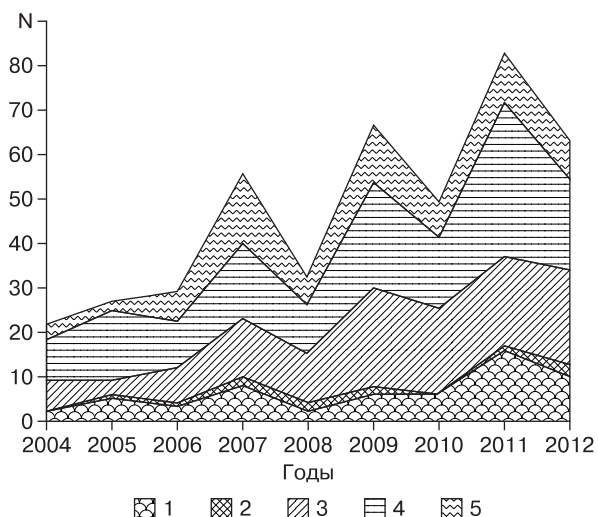


Рис. 2. Распределение публикаций, посвященных использованию различных методов генотипирования, по годам. *N* – количество опубликованных статей, ширина заштрихованного сектора определяет число публикаций.

1 – методы, включающие рестрикцию и электрофорез; 2 – методы, основанные на амплификации переменных локусов; 3 – мультилокусный анализ переменных тандемных повторов; 4 – методы, основанные на гибридизации; 5 – методы, основанные на секвенировании.

Заключение

В последние годы методы генотипирования претерпели существенные изменения: возрос уровень автоматизации, повысилась дискриминирующая сила и пропускная способность, разработаны адекватные средства биоинформатики. Постоянный рост баз данных, содержащих последовательности ДНК и профили типирования, позволяет проще и быстрее проводить сопоставление результатов из разных лабораторий, осуществлять ретроспективный анализ, долгосрочный эпидемиологический надзор за ООИ. К сожалению, в настоящее время нет идеального метода типирования, каждый подход имеет ряд преимуществ и недостатков. Подходящий метод следует выбирать в зависимости от цели, если важна скорость анализа, как в случае определения источника вспышки инфекции, предпочтительны методы на основе амплификации переменных локусов, например MLVA, DFR. С целью проведения филогенетического анализа для сопоставления результатов с предыдущими исследованиями используют ПЭФ, MLST. Наибольшей информативностью обладает метод полногеномного секвенирования, однако он все еще имеет высокую себестоимость, а анализ результатов занимает очень длительное время. Таким образом, на данном этапе развития методов генотипирования оптимальным под-

ходом является сочетание методов анализа локусов с различной степенью полиморфизма, что обеспечит высокую достоверность результатов и точность дискриминации бактериальных штаммов.

Словарь терминов и сокращений

- CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами
- DFR-анализ (different region) – метод амплификации дифференцирующих фрагментов генома
- HRM (high-resolution melting analysis) – анализ кривых плавления высокого разрешения
- MLST (multiLocus sequence typing) – мультилокусное сиквенс-типирование
- MLVA (multiple-locus variable number tandem repeat analysis) – мультилокусный анализ числа переменных тандемных повторов
- NGS (next-generation sequencing) – массовое параллельное (полногеномное) секвенирование
- RAPD (random amplified polymorphic DNA) – ПЦР с произвольными праймерами
- Rep-ПЦР – ПЦР с праймерами на повторяющиеся элементы генома
- SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм
- SNR (single nucleotide repeat) – однонуклеотидные повторы
- VNTR (variable number tandem repeat) – переменные тандемные повторы
- ПА – плазмидный анализ
- ПДАФ – полиморфизм длин амплифицированных фрагментов
- ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
- ПЭФ – пульс-электрофорез

Таблица 2
Сравнение методов генотипирования возбудителей особо опасных инфекций

Метод	Дискриминирующая сила	Воспроизводимость	Простота проведения анализа	Легкость интерпретации	Скорость анализа	Экономическая доступность
ПА	++	++	++	+++	++	+++
ПЭФ	+++	+++	+ / ++	++	+	++
ПДРФ	++	+++	+++	+	++	+++
ПЦР-ПДРФ	++	+++	++	++ / +++	++	++
ПДАФ	+++	+++	+	++	++	++
DFR	++	+++	+++	+++	+++	+++
RAPD	+++	+	+++	+	+++	+++
Rep-PCR	++	++	+++	++ / +++	+++	+++
MLVA	+++	+++	++	++	+++	++
HRM	+++	++	+++	+++	+++	++
Биочипы	+++	+++	+ / ++	++	++	+
MLST	++	+++	+	++	++	+
NGS	+++	+++	+	++	+	+

Примечание. "+" – низкая, "++" – умеренная, "+++ – высокая.

Спейсер – нетранскрибируемая последовательность ДНК, расположенная между повторяющимися элементами генома

ЛИТЕРАТУРА

1. **Yang Y., Wang J., Wen H., Liu H.** Comparison of two suspension arrays for simultaneous detection of five biothreat bacterial in powder samples. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012: 831052.
2. **Мартынюк Р.А., Сандахчиев Л.С., Немцов С.В., Онищенко Г.Г.** Биотерроризм: национальная и глобальная угроза. *Вестник Российской АН.* 2003; 3: 195.
3. **Sabat A.J., Budimir A., Nashev D., Sá-Leão R., van Dijk Jm, Laurent F.** et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Euro Surveill.* 2013; 18(4): 20380.
4. **Бронева Н.В., Марамович А.С., Климов В.Т.** Популяционная изменчивость *Yersinia pestis* в почве из природного очага чумы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2006; 2: 7–11.
5. **Mwansa J.C., Mwaba J., Lukwesa C., Bhuiyan N.A., Ansaruzzaman M., Ramamurthy T.** et al. Multiply antibiotic-resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor strains emerge during cholera outbreaks in Zambia. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135(5): 847–53.
6. **Tenover F.C., Arbeit R.D., Goering R.V., Mickelsen P.A., Murray B.E., Persing D.H.** et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33(9): 2233–9.
7. **Smith A.M., Keddy K.H., De Wee L.** Characterization of cholera outbreak isolates from Namibia, December 2006 to February 2007. *Epidemiol. Infect.* 2008; 136(9): 1207–9.
8. **Safa A., Bhuiyan N.A., Alam M., Sack D.A., Nair G.B.** Genomic relatedness of the new Matlab variants of *Vibrio cholerae* O1 to the classical and El Tor biotypes as determined by pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(3): 1401–4.
9. **Chowdhury N., Asakura M., Neogi S.B., Hinenoya A., Haldar S., Ramamurthy T.** et al. Development of simple and rapid PCR-fingerprinting methods for *Vibrio cholerae* on the basis of genetic diversity of the superintegron. *J. Appl. Microbiol.* 2010; 109(1): 304–12.
10. **Li Z.J., Cui B.Y., Chen H., Chen J.D., Zhao H.Y., Piao D.R.** et al. Molecular typing of *Brucella suis* collected from 1960s to 2010s in China by MLVA and PFGE. *Biomed. Environ. Sci.* 2013; 26(6): 504–8.
11. **Ерошенко Г.А., Павлова А.И., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Кутырев В.В.** Генотипирование штаммов *Yersinia pestis* на основе вариабельности генов биосинтеза рРНК. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2007; 3: 6–10.
12. **Torrea G., Chenal-Francisque V., Leclercq A., Carniel E.** Efficient tracing of global isolates of *Yersinia pestis* by restriction fragment length polymorphism analysis using three insertion sequences as probes. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(6): 2084–92.
13. **Fey P.D., Dempsey M.M., Olson M.E., Chrustowski M.S., Engle J.L., Jay J.J.** et al. Molecular analysis of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis* and *holarctica*. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 128(6): 926–35.
14. **Kantardjiev T., Ivanov I., Velinov T., Padeshki P., Popov B., Nenova R., Mincheff M.** Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997–2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(4): 678–80.
15. **Zhou H., Lou J., Diao B., Cui Z., Pang B., Zhang L.** et al. Comparison of amplified fragment length polymorphism and pulsed-field gel electrophoresis for subtyping of *Vibrio cholerae* serogroups O1 and O139. *Foodborne Pathog. Dis.* 2011; 8(2): 291–8.
16. **Reen F.J., Boyd E.F.** Molecular typing of epidemic and non-epidemic *Vibrio cholerae* isolates and differentiation of *V. cholerae* and *V. mimicus* isolates by PCR-single-strand conformation polymorphism analysis. *J. Appl. Microbiol.* 2005; 98(3): 544–55.
17. **Ерошенко Г.А., Онищук Г.Н., Куклева Л.М., Павлова А.И., Краснов Я.М., Шавина Н.Ю.** и др. Стандартный алгоритм молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012; 3: 25–35.
18. **Романова А.В., Захарова И.Б., Замаев В.С., Викторов Д.В.** Конструирование праймеров для детекции и типирования генов β-лактамаз патогенных видов рода *Burkholderia*. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2012; 2(112): 59–61.
19. **Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д., Авдеева Е.П., Ежова М.И., Шалу О.А.** и др. Фенотипическая и молекулярно-биологическая характеристика штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных из водных объектов окружающей среды Ростова-на-Дону в 2003–2008 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2011; 1: 24–8.
20. **Van Ert M.N., Easterday W.R., Simonson T.S., U'Ren J.M., Pearson T., Kenefic L.J.** et al. Strain-specific single-nucleotide polymorphism assays for the *Bacillus anthracis* Ames strain. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(1): 47–53.
21. **Li Y., Dai E., Cui Y., Li M., Zhang Y., Wu M.** et al. Different region analysis for genotyping *Yersinia pestis* isolates from China. *PLoS One.* 2008; 3(5): e2166.
22. **Duangsonk K., Gal D., Mayo M.** et al. Use of a variable amplicon typing scheme reveals considerable variation in the accessory genomes of isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(4): 1323–34.
23. **Huber B., Scholz H.C., Lucero N., Busse H.J.** Development of a PCR assay for typing and subtyping of *Brucella* species. *Int. J. Med. Microbiol.* 2009; 299(8): 563–73.
24. **Antonov V.A., Tkachenko G.A., Altukhova V.V., Savchenko S.S., Zinchenko O.V., Viktorov D.V.** et al. Molecular identification and typing of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*: when is enough enough? *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008; 102 (Suppl. 1): S134–9.
25. **Ерошенко Г.А.** Молекулярное типирование штаммов *Vibrio cholerae* не O1/ не O139, выделенных на территории российской федерации и других стран СНГ от больных людей. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2005; 2(90): 64.
26. **de la Puente-Redondo V.A., del Blanco N.G., Gutiérrez-Martín C.B., García-Peña F.J., Rodríguez Ferri E.F.** Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(3): 1016–22.
27. **Shuan Ju Teh C., Thong K.L., Osawa R., Heng Chua K.** Comparative PCR-based fingerprinting of *Vibrio cholerae* isolated in Malaysia. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2011; 57(1): 19–26.
28. **Kingston J.J., Tuteja U., Kapil M., Murali H.S., Batra H.V.** Genotyping of Indian *Yersinia pestis* strains by MLVA and repetitive DNA sequence based PCRs. *Antonie v. Leeuwenhoek.* 2009; 96(3): 303–12.
29. **Motin V.L., Georgescu A.M., Elliott J.M., Hu P., Worsham P.L., Ott L.L.** et al. Genetic variability of *Yersinia pestis* isolates as predicted by PCR-based IS100 genotyping and analysis of structural genes encoding glycerol-3-phosphate dehydrogenase (*glpD*). *J. Bacteriol.* 2002; 184(4): 1019–27.
30. **Larson M.A., Fey P.D., Bartling A.M., Iwen P.C., Dempsey M.P., Francesconi S.C.** et al. *Francisella tularensis* molecular typing using differential insertion sequence amplification. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(8): 2786–97.
31. **Cui Y., Li Y., Gorgé O., Platonov M.E., Yan Y., Guo Z.** et al. Insight into microevolution of *Yersinia pestis* by clustered regularly interspaced short palindromic repeats. *PLoS One.* 2008; 3(7): e2652.
32. **Платонов М.Е., Евсеева В.В., Денцовская С.В., Анисимов А.П.** Молекулярное типирование *Yersinia pestis*. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2013; 2: 3–12.
33. **Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Цыганкова О.И., Цыганкова Е.А., Куличенко А.Н.** Использование методов молекулярного типирования *Bacillus anthracis* в референс-центре по мониторингу за возбудителем сибирской язвы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2011; 4(110): 68–70.
34. **Danin-Poleg Y., Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y., Goldshmidt H., Malul E.** et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(3): 736–46.
35. **Vogler A.J., Birdsell D., Wagner D.M., Keim P.** An optimized, multiplexed multi-locus variable-number tandem repeat analysis system for genotyping *Francisella tularensis*. *Lett. Appl. Microbiol.* 2009; 48(1): 140–4.
36. **Кулаков Ю.К., Цирельсон Л.Е., Желудков М.М.** Молекулярно-генетическая характеристика изолятов бруцелл, выделенных от собак и оленей в различных регионах России. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2012; 4: 28–33.

37. **Водопьянов А.С., Мишанькин Б.Н., Павлович Н.В., Пичурин Н.Л.** Генотипическая гетерогенность и географическое разнообразие коллекционных штаммов *Francisella tularensis* по данным VNTR-анализа их ДНК. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2007; 2: 33–40.
38. **Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., Рязанова А.Г., Демина Ю.В., Крива А.С., Еременко Е.И.** и др. Анализ вспышки сибирской язвы в Омской области в 2010 г. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012; 5: 33–6.
39. **Lam C., Octavia S., Reeves P.R., Lan R.** Multi-locus variable number tandem repeat analysis of 7th pandemic *Vibrio cholerae*. BMC Microbiol. 2012; 12: 82.
40. **Price E.P., Hornstra H.M., Limmathurotsakul D., Max T.L., Sarovich D.S., Vogler A.J.** et al. Within-host evolution of *Burkholderia pseudomallei* in four cases of acute melioidosis. PLoS Pathog. 2010; 6(1): e1000725.
41. **Kenefic L.J., Beaudry J., Trim C., Daly R., Parmar R., Zanecki S.** et al. High resolution genotyping of *Bacillus anthracis* outbreak strains using four highly mutable single nucleotide repeat markers. Lett. Appl. Microbiol. 2008; 46(5): 600–3.
42. **Derzelle S., Laroche S., Le Flèche P., Hauck Y., Thierry S., Vergnaud G.** et al. Characterization of genetic diversity of *Bacillus anthracis* in France by using high-resolution melting assays and multilocus variable-number tandem-repeat analysis. J. Clin. Microbiol. 2011; 49(12): 4286–92.
43. **Winchell J.M., Wolff B.J., Tiller R., Bowen M.D., Hoffmaster A.R.** Rapid identification and discrimination of *Brucella* isolates by use of real-time PCR and high-resolution melt analysis. J. Clin. Microbiol. 2010; 48(3): 697–702.
44. **Захарова И.Б., Романова А.В., Тетерятникова Н.Н., Замараев В.С., Викторов Д.В.** Молекулярное типирование и анализ полиморфизма генов β -лактамаз патогенных видов *Burkholderia*. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012; 2: 98–101.
45. **Ciammaruconi A., Grassi S., Faggioni G., De Santis R., Pittiglio V., D'Amelio R.** et al. A rapid allele variant discrimination method for *Yersinia pestis* strains based on high-resolution melting curve analysis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 65(1): 7–13.
46. **Li W., Raoult D., Fournier P.** Bacterial strain typing in the genomic era. FEMS Microbiol. Rev. 2009; 33: 892–916.
47. **Pandya G.A., Holmes M.H., Petersen J.M., Pradhan S., Karanmycheva S.A., Wolcott M.J.** et al. Whole genome single nucleotide polymorphism based phylogeny of *Francisella tularensis* and its application to the development of a strain typing assay. BMC Microbiol. 2009; 9: 213.
48. **Осин А.В., Краснов Я.М., Гусева Н.П., Смирнова Н.И.** Разработка алгоритма MLST-типирования пандемических и предпандемических штаммов *Vibrio cholerae* биовара эльтор. Проблемы особо опасных инфекций. 2011; 1(107): 58–61.
49. **Kotetishvili M., Kreger A., Wauters G., Morris J.G.Jr, Sulakvelidze A., Stine O.C.** Multilocus sequence typing for studying genetic relationships among *Yersinia* species. J. Clin. Microbiol. 2005; 43(6): 2674–84.
50. **Kim K., Cheon E., Wheeler K.E., Youn Y., Leighton T.J., Park C.** et al. Determination of the most closely related *Bacillus* isolates to *Bacillus anthracis* by multilocus sequence typing. Yale J. Biol. Med. 2005; 78(1): 1–14.
51. **Sayan M., Yumuk Z., Bilenoglu O., Erdenlig S., Willke A.** Genotyping of *Brucella melitensis* by *rpoB* gene analysis and re-evaluation of conventional serotyping method. Jpn J. Infect. Dis. 2009; 62(2): 160–3.
52. **Cariri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P.** et al. Characterization of potentially virulent non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains isolated from human patients. Clin. Microbiol. Infect. 2010; 16 (1): 62–7.
53. **Talkington D., Bopp C., Tarr C., Parsons M.B., Dahourou G., Freeman M.** et al. Characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* from Haiti, 2010–2011. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17(11): 2122–9.
54. **Okinaka R.T., Henrie M., Hill K.K., Lowery K.S., Van Ert M., Pearson T.** et al. Single nucleotide polymorphism typing of *Bacillus anthracis* from Sverdlovsk tissue. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(4): 653–6.
55. **Jacob D., Wahab T., Edvinsson B., Peterzon A., Boskani T., Farhadi L.** et al. Identification and subtyping of *Francisella* by pyrosequencing and signature matching of 16S rDNA fragments. Lett. Appl. Microbiol. 2011; 53(6): 592–5.
56. **Hendriksen R.S., Price L.B., Schupp J.M., Gillette J.D., Kaas R.S., Engelthaler D.M.** et al. Population genetics of *Vibrio cholerae* from Nepal in 2010: evidence on the origin of the Haitian outbreak. MBio. 2011; 2(4): e00157–11.
57. **Price E.P., Seymour M.L., Sarovich D.S., Latham J., Wolken S.R.** et al. Molecular epidemiologic investigation of an anthrax outbreak among heroin users, Europe. Emerg. Infect. Dis. 2012; 18(8): 1307–13.

REFERENCES

1. **Yang Y., Wang J., Wen H., Liu H.** Comparison of two suspension arrays for simultaneous detection of five biothreat bacterial in powder samples. J. Biomed. Biotechnol. 2012; 2012: 831052.
2. **Martynjuk R.A., Sandahchiev L.S., Netesov S.V., Onishhenko G.G.** Bioterrorism: national and global threat. Vestnik Rossiyskoy AN. 2003; 3: 195. (in Russian)
3. **Sabat A.J., Budimir A., Nashev D., Sá-Leão R., van Dijk Jm, Laurent F.** et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. Euro Surveill. 2013; 18(4): 20380.
4. **Breneva N.V., Maramovich A.S., Klimov V.T.** The population variability of *Yersinia pestis* in soil samples from the natural focus of plague. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2006; 2: 7–11. (in Russian)
5. **Mwansa J.C., Mwaba J., Lukwesa C., Bhuiyan N.A., Ansaruzzaman M., Ramamurthy T.** et al. Multiply antibiotic-resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor strains emerge during cholera outbreaks in Zambia. Epidemiol. Infect. 2007; 135(5): 847–53.
6. **Tenover F.C., Arbeit R.D., Goering R.V., Mickelsen P.A., Murray B.E., Persing D.H.** et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J. Clin. Microbiol. 1995; 33(9): 2233–9.
7. **Smith A.M., Keddy K.H., De Wee L.** Characterization of cholera outbreak isolates from Namibia, December 2006 to February 2007. Epidemiol. Infect. 2008; 136(9): 1207–9.
8. **Safa A., Bhuiyan N.A., Alam M., Sack D.A., Nair G.B.** Genomic relatedness of the new Matlab variants of *Vibrio cholerae* O1 to the classical and El Tor biotypes as determined by pulsed-field gel electrophoresis. J. Clin. Microbiol. 2005; 43(3): 1401–4.
9. **Chowdhury N., Asakura M., Neogi S.B., Hinenoya A., Haldar S., Ramamurthy T.** et al. Development of simple and rapid PCR-fingerprinting methods for *Vibrio cholerae* on the basis of genetic diversity of the superintegron. J. Appl. Microbiol. 2010; 109(1): 304–12.
10. **Li Z.J., Cui B.Y., Chen H., Chen J.D., Zhao H.Y., Piao D.R.** et al. Molecular Typing of *Brucella Suis* Collected from 1960s to 2010s in China by MLVA and PFGE. Biomed. Environ. Sci. 2013; 26(6): 504–8.
11. **Eroshenko G.A., Pavlova A.I., Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Kuttyrev V.V.** Genotyping of *Yersinia pestis* strains on the basis of variation of ribosomal rRNA biosynthesis gene. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2007; 3: 6–10 (in Russian).
12. **Torrea G., Chenal-Francisque V., Leclercq A., Carniel E.** Efficient tracing of global isolates of *Yersinia pestis* by restriction fragment length polymorphism analysis using three insertion sequences as probes. J. Clin. Microbiol. 2006; 44(6): 2084–92.
13. **Fey P.D., Dempsey M.M., Olson M.E., Chrustowski M.S., Engle J.L., Jay J.J.** et al. Molecular analysis of *Francisella tularensis* subspecies tularensis and holarctica. Am. J. Clin. Pathol. 2007; 128(6): 926–35.
14. **Kantardjiev T., Ivanov I., Velinov T., Padeshki P., Popov B., Nenova R., Mincheff M.** Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997–2005. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12(4): 678–80.
15. **Zhou H., Lou J., Diao B., Cui Z., Pang B., Zhang L.** et al. Comparison of amplified fragment length polymorphism and pulsed-field gel electrophoresis for subtyping of *Vibrio cholerae* serogroups O1 and O139. Foodborne Pathog. Dis. 2011; 8(2): 291–8.
16. **Reen F.J., Boyd E.F.** Molecular typing of epidemic and non-epidemic *Vibrio cholerae* isolates and differentiation of *V. cholerae*

- and *V. mimicus* isolates by PCR-single-strand conformation polymorphism analysis. *J. Appl. Microbiol.* 2005; 98(3): 544–55.
17. **Eroshenko G.A., Odnokov G.N., Kukleva L.M., Pavlova A.I., Krasnov Y.M., Shavina N.Y.** et al. Standard algorithm of molecular typing of *Yersinia pestis* strains. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2012; 3: 25–35. (in Russian)
 18. **Romanova A.V., Zakharova I.B., Zamaraev V.S., Viktorov D.V.** Design of Primers for Detection and Typing of β -Lactamase Genes from Pathogenic Species of Burkholderia. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2012; 2(112): 59–61. (in Russian)
 19. **Lomov J.M., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D., Avdeeva E.P., Ezhova M.I., Shalu O.A.** et al. The phenotypic and molecular biological characteristics of *Vibrio cholerae* El Tor strains isolated from environmental water objects in Rostov-on-Don in 2003–2008. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2011; 1: 24–8 (in Russian).
 20. **Van Ert M.N., Easterday W.R., Simonson T.S., U'Ren J.M., Pearson T., Kenefic L.J.** et al. Strain-specific single-nucleotide polymorphism assays for the *Bacillus anthracis* Ames strain. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(1): 47–53.
 21. **Li Y, Dai E., Cui Y, Li M., Zhang Y, Wu M.** et al. Different region analysis for genotyping *Yersinia pestis* isolates from China. *PLoS One.* 2008; 3(5): e2166.
 22. **Duangsonk K., Gal D., Mayo M.** et al. Use of a variable amplicon typing scheme reveals considerable variation in the accessory genomes of isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(4): 1323–34.
 23. **Huber B., Scholz H.C., Lucero N., Busse H.J.** Development of a PCR assay for typing and subtyping of *Brucella* species. *Int. J. Med. Microbiol.* 2009; 299(8): 563–73.
 24. **Antonov V.A., Tkachenko G.A., Altukhova V.V., Savchenko S.S., Zinchenko O.V., Viktorov D.V.** et al. Molecular identification and typing of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*: when is enough enough? *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008; 102 (Suppl. 1): S134–9.
 25. **Eroshenko G.A.** Molecular typing of *Vibrio cholerae* Non-O1/Non-O139 strains, isolated from cholera patients in the territory of the Russian Federation and other CIS countries. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2005; 2(90): 64. (in Russian)
 26. **de la Puente-Redondo V.A., del Blanco N.G., Gutiérrez-Martín C.B., García-Peña F.J., Rodríguez Ferri E.F.** Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(3): 1016–22.
 27. **Shuan Ju Teh C., Thong K.L., Osawa R., Heng Chua K.** Comparative PCR-based fingerprinting of *Vibrio cholerae* isolated in Malaysia. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2011; 57(1): 19–26.
 28. **Kingston J.J., Tuteja U., Kapil M., Murali H.S., Batra H.V.** Genotyping of Indian *Yersinia pestis* strains by MLVA and repetitive DNA sequence based PCRs. *Antonie v. Leeuwenhoek.* 2009; 96(3): 303–12.
 29. **Motin V.L., Georgescu A.M., Elliott J.M., Hu P., Worsham P.L., Ott L.L.** et al. Genetic variability of *Yersinia pestis* isolates as predicted by PCR-based IS100 genotyping and analysis of structural genes encoding glycerol-3-phosphate dehydrogenase (*glpD*). *J. Bacteriol.* 2002; 184(4): 1019–27.
 30. **Larson M.A., Fey P.D., Bartling A.M., Iwen P.C., Dempsey M.P., Francesconi S.C.** et al. *Francisella tularensis* molecular typing using differential insertion sequence amplification. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(8): 2786–97.
 31. **Cui Y, Li Y, Gorgé O., Platonov M.E., Yan Y, Guo Z.** et al. Insight into microevolution of *Yersinia pestis* by clustered regularly interspaced short palindromic repeats. *PLoS One.* 2008; 3(7): e2652.
 32. **Platonov M.E., Evseeva V.V., Dentovskaja S.V., Anisimov A.P.** Molecular typing of *Yersinia pestis*. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija.* 2013; 2: 3–12. (in Russian)
 33. **Rjazanova A.G., Eremenko E.I., Cygankova O.I., Cygankova E.A., Kulichenko A.N.** Application of *Bacillus anthracis* molecular typing methods by the reference center for the anthrax agent monitoring. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2011; 4(110): 68–70. (in Russian)
 34. **Danin-Poleg Y, Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y., Goldshmidt H., Malul E.** et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(3): 736–46.
 35. **Vogler A.J., Birdsell D., Wagner D.M., Keim P.** An optimized, multiplexed multi-locus variable-number tandem repeat analysis system for genotyping *Francisella tularensis*. *Lett. Appl. Microbiol.* 2009; 48(1): 140–4.
 36. **Kulakov Ju.K., Cirel'son L.E., Zheludkov M.M.** Molecular-genetic characterization of canine and rangiferine *Brucella* isolates from different regions of Russia. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija.* 2012; 4: 28–33. (in Russian)
 37. **Vodopjanov A.S., Mishankin B.N., Pavlovich N.V., Pichurina N.L.** Genotypic heterogeneity and geographic diversity of collection strains of *Francisella tularensis* as determined using the VNTR variability analysis and DNA sequencing. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija.* 2007; 2: 33–40. (in Russian)
 38. **Onishhenko G.G., Kulichenko A.N., Rjazanova A.G., Demina J.V., Kriga A.S., Eremenko E.I.** et al. Analysis of outbreak of anthrax in Omsk region in 2010. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2012; 5: 33–6. (in Russian)
 39. **Lam C., Octavia S., Reeves P.R., Lan R.** Multi-locus variable number tandem repeat analysis of 7th pandemic *Vibrio cholerae*. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 82.
 40. **Price E.P., Hornstra H.M., Limmathurotsakul D., Max T.L., Sarovich D.S., Vogler A.J.** et al. Within-host evolution of *Burkholderia pseudomallei* in four cases of acute melioidosis. *PLoS Pathog.* 2010; 6(1): e1000725.
 41. **Kenefic L.J., Beaudry J., Trim C., Daly R., Parmar R., Zanecki S.** et al. High resolution genotyping of *Bacillus anthracis* outbreak strains using four highly mutable single nucleotide repeat markers. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008; 46(5): 600–3.
 42. **Derzelle S., Laroche S., Le Flèche P., Hauck Y, Thierry S., Vergnaud G.** et al. Characterization of genetic diversity of *Bacillus anthracis* in France by using high-resolution melting assays and multilocus variable-number tandem-repeat analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(12): 4286–92.
 43. **Winchell J.M., Wolff B.J., Tiller R., Bowen M.D., Hoffmaster A.R.** Rapid identification and discrimination of *Brucella* isolates by use of real-time PCR and high-resolution melt analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48(3): 697–702.
 44. **Zaharova I.B., Romanova A.V., Teterjatnikova N.N., Zamaraev V.S., Viktorov D.V.** Molecular typing and polymorphism analysis of β -lactamase genes in pathogenic *Burkholderia* species. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2012; 2: 98–101. (in Russian)
 45. **Ciammaruconi A., Grassi S., Faggioni G., De Santis R., Pittiglio V., D'Amelio R.** et al. A rapid allele variant discrimination method for *Yersinia pestis* strains based on high-resolution melting curve analysis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 65(1): 7–13.
 46. **Li W., Raoult D., Fournier P.** Bacterial strain typing in the genomic era. *FEMS Microbiol. Rev.* 2009; 33: 892–916.
 47. **Pandya G.A., Holmes M.H., Petersen J.M., Pradhan S., Karamycheva S.A., Wolcott M.J.** et al. Whole genome single nucleotide polymorphism based phylogeny of *Francisella tularensis* and its application to the development of a strain typing assay. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 213.
 48. **Osin A.V., Krasnov Ja.M., Guseva N.P., Smirnova N.I.** Elaboration of the Algorithm of MLST-Typing of Pandemic and Pre-Pandemic *V. cholerae* El Tor strains. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2011; 1(107): 58–61. (in Russian)
 49. **Kotetishvili M., Kreger A., Wauters G., Morris J.G.Jr, Sulakvelidze A., Stine O.C.** Multilocus sequence typing for studying genetic relationships among *Yersinia* species. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(6): 2674–84.
 50. **Kim K., Cheon E., Wheeler K.E., Youn Y, Leighton T.J., Park C.** et al. Determination of the most closely related *Bacillus* isolates to *Bacillus anthracis* by multilocus sequence typing. *Yale J. Biol. Med.* 2005; 78(1): 1–14.
 51. **Sayan M., Yumuk Z., Bilenoglu O., Erdenlig S., Willke A.** Genotyping of *Brucella melitensis* by *rpoB* gene analysis and re-evaluation of conventional serotyping method. *Jpn J. Infect. Dis.* 2009; 62(2): 160–3.
 52. **Cariri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P.** et al. Characterization of potentially virulent

- non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains isolated from human patients. Clin. Microbiol. Infect. 2010; 16 (1): 62–7.
53. **Talkington D., Bopp C., Tarr C., Parsons M.B., Dahourou G., Freeman M.** et al. Characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* from Haiti, 2010–2011. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17(11): 2122–9.
54. **Okinaka R.T., Henrie M., Hill K.K., Lowery K.S., Van Ert M., Pearson T.** et al. Single nucleotide polymorphism typing of *Bacillus anthracis* from Sverdlovsk tissue. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(4): 653–6.
55. **Jacob D., Wahab T., Edvinsson B., Peterzon A., Boskani T., Farhadi L.** et al. Identification and subtyping of Francisella by pyrosequencing and signature matching of 16S rDNA fragments. Lett. Appl. Microbiol. 2011; 53(6): 592–5.
56. **Hendriksen R.S., Price L.B., Schupp J.M., Gillette J.D., Kaas R.S., Engelthaler D.M.** et al. Population genetics of *Vibrio cholerae* from Nepal in 2010: evidence on the origin of the Haitian outbreak. MBio. 2011; 2(4): e00157–11.
57. **Price E.P., Seymour M.L., Sarovich D.S., Latham J., Wolken S.R.** et al. Molecular epidemiologic investigation of an anthrax out-

break among heroin users, Europe. Emerg. Infect. Dis. 2012; 18(8): 1307–13.

Поступила 25.12.13

Сведения об авторах:

Савченко Сергей Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. генной диагностики и типирования микроорганизмов, e-mail: doktor@pochta.ru; **Ткаченко Галина Александровна**, канд. мед. наук, доцент, зав. лаб. генной диагностики и типирования микроорганизмов, e-mail: tkachenko_g@mail.ru; **Абуева Асият Исаевна**, мл. науч. сотр. лаб. генной диагностики и типирования микроорганизмов; **Муратова Юлия Олеговна**, мл. науч. сотр. лаб. генной диагностики и типирования микроорганизмов; **Антонов Валерий Алексеевич**, доктор мед. наук, проф., директор ФКУЗ “Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт” Роспотребнадзора; e-mail: vari2@sprint-v.com.ru

МЕДИЦИНСКАЯ ПАЗАРИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.5-002.9-036.1

А.М. Бронштейн^{1,2}, *Н.А. Малышев*², *Н.Г. Кочергин*¹, *С.Н. Жаров*³

ДЕРМАТОБИАЗ У РОССИЙСКОГО ТУРИСТА, ПОСЕТИВШЕГО АРГЕНТИНУ И БРАЗИЛИЮ

Описание случая и обзор литературы

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8;

²Инфекционная клиническая больница № 1, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 63;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 125315, Москва, 1-я Курьяновская ул., 34, корп. 3

*Описан случай дерматобиаза у туриста, посетившего Бразилию и Аргентину. Заражение произошло во время экскурсии на водопады Игуасу. Отмечены проблемы в диагностике тропических кожных миазов и методы лечения. Определены факторы риска инфицирования личинками *Dermatobia hominis* и объективные проблемы в профилактике дерматобиаза.*

Ключевые слова: дерматобиаз; глубокий кожный миаз; *Dermatobia hominis*; турист; Аргентина; Бразилия; водопады Игуасу.

A.M. Bronshteyn^{1,2}, *N.A. Malyshev*², *N.G. Kochergin*¹, *S.N. Jarov*³

DERMATOBIASIS IN A RUSSIAN TOURIST TRAVELLED TO ARGENTINE AND BRAZIL A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119121, Moscow, Russian Federation;

²Infectious clinical hospital N1, 119121, Moscow, Russian Federation;

³Pigorov Russian National Research Medical University, 119121, Moscow, Russian Federation;

*A case of furuncular myiasis is presented as a 65-year-old man travelled to Iguacu Falls in Brazil and Argentine. Furuncle-like lesions were observed on the top of his right shoulder blade and he complained of crawling sensations within his shoulder blade. Two invasive larva of botfly, *Dermatobia hominis*, were extruded from the furuncular lesion of the patient. This condition is endemic to the forested areas of Mexico, Central and South America. Because of widespread travel, furuncular myiasis has become more common in European countries. Awareness of cutaneous myiasis for clinicians should be considered for a patient who has a furuncular lesion and has recently returned from a botfly-endemic area. Misdiagnosis and mismanagement can occur owing to limited awareness of the condition outside endemic areas.*

Key words: furuncular myiasis; tourist; botfly; *Dermatobia hominis*; Russia; Brazil; Argentine; Iguacu Falls.

Для корреспонденции: **Бронштейн Александр Маркович**, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10; ГКБ № 24, отделение гельминтологии, e-mail: bronstein@mail.ru

В связи с ростом зарубежного туризма в тропические страны соответственно возрастает и завоз заболеваний, с которыми недостаточно знакомы врачи в развитых странах, в том числе и в России. Это создает определенные сложности в диагностике и лечении данных заболеваний. Туристической тенденцией в России за последние годы является рост индивидуального туризма в тропические страны с посещением отдаленных регионов, а также мест, где находятся известные исторические или географические достопримечательности, посещение которых может вести к заражению туристов [1–3].

Особую проблему в диагностике и лечении создают болезни и болезненные состояния, связанные с членистоногими [4]. Дерматобиаз – это глубокий миаз кожи, вызываемый паразитированием личинок мух *Dermatobia hominis* (семейство Oestridae). К группе глубоких миазов (*myiasis cutis profunda*)

относятся различные в этиологическом отношении и по характеру клинического течения заболевания, объединяющим фактором которых является глубокое проникновение личинок в дерму, в подкожную жировую клетчатку и глубже лежащие ткани.

Глубокие миазы встречаются преимущественно в тропических странах. Среди них наибольшую медико-социальную значимость имеют африканский миаз (кордилобиаз) и южно-американский миаз (дерматобиаз). Возбудителями глубокого миаза могут быть также личинки мух *Wohlfortia magnifica* и ряд других [4, 5].

Некоторые возбудители глубокого миаза могут образовывать на коже человека образования, похожие на фурункулы. В связи с этим данную группу миазов выделяют в особую группу – фурункулоидные миазы.

Ранее нами уже были описаны случаи кордилобиаза [4]. Дерматобиаз является другим классическим примером фурункулоидного миаза.

Муhy *D. hominis*, личинки которой вызывают дерматобиаз, распространены только в странах Центральной и Южной Америки – от юго-восточной провинции *Veraguas* в Мексике до Парагвая, северной границы Чили, Аргентины и южной границы Бразилии (рис. 1). *D. hominis* обычно обитают в горных влажных тропических лесах. Поэтому они часто встречаются на кофейных плантациях, поскольку кофейные деревья обычно выращивают именно в таких регионах.

Дерматобиаз наносит большой вред сельскому хозяйству. В частности, в некоторых районах Панама перестали пасти скот на пастбищах. В тех странах Южной и Центральной Америки, где распространен дерматобиаз, эта болезнь имеет свое специфическое название среди местного населения: в странах Центральной Америки – *torsale*, в Мексике – *moysuil*, в Бразилии – *berne*, в Колумбии – *mucha*, в Перу – *mirunta*, в Аргентине, Парагвае и Уругвае – *uga*. Англоязычный термин дерматобиаза имеет греческие и латинские корни – *bot fly* [6].

Помимо высокого уровня поражения местного населения относительно часто встречаются случаи и заражения туристов, посетивших страны Центральной и Южной Америки, в том числе

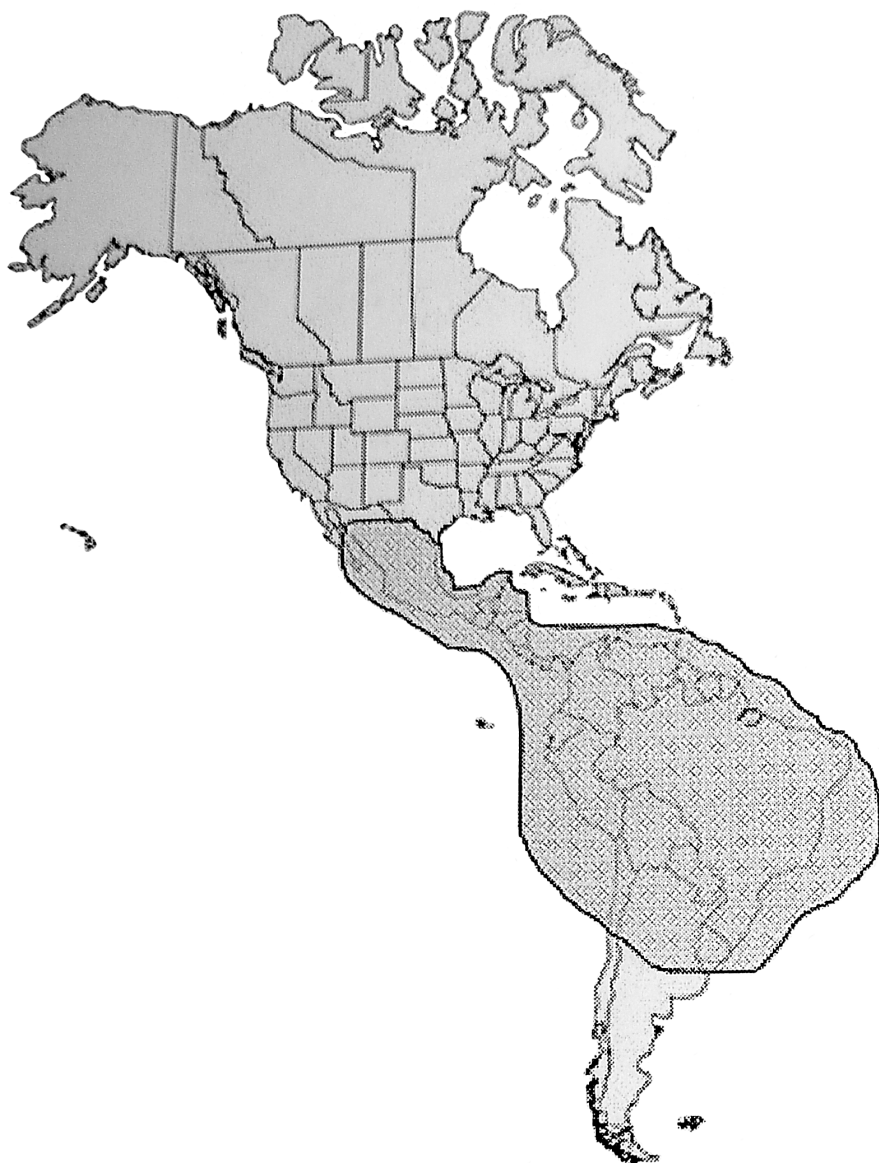


Рис. 1. Географическое распространение *Dermatobia hominis* (Linnaeus f.), © Roxanne Connolly, University of Florida.



Рис. 2. Водопады Игуасу на карте Южной Америки.

Белиз, Сальвадор, Гватемалу, Мексику и др. [6–9]. Описан также один случай дерматобиаза у туриста из Хабаровска, посетившего страны Центральной Америки [10]. Отмечается, что 10% всех завозных случаев кожных тропических заболеваний в Париже обусловлены дерматобиазом [11].

В данном наблюдении описан случай дерматобиаза у российского туриста, путешествовавшего по Аргентине и Бразилии. В период путешествия турист совершил экскурсию на водопады Игуасу* (рис. 2).

Больной Б., 65 лет. С 15.03 по 19.03.13 путешествовал по Бразилии. Во время путешествия по

Бразилии посетил водопады Игуасу, где жил в отеле два дня. С 10.03 по 25.03 путешествовал по Аргентине, по более засушливым территориям. Весь период пребывания в Бразилии и Аргентине носил футболку с длинными рукавами.

В Москве 26.03. в области правой лопатки отметил два бугорка, которые постепенно увеличивались в размере и приняли форму фурункула. Каждый фурункул в центре имел отверстие.

В районной поликлинике 15.05.13 было проведено вскрытие фурункула и удалены две личинки мухи. В связи с сопутствующей бактериальной инфекцией больному был назначен 7-дневный курс антибиотиков. 16.15.13 больной обратился на консультацию в Кабинет паразитарных болезней и тропической медицины ИКБ № 1, где на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины и доставленных личинок мух был диагностирован дерматобиаз (рис. 3). Диагноз подтвержден на кафедре кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а вид личинок в лаборатории Зоологического музея МГУ. В течение последующих семи дней наступило полное выздоровление, без осложнений.

*Водопады Игуасу (порт Iguazú, исп. Iguazú) – это комплекс водопадов на реке Игуасу, расположенный на границе Бразилии (штат Парана) и Аргентины (области Мисьонес). Водопады находятся на границе аргентинского и бразильского национальных парков “Игуасу”. Оба парка были включены в список всемирного наследия ЮНЕСКО (в 1984 и 1986 гг. соответственно). Водопады Игуасу – одно из наиболее посещаемых мест туристами в Южной Америке. Ежегодно здесь бывает 1,5–2 млн посетителей. В 2011 г. по результатам всемирного конкурса водопады Игуасу были признаны одним из семи природных чудес мира. (IGUAÇU Falls, ENCYCLOPÆDIA Britannica)

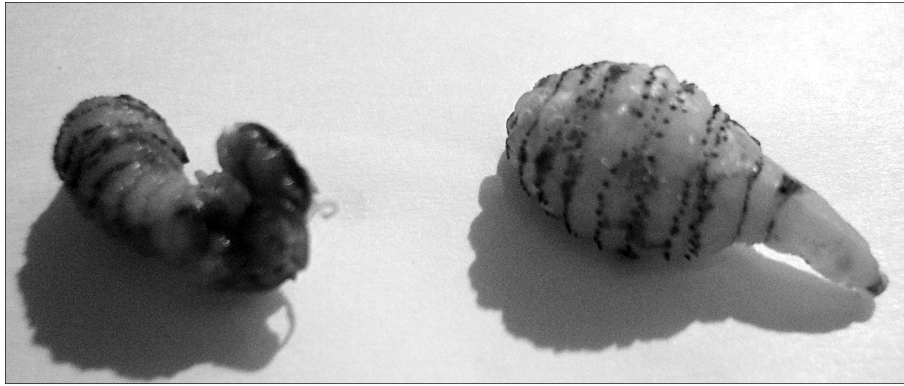


Рис. 3. Личинки *Dermatotobia hominis*. Макропрепарат.

Самка *D. hominis* приклеивает яйца к телу кровососущих двукрылых насекомых (комаров, слепней и др.), где и происходит созревание личинок. При нападении этих насекомых на человека в процессе кровососания высвободившиеся из яиц личинки быстро и активно внедряются в кожу. В начальном периоде развитие личинок происходит безболезненно и больной не знает, что у него под кожей развиваются личинки мухи.

Дальнейшее течение болезни характеризуется формированием через несколько дней на месте внедрения личинок воспалительного инфильтрата, а затем подкожного узла, превращающегося в свою очередь в абсцесс. Он вскрывается с выделением небольшого количества серозно-гнойной жидкости и образованием фистулезного хода, который необходим личинке для доступа воздуха. В полости абсцесса личинка продолжает развиваться и через 1–2,5 мес, полностью созрев (достигая при этом длины 20–25 мм), покидает организм человека и окукливается в почве.

Субъективные ощущения обычно незначительны и сводятся главным образом к умеренному чувству боли, особенно в стадии взрослой личинки.

Личинки *D. hominis* являются эндопаразитами птиц и млекопитающих, в том числе человека, и питаются тканями, в которых паразитируют. У личинок *D. hominis* нет специфических мест локализации, и паразитировать они могут на любых частях тела человека – от половых органов до глаза [12]. Вместе с тем наиболее часто личинки локализуются на нижних конечностях и спине, где наиболее часты укусы кровососущих насекомых. Личинки могут достигать в длину 25 мм, в диаметре 7 мм [5].

При глубоком миазе самки мух обычно откладывают яйца в очагах тех или иных поражений кожи (гноящиеся ссадины, раны, язвы и т. д.). При дерматобиазе поражение кожи возникает в виде ранки, образующейся во время кровососания комаром. Образовавшиеся под кожей личинки, в отличие от таковых при поверхностных миазах, питаются не только некротизированными, но и здоровыми тканями. В подобных случаях у больного иногда могут

отмечаться общие явления в виде повышенной температуры, головных болей, слабости, почти не стихающей острой боли. Определенную опасность представляет локализация личинок вблизи орбиты глаза, ушей и пазух носа [13, 14].

Особую опасность представляет проникновение личинок *D. hominis* в кости черепа новорожденных и головной мозг [15, 16].

Диагностика дерматобиаза основывается на изучении эпидемиологического анамнеза, выяснении, находился ли больной в

эндемических очагах дерматобиаза, и характерной клинической картине – фурункулоидного образования с отверстием в центре.

Лечение дерматобиаза хирургическое – путем удаления личинки. До созревания личинки проведение каких-либо лечебных мероприятий, особенно механического выдавливания, нецелесообразно и может вести к вторичному инфицированию. Лечение начинается при созревшей личинке и расширении отверстия вентиляционного канала и заключается в осторожном удалении личинки путем растягивающих движений кожи в направлении от центра очага.

В целях ускорения выхода личинки можно закапать в воронкообразное отверстие в центре узла какое-нибудь стерильное масло (камфорное, вазелиновое, персиковое и др.). В результате этого личинка, лишившись доступа воздуха, продвигается к поверхности кожи и начинает высовывать конец тела с дыхательным аппаратом.

После удаления личинки освободившуюся полость промывают любым дезинфицирующим раствором и накладывают антисептическую повязку. При осложнении вторичным инфицированием могут быть показаны наружные или системные антибиотики. В последние годы рекомендуется до хирургического лечения провести терапию ивермектином, особенно в случаях с сопутствующей ВИЧ-инфекцией [17].

Профилактические меры борьбы с глубокими миазами сводятся главным образом к раннему выявлению и своевременному рациональному лечению всех кожных поражений, а также предупреждению доступа к ним кровососущих насекомых. С этой целью рекомендуется применение репеллентов.

В соответствии с известными рекомендациями следует носить одежду, как можно более закрывающую тело, шляпу и носки. Репелленты следует наносить на кожу и одежду. В зависимости от климата, влажности, вида переносчика эффективность действия репеллента колеблется от 15 мин до 10 ч. В связи с коротким временем действия репелленты рекомендуют наносить в сумерки, в период особой активности кровососущих насекомых.

Наша практика показывает, что в условиях влажного и жаркого климата далеко не все туристы соблюдают эти рекомендации, хотя и знают о них. Вместе с тем даже соблюдение вышеуказанных рекомендаций не гарантирует предупреждение заражения.

В вышеописанном случае турист старался придерживаться рекомендаций по профилактике укусов. Он носил футболку с длинным рукавом, длинные брюки и шляпу. Одежду обрабатывал репеллентом при экскурсии на водопады. Вследствие особенностей дерматобиаза, для которого характерно безболезненное развитие личинок под кожей, обнаружил фурункулы лишь через несколько дней после приезда в Москву.

Коварство тропических кожных болезней отмечалось нами и ранее при описании случаев развития тропических язв у туристов [3].

Наш опыт показывает, что, хотя, несомненно, туристов следует информировать о мерах профилактики укусов кровососущих насекомых, эти рекомендации для выезжающих в тропические страны имеют относительное значение, или скорее даже больше теоретическое, чем практическое, и не всегда гарантирует профилактику заражения.

Туристы обязательно должны быть информированы, что соблюдение всех мер профилактики, хотя и является обязательным, в то же время не гарантирует профилактики заражения тропическими заболеваниями.

Данное наблюдение свидетельствует также о необходимости информирования и повышения уровня знаний специалистов, оказывающих экстренную амбулаторную помощь. Эпидемиологический анамнез, свидетельствующий о пребывании туриста в эндемических очагах дерматобиаза, клиническая картина, характеризующаяся фурункулоидным образованием с отверстием в центре очага, указывают на возможность инфицирования личинками *D. hominis* и необходимости хирургического лечения. Пребывание детей младшего возраста в эндемических очагах дерматобиаза в Центральной и Южной Америке, особенно новорожденных, представляет для них особую опасность.

Авторы выражают благодарность Н.Е. Вихреву – научному сотруднику Зоологического музея МГУ за помощь в идентификации личинок Dermatobia hominis.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Жаров С.Н., Лучшев В.И., Рахимова О.Ю., Ледоньков Ю.А.** Первый опыт комбинированной терапии лоаоза у российской туристки, посетившей Экваториальную Гвинею. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012; 4: 32–5.
2. **Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Жаров С.Н.** Острый мочеполовой шистосомоз у туриста, посетившего Уганду и Кению: описание случая и обзор литературы. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012; 5: 47–50.
3. **Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Кочергин Н.Г., Кошелева И.В.** Тропические язвы у путешественников. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2009; 5: 35–8.

4. **Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Кочергин Н.Г., Жаров С.Н., Вихрев Н.Е.** Болезни, вызываемые членистоногими – эруцизм клиторис, тунгиоз, кожный и кишечный миазы у российских туристов: анализ случаев и обзор литературы. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2013; 2: 40–6.
5. **Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C.** Diseases caused by arthropods and other noxious animals. In: Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Malden MA: Blackwell Publishing; 2004; vol. 2: 33.8–33.11.
6. **Ofordeme K.G., Papa L., Brennan D.F.** Botfly myiasis: a case report. *CJEM.* 2007; 9: 380–2.
7. **Clyti E., Deligny C., Nacher M., del Giudice P., Sainte-Marie D., Pradinaud R.** et al. An urban epidemic of human myiasis caused by *Dermatobia hominis* in French Guiana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008; 79: 797–8.
8. **Göksu T., Lonsdorf A., Jappe U., Junghanss T.** Furunculoid skin lesions after travel to the tropics. *Internist (Berl).* 2007; 48: 311–3.
9. **Hu J.M., Wang C.C., Chao L.L., Lee C.S., Shin C.M., Telford S.R.** First report of furuncular myiasis caused by the larva of botfly, *Dermatobia hominis*, in a Taiwanese traveler. *Asian. Pac. J. Trop. Biomed.* 2013; 3: 229–31.
10. **Сидельников Ю.Н., Рудик А.А.** Дерматобиоз в Хабаровске. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии* 2008; 13: 169–72.
11. **Clyti E., Pages F., Pradinaud R.** Update on *Dermatobia hominis*: South American furuncular myiasis. *Med. Trop. (Mars.).* 2008; 68: 7–10.
12. **Passos M.R.L., Barreto N.A., Varella R.Q., Rodrigues G.H.S., Lewis D.A.** Penile myiasis: a case report. *Sex. Transm. Infect.* 2004; 80: 183–4.
13. **Boruk M., Rosenfeld R.M., Alexis R.** Human botfly infestation presenting as peri-auricular mass. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 335–8.
14. **Denion E., Dalens P.H., Couppié P., Aznar C., Sainte-Marie D., Carne B.** et al. External ophthalmomyiasis caused by *Dermatobia hominis*. A retrospective study of nine cases and a review of the literature. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2004; 82: 576–84.
15. **Rossi M.A., Zucoloto S.** Fatal cerebral myiasis caused by the tropical warble fly, *Dermatobia hominis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1973; 22: 267–9.
16. **Vijay K., Kalapos P., Makkar A., Engbrecht B., Agarwal A.** Human botfly (*Dermatobia hominis*) larva in a child's scalp mimicking osteomyelitis. *Emerg. Radiol.* 2013; 20: 81–3.
17. **Clyti E., Nacher M., Merrien L., El Guedj M., Roussel M., Sainte-Marie D., Couppié P.** Myiasis owing to *Dermatobia hominis* in a HIV-infected subject: Treatment by topical ivermectin. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46: 52–4.

REFERENCES

1. **Bronstein A.M., Malishev N.A., Jarov S.N., Luchshev V.I., Rahimova O.Yu., Legonkov Yu.A.** A case of loiasis in a Russian tourist traveled to Equatorial Guinea and first experience of successful combined therapy. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2011; 3: 32–5. (in Russian)
2. **Bronstein A.M., Malishev N.A., Jarov S.N.** A case of acute urinary schistosomiasis in a Russian tourist traveled to upper Nile in Kenya and Uganda and review of literature. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2012; 5: 47–50. (in Russian)
3. **Bronstein A.M., Malishev N.A., Kochergin N.G., Kosheleva I.V.** Tropical ulcers in Russian travelers. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases* 2009; 5: 35–8. (in Russian)
4. **Bronshiteyn A.M., Malyshev N.A., Kochergin N.G., Jarov S.N., Vikhrev N.E.** Diseases caused by arthropods – moth larva in clitoris, tungiasis, cutaneous and intestinal myiasis in Russian travelers: report of eight cases and review the literature. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2013; 2: 40–6. (in Russian)
5. **Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C.** Diseases caused by arthropods and other noxious animals. In: Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Malden MA: Blackwell Publishing; 2004; vol. 2: 33.8–33.11.

6. *Ofordeme K.G., Papa L., Brennan D.F.* Botfly myiasis: a case report. CJEM. 2007; 9: 380–2.
7. *Clyti E., Deligny C., Nacher M., del Giudice P., Sainte-Marie D., Pradinaud R.* et al. An urban epidemic of human myiasis caused by *Dermatobia hominis* in French Guiana. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 797–8.
8. *Göksu T., Lonsdorf A., Jappe U., Junghans T.* Furunculoid skin lesions after travel to the tropics. Internist (Berl.). 2007; 48: 311–3.
9. *Hu J.M., Wang C.C., Chao L.L., Lee C.S., Shin C.M., Telford S.R.* First report of furuncular myiasis caused by the larva of botfly, *Dermatobia hominis*, in a Taiwanese traveler. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2013; 3: 229–31.
10. *Sidelnikov Yu.H., Rudik A.A.* Dermatobiasis in Habarovsk. Far East J of Infectious Pathology. 2008; 13: 169–72. (in Russian)
11. *Clyti E., Pages F., Pradinaud R.* Update on *Dermatobia hominis*: South American furuncular myiasis. Med. Trop. (Mars.). 2008; 68: 7–10.
12. *M.R.L., Barreto N.A., Varella R.Q., Rodrigues G.H.S., Lewis D.A.* et al. Penile myiasis: a case report. Sex. Transm. Infect. 2004; 80: 183–4.
13. *Boruk M., Rosenfeld R.M., Alexis R.* Human botfly infestation presenting as peri-auricular mass. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2006; 70: 335–8.
14. *Denion E., Dalens P.H., Couppié P., Aznar C., Sainte-Marie D., Carme B.* et al. External ophthalmomyiasis caused by *Dermatobia hominis*. A retrospective study of nine cases and a review of the literature. Acta Ophthalmol. Scand. 2004; 82: 576–84.
15. *Rossi M.A., Zucoloto S.* Fatal cerebral myiasis caused by the tropical warble fly, *Dermatobia hominis*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1973; 22: 267–9.
16. *Vijay K., Kalapos P., Makkar A., Engbrecht B., Agarwal A.* Human botfly (*Dermatobia hominis*) larva in a child's scalp mimicking osteomyelitis. Emerg. Radiol. 2013; 20: 81–3.
17. *Clyti E., Nacher M., Merrien L., El Guedj M., Roussel M., Sainte-Marie D., Couppié P.* Myiasis owing to *Dermatobia hominis* in a HIV-infected subject: Treatment by topical ivermectin. Int. J. Dermatol. 2007; 46: 52–4.

Поступила 06.12.13

Сведения об авторах:

Бронштейн Александр Маркович, доктор мед. наук, проф., зав. отделом современных методов лечения паразитарных болезней НИИ МПитМ им. Е.И. Марциновского 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. кабинетом паразитарных болезней и тропической медицины Инфекционной клинической больницы № 1, Москва; **Малышев Н.А.**, проф., доктор мед. наук, гл. врач Инфекционной клинической больницы № 1, Москва, Волоколамское ш., 63. ИКБ № 1; **Кочергин Н.Г.**, проф., доктор мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; **Жаров С.Н.**, проф., доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ИКБ № 3.

ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 61:378

*Я услышал и забыл, я увидел и запомнил,
я сделал и понял
Конфуций*

И.И. Косаговская, Е.В. Волчкова, С.Г. Пак

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8

Практические навыки клинической работы до применения их на реальных пациентах студенты должны приобретать в специальных центрах, оснащенных высокотехнологичными тренажерами и компьютеризированными манекенами, позволяющими моделировать клинические ситуации. Одной из важных предпосылок в реализации данного принципа является создание современных симуляционных центров. В статье обсуждаются проблемы, которые необходимо решить для успешного и эффективного внедрения симуляционного обучения в медицинское образование.

Ключевые слова: симуляционное обучение в медицине; симуляционные технологии; симуляционный центр; симуляционный тренинг; имитационные методы; формирование практических компетенций.

I. I. Kosagovskaya¹, E. V. Volchkova¹, S. G. Pak¹

CURRENT PROBLEMS OF THE SIMULATION-BASED EDUCATION IN MEDICINE

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya street, Moscow, Russian Federation, 119991

Practical skills of clinical work before applying them to real patients, students should acquire in special centers, equipped with high-tech simulators and computerized mannequins, permitting to simulate the clinical situations. One of the important prerequisites to the implementation of this principle is the creation of modern simulation centers. In the article there are discussed the problems which must be solved for the successful and effective implementation of a simulation training in the medical education.

Key words: simulation training in medicine; simulation technologies; simulation center; simulation training; simulation techniques; development of practical competencies.

Развитие высокими темпами в современном мире высокотехнологичной медицины предъявляет повышенные требования к качеству оказания медицинских услуг. Качество медицинской помощи и качество жизни пациентов должны лежать в основе оценки как профессиональной деятельности отдельных специалистов и учреждений, так и уровня здравоохранения в целом. В США 98 тыс. случаев смерти в год, которые происходят из-за врачебных ошибок [1]. По РФ такой официальной статистики нет, но проблема формирования практических компетенций врача стоит также достаточно остро. Так, по данным опроса выпускников медицинского вуза 2012 г., только 12% из них оценивают свои знания практических навыков как хорошие [2]. Кроме того, недостаточный уровень развития нетехнических навыков (в том числе работы в команде, лидерства, эффективной коммуникации, уровня знаний и умение принимать правильные решения) – часто встречающиеся причины врачебных ошибок [3–5].

Очевидно, что и современное медицинское образование должно соответствовать происходящей технологической революции и изменению окружающей информационной среды. Высокие современные требования к освоению практических навыков студентами-медиками, к актуализации учебного материала и приближению образовательной среды к новой среде практического здравоохранения делают виртуальные технологии в медицинском образовании ключевым направлением развития высшей медицинской школы.

Актуальность проблемы

Классическая система клинического медицинского образования не способна в полной мере решить проблему качественной практической подготовки врача. Главными препятствиями к этому являются отсутствие непрерывной обратной связи между учащимся и педагогом, невозможность практической иллюстрации всего многообразия клинических ситуаций, а также морально-этические и законодательные ограничения в общении учащихся с пациентом. Поэтому ключевой задачей современного среднего, высшего и последипломного медицинского образования является создание условий для развития у обучающихся широкого спектра компетенций и прочно закрепленных практических навыков без риска нанесения вреда пациенту. Сюда относятся развитие способности быстрого принятия решений и безупречного выполнения ряда манипуляций или вмешательств, особенно при неотложных состояниях [6].

Очевидно, что подготовка специалистов, ответственных за жизнь и здоровье людей, в современном мире просто не может строиться без важнейшего симуляционного компонента. Уже накоплен большой опыт, доказывающий эффективность симуляционного обучения.

Получены многочисленные доказательства, свидетельствующие об успешном переносе приобретенных врачом навыков работы на лечение пациента [7–10], что не могло не привести к экстенсивному развитию сети симуляционных центров. Так, за 5 лет с 2003 по 2008 г. в США резко возросло количество резидентур, где используется симуляционное обучение врачей,

Рейтинг ошибок, допущенных командами СМП, при решении диагностических задач на этапе «Сердечно-легочная реанимация» [19]

	Правильная интерпретация ЭКГ, %	Верный выбор лечения, %
Специализированные и врачебные бригады СМП	17,4	21,2
Фельдшерские бригады СМП	18,7	19,2

специализирующихся по неотложной медицине. Так, в 2003 г. симуляционное обучение существовало в 33 (29%) резидентурах из 134 опрошенных, а в 2008 – в 114 (85%) [11].

Мировая тенденция роста числа симуляционных центров не оставила в стороне и Россию. Формируется круг специалистов в данной области, происходит адаптация международного опыта к особенностям отечественного образования. Уже состоялось несколько российских специализированных раутов со смешанным участием, где помимо решения промоутерских задач организаторов конференций происходило заинтересованное обсуждение действительно важных прикладных аспектов симуляционного обучения. Симуляционные методики прочно вошли в систему медицинского образования и стали неотъемлемой частью подготовки кадров в здравоохранении. В большинстве образовательных учреждений появились новые структурные подразделения – симуляционно-аттестационные центры. За счет децентрализованного развития все они приобрели различную организационную структуру, специализацию, варианты оснащенности, работают по различным методикам и стандартам.

В начале 2012 г. было создано Российское общество симуляционного обучения в медицине (РОСОМЕД), в котором объединили свои усилия энтузиасты и единомышленники – профессионалы в области подготовки медицинских кадров без риска для пациента и врача, с помощью симуляционных технологий. За этот небольшой срок общество РОСОМЕД стало соорганизатором двух крупных общероссийских конференций с международным участием, эксперты общества выступали на европейских и всемирных конгрессах, были начаты и успешно реализованы совместные с ведущими мировыми и отечественными производителями разработки симуляционного оборудования, коллективом авторов было написано первое отечественное руководство “Симуляционное обучение в медицине” [12–15]. Весной 2013 г. при Министерстве здравоохранения Российской Федерации был создан Комитет по Непрерывному медицинскому образованию. Сделаны первые шаги по разработке отечественных стандартов симуляционного тренинга, предложены новые классификации оборудования и симуляционно-аттестационных центров [16–18].

Проведены исследования, доказывающие необходимость повышения эффективности обучения медицинских кадров (см. таблицу), которая может быть достигнута за счет активного внедрения в процесс непрерывного профессионального образования симуляционных тренингов [19].

О терминологии

В настоящее время существуют различные определения понятия “симуляционного обучения”. Если говорить

Для корреспонденции: *Косаговская Ирина Игоревна*, канд. мед. наук, доцент каф. общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: kosagovskaya@gmail.com

об этом подходе безотносительно к профессиональной деятельности, то чаще всего симуляционное обучение рассматривается как обязательный компонент в профессиональной подготовке, использующий модель профессиональной деятельности с целью предоставления возможности каждому обучающемуся выполнить профессиональную деятельность или отдельные ее элементы в соответствии с профессиональными стандартами и/или порядками (правилами) [15].

МакГаги (1999) описывает симуляцию как “человека, устройство или набор условий, которые позволяют аутентично воссоздать актуальную проблему. Студент или обучаемый должен отреагировать на возникшую ситуацию таким образом, как он это сделал бы в реальной жизни” [15].

Дэвид Габа [15] из Стэнфордского университета предложил более подробное определение этого термина, согласно которому симуляция – это “техника (а не технология), которая позволяет заместить или обогатить практический опыт обучаемого с помощью искусственно созданной ситуации, которая отражает и воспроизводит проблемы, имеющие место в реальном мире, в полностью интерактивной манере”. Габа также доказывал необходимость планирования в организации образовательного процесса; он акцентировал внимание на том, что симуляция имеет отношение в первую очередь к обучению, а не к технологии, лежащей в основе симуляции.

Николя Маран и Ронни Главин [15] из Шотландского клинического симуляционного центра описывали симуляцию как “образовательную методику, которая предусматривает интерактивный вид деятельности, «погружение в среду» путем воссоздания реальной клинической картины полностью или частично, при этом без сопутствующего риска для пациента”.

Таким образом, симуляция – это имитация, моделирование, реалистичное воспроизведение процесса. А симуляция в медицинском образовании – это современная технология обучения и оценки практических навыков, умений и знаний, основанная на реалистичном моделировании, имитации клинической ситуации или отдельно взятой физиологической системы, для чего могут использоваться биологические, механические, электронные и виртуальные (компьютерные) модели.

Симуляционное обучение должно проводиться специально обученными штатными инструкторами (преподавателями-тренерами, учебными мастерами), которые совместно с практикующими специалистами (экспертами) будут создавать и накапливать багаж различных сценариев, вести методическую работу, а также совместно с техническими работниками (техниками и инженерами) разрабатывать и поддерживать в рабочем и безопасном состоянии средства обучения (программное обеспечение, компьютеры, тренажеры, симуляторы, фантомы, модели и профессиональное оборудование) на основе системы инженерно-технического обслуживания и снабжения расходными материалами.

Одним из важных этапов симуляционного обучения является дебрифинг.

Дебрифинг (от англ. debriefing – обсуждение после выполнения задания) – следующий вслед за выполнением симуляционного упражнения его разбор, анализ «плюсов» и «минусов» действий обучаемых и обсуждение приобретенного ими опыта. Этот вид деятельности активизирует рефлексивное мышление у обучаемых и обеспечивает обратную связь для оцен-

ки качества выполнения симуляционного задания и закрепления полученных навыков и знаний. Как показывают исследования, обучаемые имеют ограниченное представление о том, что происходит с ними, когда они вовлечены в процесс симуляционного опыта. Находясь в центре событий, они видят только то, что можно увидеть с точки зрения активного участника [20]. Поэтому именно благодаря дебрифингу симуляционный опыт превращается в осознанную практику, которая в итоге поможет обучаемому подготовиться как эмоционально, так и физически к будущей профессиональной деятельности.

По мнению G. Salvoldelli и соавт. [21] проведение дебрифинга значительно повышает эффективность симуляционного занятия по кризисным ситуациям в анестезиологии. В другом исследовании было установлено, что включение дебрифинга в симуляционное обучение анестезиологов повышало эффективность обучения, а также длительность сохранения курсантами полученных знаний и навыков [22].

Формы и способы медицинского симуляционного обучения

История применения медицинской симуляции в обучении врачей насчитывает многие тысячелетия и неразрывно связана с развитием медицинских знаний и ходом научно-технического прогресса. Так, успехи химической промышленности обусловили появление пластмассовых манекенов, прогресс компьютерных технологий предопределил создание виртуальных тренажеров и симуляторов пациента.

В системе отечественного здравоохранения, в числе прочего, появились и широко внедряются разнообразные фантомы, модели, муляжи, тренажеры, виртуальные симуляторы и другие технические средства обучения, позволяющие с той или иной степенью достоверности моделировать процессы, ситуации и иные аспекты профессиональной деятельности медицинских работников. При этом, если отдельные фантомы для отработки простейших практических навыков в некоторых учебных заведениях использовались давно, то внедрение сложных виртуальных симуляторов и системы управления их применением в образовании появились лишь в последнее десятилетие. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт применения имитационных методов в образовании, в том числе и медицинском [14].

Начинающим свою практическую работу врачам требуется достаточно длительный период для овладения практическими навыками выполнения различных врачебных вмешательств. Так, по данным разных авторов, врачам, специализирующимся в области эндовидеохирургии, необходимо выполнить от 10 до 200 лапароскопических холецистэктомий, 20–60 фундопликаций и т.д. [23, 24].

К традиционным формам обучения практическим навыкам врача относятся следующие варианты: на животных, на трупах, с участием пациентов (ассистенции при курации и на операциях). Все эти варианты обучения имеют значительные недостатки – при обучении на животных необходимо содержать и обслуживать виварий, оплачивать работу его сотрудников, закупать животных; при этом количество и время выполнения манипуляций ограничено, необходим постоянный индивидуальный контроль преподавателя с субъективной оценкой работы обучаемого, существуют организационные проблемы использования наркотиков, необходимо учитывать протесты защитников прав животных, этические проблемы

и т.д. Так же сложно и неудобно обучение на трупах, что требует организации специальной службы, при этом работа нереалистична.

Чтобы достичь должного уровня практических навыков, необходимо выполнить 100–200 процедур под контролем преподавателя. При этих вариантах обучения необходимо дорогостоящее оборудование, наборы инструментов и расходных материалов. И наконец, за счет опасности нанесения вреда пациенту, риска развития ятрогенных осложнений получение начальных, базовых практических навыков с участием пациентов надо считать недопустимым [23].

Единственный эффективный и безопасный способ отработки практических умений в настоящее время предоставляют виртуальные технологии. Смоделированные на компьютере ситуации активно реагируют на действия курсантов и полностью имитируют физиологический ответ пациента на действия врача либо воспроизводят адекватную реакцию тканей на манипуляции хирурга. Врачи, освоившие практические навыки при помощи виртуальных тренажеров, значительно быстрее и увереннее переходят к настоящим вмешательствам, их дальнейшие реальные результаты становятся более профессиональными. Кроме того, компьютерное моделирование, основанное на объективных данных реального пациента (МРТ, КТ, УЗИ и т.п.) позволяет заранее спрогнозировать и даже отработать предстоящее исследование или операцию, что снижает потенциальный риск и повышает качество медицинской помощи [25].

Тренинг на роботах – симуляторах пациента позволяет оценить исходный уровень командной работы и значительно его повысить в процессе обучения. В исследовании, проведенном на симуляторах при моделировании травматического шока, доказано достоверное возрастание командного мастерства в процессе тренинга [26]. Вместе с тем стоит учитывать данные исследования, в котором доказано, что усвояемость навыков СЛМР выше на роботах-симуляторах, чем на тренажерах [27].

В настоящее время десятки компаний по всему миру производят виртуальные симуляторы для многих медицинских специальностей. Им посвящены десятки ежегодных конференций, публикуются сотни статей [28]. Виртуальные тренажеры имеют ряд несомненных преимуществ перед вариантами обучения, на которых останавливались выше – нет текущих финансовых затрат, продолжительность и режим обучения не ограничены по времени, возможно любое количество повторений упражнения с автоматической, мгновенной и беспристрастной качественной и количественной оценкой до достижения его полного доказанного освоения и закрепления, не требуется постоянного присутствия преподавателя, методические рекомендации осуществляются автоматически, программа сама указывает на допущенные ошибки, выполняется объективная сертификация. Уже первые выполненные исследования N. Seymour [29], T. Grantcharov [30] показывают преимущества виртуальных тренажеров. По данным авторов, использование виртуального тренажера в учебном процессе существенно, в 2,5 раза, снижает количество ошибок, которые допускают начинающие хирурги при выполнении своих первых лапароскопических операций. Результаты исследований подтверждают обоснованность продолжающегося внедрения симуляционных виртуальных технологий в программы медицинского обучения и тренингов.

Реалистичность симуляционного оборудования (fi-

delity), используемого для обучения медработников, подразделяется на семь уровней [31]. При разработке тренажеров каждый последующий уровень сложнее воплотить в жизнь. В соответствии с данными уровнями реалистичности можно классифицировать все симуляторы:

1. Визуальные, когда применяются традиционные технологии обучения – схемы, печатные плакаты, модели анатомического строения человека. Также это могут быть простейшие электронные книги и компьютерные программы. Базой любого практического навыка является зрительное симуляционное обучение, во время которого отрабатывается правильная последовательность действий при выполнении врачебных манипуляций. Недостаток заключается в отсутствии практических тренировок обучаемого.

2. Тактильный, когда воспроизводится пассивная реакция фантома. В данном случае отрабатываются мануальные навыки, скоординированные движения и их последовательность. Благодаря реалистичным фантомам можно довести до автоматизма отдельные манипуляции, приобрести технические навыки их выполнения.

3. Реактивный, когда воспроизводятся самые простые активные реакции фантома на действия студента. Оценка точности действий обучаемого человека осуществляется лишь на базовом уровне. Подобные манекены и тренажеры изготавливаются из пластика, дополняются электронными контроллерами.

4. Автоматизированный – это реакции манекена на внешние воздействия. В таких симуляторах используются компьютерные технологии на основе скриптов, когда на определенные действия дается конкретный ответ фантомом. Отрабатываются когнитивные умения и сенсорная моторика.

5. Аппаратный – обстановка медицинского кабинета, операционной. Благодаря таким обучающим системам достигается уверенная способность действовать в аналогичной реальности.

6. Интерактивный – сложное взаимодействие манекена-симулятора с медицинским оборудованием и курсантом. Автоматическое изменение физиологического состояния искусственного пациента, адекватный ответ на введение лекарств, на неправильные действия. На этом уровне можно напрямую оценить квалифицированность практиканта.

7. Интегрированный – взаимодействие симуляторов и медицинских аппаратов. В ходе операции виртуальные тренажеры демонстрируют все необходимые показатели. Отрабатывается психомоторика, сенсомоторика технических и нетехнических навыков. Переход на последующий уровень реалистичности удорожит симуляционное оборудование втрое (правило «утроения»).

Отдельно хотелось бы остановиться на такой форме симуляционного обучения как «стандартизованный пациент». Стандартизованный пациент – человек (как правило, актер), обученный имитировать заболевание или состояние с высокой степенью реалистичности, так что даже опытный врач не сможет распознать симуляцию. Работа со «стандартизованным пациентом» позволяет оценить навыки сбора анамнеза, соблюдение деонтологических принципов и оценить клиническое мышление врача.

Применение актеров вместо больных в ходе практических занятий впервые было апробировано в 1963 г. преподавателями Университета Южной Калифорнии при обучении студентов-медиков в рамках трёхгодичной программы обучения неврологов. Роль пациентов играли ак-

теры, обученные изображать патологические состояния. Описание данного опыта было опубликовано в 1964 г., но тогда, полвека назад, метод посчитали дорогостоящим и ненаучным. Затем в 1968 г. была введена практика использования помощников для демонстрации гинекологического обследования. Более широко подобная скрытая интеграция актеров, изображающих пациентов, в работу клиник произошла в 70-е годы, в ходе чего произошла смена названия «пациентов-инструкторов» на «стандартизированных пациентов».

Медицинский совет Канады в 1993 г. впервые включил оценку навыков студентов-медиков с помощью стандартизированных пациентов в программу выдачи лицензий, а в следующем году этот метод оценки знаний и навыков был официально принят образовательной комиссией для выпускников иностранных медицинских институтов [15]. Научные исследования доказали очевидную эффективность симуляционного обучения по сравнению с традиционным (рис. 1) [21].

Валидность, надежность и практичность «практического клинического экзамена» была подтверждена и описана во многих исследованиях, данные стали основанием для официального утверждения National Board of Medical Examiners (NBME) практики использования стандартизированных пациентов на IV–VII курсах обучения. Первое обязательное тестирование студентов-медиков США (Клинические навыки – этап II) было выполнено в 2004 г. как часть государственной программы лицензирования [21]. Практика использования «стандартизованного пациента» существует и в системе российского медицинского образования, однако широкого распространения, в силу дороговизны и трудности организации, она не получила [32].

Говоря о современных симуляционных образовательных технологиях следует, по-видимому, разделять понятие технологии обучения практическим умениям и алгоритмам с использованием специализированных тренажеров и манекенов и понятие симуляции – клинического моделирования критических ситуаций с применением специализированной учебной системы, основным компонентом которой является многофункциональный компьютеризированный манекен – имитатор реального пациента [33].

Первое подразумевает обучение определенному практическому умению или даже группе умений, методике или алгоритму с использованием тренажеров или манекенов различной степени сложности. Основная цель такого обучения – научить специалиста работать руками, давая ему возможность производить конкретные практические манипуляции, такие как интубация, обеспечение сосудистого доступа, дефибриляция и многие другие. К этому понятию можно отнести и практическую отработку отдельных методик и алгоритмов, которая становится возможной в ходе практической работы на муляжах и позволяет врачу представить в деталях, упорядочить и запомнить необходимый порядок действий в критической ситуации. Это индивидуальное обучение специалиста без привязки к работе его в команде, не требующее воссоздания реалистичности пациента, места оказания неотложной помощи или анестезиологического пособия и всей ситуации с пациентом в целом.

Второе понятие – симуляция в неотложной медицине – подразумевает более широкий контекст. Основными задачами симуляционного обучения является обучение работе с больным в критической ситуации в условиях, максимально приближенных к тем, в которых обычно

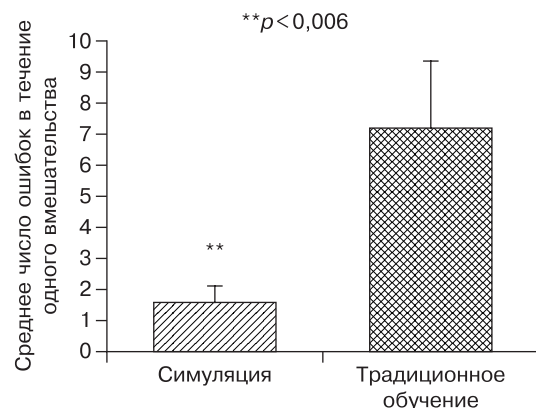


Рис. 1. Результаты рандомизированного анонимного клинического исследования эффективности симуляционного обучения в операционной [41].

работает специалист. Эти условия воссоздают внешний вид реального пациента и его жизненно важные функции (начиная с возможности разговаривать, дышать, воспроизводить пульсацию на периферических сосудах, звуки, тоны, шумы сердца, легких, желудочно-кишечного тракта до фиксирования показателей на мониторах настоящего медицинского оборудования). Компьютерная программа позволяет менять параметры пациента и создавать сценарии – клинические воссоздавать различные критические состояния, с которыми обучающийся специалист будет учиться справляться, используя свои знания, аналитические способности, клинический опыт, практические умения и навыки, необходимое медицинское оборудование и личностные особенности. Основным смыслом симуляционного обучения в максимальной имитации всех компонентов, которые могут быть задействованы в реальной жизненной ситуации, связанной с лечением больного в критической ситуации. Должно быть обеспечено максимальное воспроизведение места, где развиваются события (это может быть операционная, оборудованная всем необходимым, палата интенсивной терапии с реальными кроватями и соседями справа и слева, машина скорой помощи, оснащенная согласно утвержденным стандартам и т.д.). Возможно, если это уместно, воссоздание психологических моментов происходящих событий, которые достигаются привлечением «актеров» – студентов-медиков, сотрудников лечебного учреждения или просто добровольцев.

И, конечно же, для проведения симуляционного обучения должна быть сформирована команда, в составе которой врач будет оказывать необходимую помощь. Необходимо помнить, что одна из основных задач симуляционного обучения – обучение работе в команде со своими коллегами. Это позволяет научиться быстрому распределению ролей и обязанностей, принятию собственных решений или беспрекословному подчинению старшему в команде и, в конечном итоге, к эффективному и профессиональному решению возникшей у пациента проблемы.

Методологические подходы к симуляционному обучению

Для эффективного применения имитационного обучения необходимо соблюдение основных методологических и организационных принципов [15]:

1. Интеграция симуляционного обучения в действующую систему профессионального образования на всех уровнях.

2. Наличие законодательной базы, в которой содержится норма о допуске к работе (обучению) с пациентами, а также перечень обязательных компетенций по специальностям, требующих первоочередной организации имитационного обучения. В результате должно стать нормой недопущение (отстранение) к обучению (работе) с пациентами лиц, не прошедших аттестацию с помощью симуляционных методик в соответствии с перечнем компетенций по своей специальности (уровню образования). Законодательная база должна быть гибкой и совершенствоваться по мере развития этого направления.

3. Интенсивная организация учебного процесса, модульное построение программы имитационного обучения и возможности для одновременного обучения разных категорий медицинского персонала (по виду и по специальности).

4. Объективность аттестации на основе утвержденных стандартов (правил), на соответствие критериям и с проведением документирования и видеорегистрации процесса и результатов педагогического контроля, в ходе которого воздействие личности экзаменатора должно стремиться к нулю.

5. Присутствие независимых экспертов и наблюдателей при процедурах государственной аттестации обязательно из числа работодателей (профессиональных сообществ), а также двух членов обществ, связанных с защитой прав пациентов (каждый раз меняющихся).

6. Единая система оценки результатов симуляционного обучения (для всех организаторов, использующих данные симуляционные методики).

7. Наличие системы государственного учета результатов прохождения соответствующих модулей имитационного обучения специалистами (реестр специалистов).

8. Наличие системы подготовки персонала (преподавателей, инструкторов), обеспечивающего симуляционное обучение.

Принципиально новым стал и педагогический подход к созданию симулятора. Целью симуляционного обучения становится не только овладение мануальными техническими навыками. Обучаемый должен осознавать свою присутствие в лечебной среде, свою неразрывную связь с оперируемым пациентом, с его патологическим состоянием. Для этого лечебные кейсы реализуются в виде задач. Обучаемому предлагается не только выполнить технические действия, но и оценить клиническую ситуацию, принять верное тактическое решение. Действия оператора-симулятора не просто изменяют виртуальные ткани, он ухудшает состояние виртуального пациента, провоцирует развитие у него осложнений, с которыми далее придется бороться. Это, несомненно, повышает реализм симуляции и значимость такого обучения в целом.

Существует наглядный инструмент (пирамида Миллера, рис. 2) для оценки прогресса студента (ординатора) – от новичка до эксперта. На самом низшем уровне, у студента есть освоенное знание, которое он может использовать для решения тестов и на письменных или устных экзаменах. В стадии «знает как» (know how), они могут использовать свои знания в более сложных по форме проведения экзаменах, которые требуют применения знаний. В стадии «показывает как (демонстрирует)» (show how), они могут продемонстрировать свои навыки в симулированных условиях или на сертификационных экзаменах. Но только в стадии «делает» (does) они используют свои навыки в реальной практике [34].

Эта простая модель ступеней оценки клинической

компетентности свидетельствует о том, что анализ клинической компетентности с помощью симуляционных технологий проводится на ступени «показывает как (демонстрирует)», «делает» и при этом оценивается выполнение или активное участие в проведении того или иного навыка.

Внедрение контроля уровня подготовленности через систему симуляционного обучения, обязательного этапа аттестации в условиях симуляционного обучения профессиональной деятельности для каждого студента и стажера могло бы способствовать решению проблемы сертификации кадров. При этом общепризнанно, что процесс такого контроля не должен носить карательный характер, а основные усилия следует направить на содействие профессиональному развитию, выявлению ограничений и снижению риска, который может нести плохо подготовленные врач или медицинская сестра.

Стандартный учебный модуль или стандартный имитационный модуль (СИМ) [15, 35] – единица учебного процесса имитационного обучения, равная трем часам рабочего времени учебного центра, отведенного на непосредственное взаимодействие обучающихся со средствами обучения (практическую подготовку), сопровождаемое педагогическим контролем. Каждая такая единица имеет сформулированный конечный результат подготовки и определенную стоимость. Наличие такой единицы учебного процесса будет позволять производить расчеты потребности подготовки специалистов. СИМ необходим для организации учебного процесса, и каждый из них включает в себя перечень практических навыков, которые будут сформированы (проконтролированы) у обучающихся в течение этого времени.

Перечень навыков в СИМе должен быть объединен по тематическому принципу, по задействованному для этого оборудованию и достижимости учебных целей за 3 ч. Помимо клинических СИМов необходима разработка СИМов для обучения новых сотрудников центров имитационного обучения и привлекаемых для этого экспертов. СИМы могут быть реализованы как отдельные тренинги и/или быть составной частью более обширной программы имитационного обучения.

СИМ предполагает только практические занятия. Для проведения обучения по одной теме может быть реализовано подряд несколько СИМов. Каждый СИМ, осуществляемый в виде тренингов, должен непременно иметь следующие четыре части:

1. Входной контроль уровня подготовленности, инструктаж, постановку целей и задач тренинга (до 20% времени);

2. Непосредственное выполнение учебного задания;

3. Дебрифинг, обсуждение выполнения;

4. Итоговое выполнение (до 10% времени).

На вторую и третью часть должно отводиться не менее 70% времени, при этом в зависимости от вида компетенций распределение между ними может соотноситься от 60:10 для отдельных навыков до 30:40 для профессиональной деятельности в целом. В аннотации к каждому СИМу должно быть указано, помимо перечня компетенций, максимальное количество обучаемых в группе.

В настоящее время обязательность симуляционного обучения и/или контроля определена:

- для студентов в приказе Минздравсоцразвития России от 15 января 2007 г. № 30 «Об утверждении порядка допуска студентов высших и средних медицинских учебных заведений к участию в оказании медицинской помощи гражданам», где упоминаются

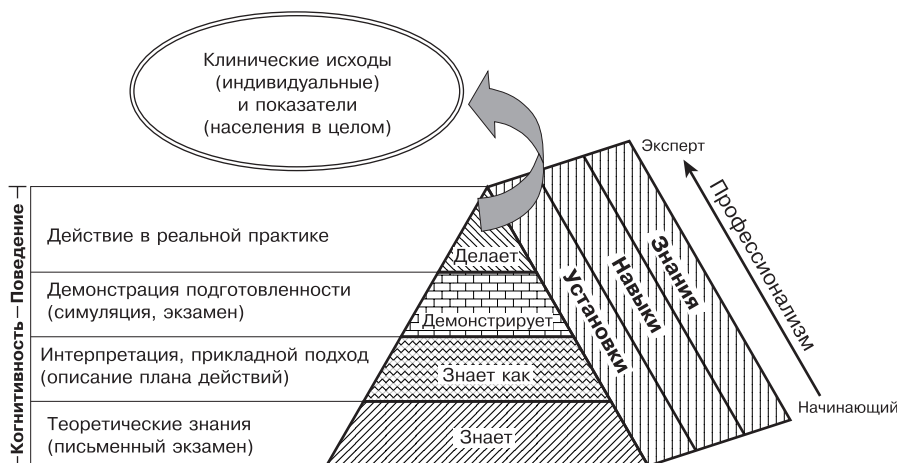


Рис. 2. Пирамида Миллера [33].

муляжи (фантомы), но объемы и правила их использования никак не регламентируются [36];

- для интернов и ординаторов в приказах Минздравсоцразвития России от 5 декабря 2011 г. № 1475н [37] и № 1476н [38] “Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (ординатура, интернатура)” утверждается, что обучающий симуляционный курс должен составлять 108 академических часов (3 зачетные единицы) для ординаторов и 72 академических часа (2 зачетные единицы) для интернов;

- в письме Минздравсоцразвития России от 18 апреля 2012 г. № 16-2/10/2-3902 [39] уточняется, что подготовка по программам послевузовского профессионального образования в интернатуре и ординатуре в соответствии с вышеуказанными приказами осуществляется с 2012/13 гг., к практике могут быть допущены лица, успешно освоившие дисциплины образовательной программы и завершившие обучающий симуляционный курс.

Таким образом, законодательно утверждено, что использование симуляционного обучения обязательно для программ среднего, высшего и послевузовского непрерывного медицинского образования и должно предшествовать практике. Тем не менее необходимо определить, как должно функционировать это направление для грамотного использования всех его преимуществ.

Типологизация и организация симуляционных центров

Работа симуляционного центра зависит от многих факторов. Это наличие специализированных помещений, рассчитанных на размещение имеющегося набора оборудования и будущих учащихся, организация процесса обучения и менеджмента.

Некоторые из этих факторов определяются финансированием и устанавливаются по умолчанию. Но многие вопросы может определять профессорско-преподавательский коллектив, например учебные планы и структуру обучения. Здесь очень многое зависит от личного отношения педагогов к симуляционной медицине. В настоящий момент рассматривается вопрос о создании инновационной структурной единицы в системе обучения – полноценной симуляционной клиники. Можно предположить, что это и есть то недостающее

звено, обеспечивающее образовательную преемственность между доклиническим и клиническим этапами обучения [40, 41]. По сути дела, сглаживается грубый переход, существовавший между обучением в аудитории и обучением в клинике. Это, несомненно, уменьшит стресс, который испытывает начинающий врач при выполнении той или иной методики у постели больного, и благоприятно отразится на качестве лечения.

Симуляционные методики прочно вошли в систему медицинского образования и стали неотъемлемой частью подготовки кадров в здравоохранении. В большинстве образовательных учреждений появились новые структурные подразделения – симуляционно-аттестационные центры. За счет децентрализованного развития все они приобрели различную организационную структуру, специализацию, варианты оснащенности, работают по различным методикам и стандартам.

Для приведения всего многообразия существующих на сегодняшний день структур симуляционного обучения можно их систематизировать по целому ряду признаков [42]:

1. Размеры: от нескольких комнат до многоэтажных отдельно стоящих учебных корпусов.
2. География: “столичные” симуляционные центры; федеральные, областные, районные центры; малые города.

3. По медицинским специальностям:

- Специализированный

Обучение ведется по одной или нескольким смежным дисциплинам, например, по специальности “анестезиология, реаниматология, неотложная помощь”.

- Мультидисциплинарный

Подготовка ведется по различным медицинским специальностям.

- Виртуальная клиника

Организационная структура обучающего центра сходна с многопрофильной больницей, за счет чего можно обучать медицинские бригады, разнородные по специальностям, проводить командные тренинги, отрабатывать нетехнические навыки.

4. Уровень осваиваемых навыков: базовые; клинические навыки, манипуляции, операции; высокотехнологичные вмешательства.

5. Контингент обучаемых: студенты медицинского колледжа или вуза; ординаторы; врачи; водители; сотрудники силовых структур и МЧС.

6. Количество обучаемых: тысячи студентов – вуз, колледж; сотни курсантов и ординаторов – вуз, ФУВ, ПДО, НМО; десятки врачей – специализация по ВМП.

7. Длительность обучения: годы – вуз, ординатура; месяцы – специализация; недели и дни – курсы повышения квалификации, краткосрочные тренинги.

8. Связь с практикой:

- имеет лечебную базу в клинике;
- имеет экспериментальную операционную для проведения учебных и исследовательских операций на биологических моделях – виварий;

- имеет учебные классы на базе Бюро судебно-медицинской экспертизы, больничного морга, кафедры патологической анатомии;

- не имеет клинического/экспериментального подразделения.

9. Место размещения:

- Учебное учреждение (вуз, кафедра вуза, медицинский факультет классического университета или медицинский колледж) – центры практических навыков и умений при медицинских учебных заведениях.

- Медицинская организация. Учебные центры больниц для управления качеством медицинской помощи, обеспечения высокого профессионализма врачей и среднего медицинского персонала, совершенствования и переподготовки сотрудников ЛПУ.

- Производитель. Корпоративные тренинг-центры компании-производителя – для обучения сотрудников и клиентов работе на аппаратуре/инструментариис/фармацевтическими препаратами фирмы.

- Отрасль. Освоение медицинских практических навыков в прикладных отраслевых целях, например для подготовки моряков, нефтяников, инкассаторов, сотрудников МЧС, МВД, охранных предприятий и т. п.

- Мобильные учебные центры смонтированы на базе транспортных средств, либо использующие переносные автономные симуляционные устройства. Мобильность позволяет приблизить имитационное обучение непосредственно к пользователю, провести тренинг на рабочем месте (in situ) – в операционной, реанимации, на месте дорожного происшествия и т.п.

10. Кадровый состав: различия между учебными центрами по наличию ученых степеней профессорско-преподавательского состава, квалификации преподавателей в сфере симуляционного обучения, пройденные ими тренинги по специальности.

11. Форма собственности:

- Государственные. Цель создания государственных симуляционных центров – повышение уровня практического мастерства студентов и врачей в интересах всего общества.

- Коммерческие учебные центры. Цель – извлечение прибыли путем продажи услуг симуляционного обучения. Организуются краткосрочные, интенсивные, но чаще всего дорогие учебные курсы. Могут быть организованы на базе государственных вузовских или больничных учебных центров по принципу аренды или на партнерских условиях.

- Корпоративные учебные центры – разновидность частных, поэтому цель их сходна – извлечение прибыли. Она достигается опосредованно за счет повышения спроса на продукцию компании со стороны обученных потребителей. Из-за высокой себестоимости курсы дотируются производителем или предоставляются клиентам бесплатно.

- Частно-государственное партнерство. Комбинация учредителей ведет к смешению целей, но на краткосрочном этапе они совпадают – обучение врачей. В конечном итоге выигрывают обе стороны: государство повышает квалификацию работников здравоохранения, а фирма получает квалифицированных потребителей их продукции.

Таким образом, в настоящее время в России функционируют десятки разнообразных симуляционных центров, значительно отличающихся друг от друга по десятку характеристик. При этом отсутствует единая классификация – простая, понятная, но, вместе с тем, структурированная, отвечающая практическим задачам медицинского образования. Она должна дать отправные точки для принятия решений о необходимости открытия центра, выборе типа, специализации, оснащенности и штатном расписании центра, точной

постановке задач и составлении учебных планов, утверждения методик и наделения полномочиями.

Предлагается провести деление симуляционно-аттестационных центров по трем уровням [16, 43]:

I уровень – базовый, областного значения;

II уровень – ведущий, окружного значения;

III уровень – высший, федерального значения.

При делении центров на уровни некоторые из приведенных выше критериев считаются основными, или первичными, а остальные – вторичными, логически проистекающими из первых.

К основным критериям относятся:

- Качество учебного процесса, которое косвенно характеризуется квалификацией преподавателей, оснащенностью центра, инновационностью и эффективностью применяемых методик.

- Собственные методические разработки

- Ведение исследований, испытаний медицинской техники и иной научной работы сотрудниками центра.

- Количество публикаций относительно методологических и научных разработок в отечественной и зарубежной литературе и их цитируемость.

- Активность участия сотрудниками центра в работе профильных конференций.

- Профессионализм кадрового состава центра – опыт работы, пройденные ранее тренинги и текущая активность по повышению квалификации сотрудников, имеющиеся сертификаты и аккредитации центра и отдельных его сотрудников.

Остальные критерии важны в комплексе, но, по сути, каждый из них в отдельности не является решающим. Даже крупный столичный центр, щедро оснащенный новейшим оборудованием, при слабом менеджменте и невысокой квалификации персонала может иметь малую загруженность и заслуженно низкую репутацию. Особенности центров каждого из трех уровней описаны подробнее далее.

Симуляционные центры I уровня:

Симуляционные центры I, областного (базового), уровня имеют следующие характеристики:

- Размещены при крупных больницах, во многих вузах и медицинских колледжах.

- В них проходят симуляционное обучение и аттестацию студенты вуза (колледжа), ординаторы или врачи области, в которой расположен центр.

- Могут проводиться тренинги как по разным специальностям, так и по одной узкой специальности. Программа тренингов в основном ориентирована на освоение базовых навыков.

- Центры относительно небольшие, занимают несколько комнат общей площадью до 300 м².

- Имеют разнообразное симуляционное оборудование I–VI уровней (фантомы, тренажеры, единичные виртуальные симуляторы).

- Бюджет оснащения симуляционным оборудованием не превышает 30 млн рублей.

- В штатном расписании центров имеется до 5 единиц: директор, секретарь-администратор, инструкторы, инженер. Учебные занятия могут проводиться с привлечением преподавателей кафедр или ведущих специалистов ЛПУ.

- Сотрудники центров могут разрабатывать новые методики симуляционного обучения, но не обладают полномочиями их апробации или официального утверждения.

Симуляционные центры II уровня:

Симуляционные центры II, окружного уровня характеризуются следующим:

• В них проходят освоение практических навыков и их аттестацию студенты вуза, ординаторы и врачи со всего Федерального округа, в котором расположен центр, идет освоение пользователями нового медицинского оборудования.

• В Центрах проводятся тренинги как по разным специальностям, так и по одной. Это может быть и узкоспециализированный центр, предоставляющий образовательные услуги по одному виду высокотехнологичной медицинской помощи (например, трансплантология, малоинвазивная кардиохирургия и ангиография и т.п.).

• Размещаются на базе ведущих вузов и НИИ, располагают помещениями общей площадью от 500 до 2000 м².

• Центры имеют разнообразное симуляционное оборудование I–VII уровней реалистичности (фантомы, тренажеры, виртуальные симуляторы, вплоть до комплексных виртуальных тренажерных систем).

• Центры могут иметь собственную экспериментальную операционную (виварий).

• Общая стоимость оснащения симуляционным оборудованием доходит до 150 млн рублей, но не может быть менее 25 млн рублей.

• В расписании центров от 3 до 10 штатных единиц: руководитель центра, секретарь-администратор, инструкторы, IT-специалист, сервисный инженер.

Многие лекции и практические учебные занятия проводятся с привлечением преподавателей кафедр или врачей-специалистов, в том числе из других городов и стран.

• Сотрудники центров обязаны повышать свою квалификацию, участвуя в работе конференций, тренингов и мастер-классов.

• Сотрудники центров не только разрабатывают новые методики симуляционного обучения, но и имеют право проводить апробацию сторонних методик.

• Методологические и научные разработки должны цитироваться в специализированной литературе.

Симуляционные центры III уровня:

Симуляционные центры III, федерального уровня имеют высший статус и могут характеризоваться следующим:

• Помимо студентов и ординаторов, существенная часть учебного процесса направлена на повышение квалификации врачей и их аттестацию, а также обучение преподавателей симуляционных центров I и II уровней (программы ТТТ – Train-The-Trainer). География обучаемых – вся Российская Федерация, а также курсанты из ближнего и дальнего зарубежья.

Проводятся испытания новой медицинской техники с применением симуляционных технологий – на виртуальных тренажерах или роботах, ведется обучение пользователей принципам эксплуатации нового оборудования.

• В центрах высшего уровня ведутся научные исследования по симуляционным технологиям.

• В центрах представлено большинство специальностей, в том числе и узких, проводится обучение по высокотехнологичным видам медицинской помощи.

• Центры размещаются на базе головных, лидирующих вузов и клинических научно-исследовательских учреждений, они являются крупными образовательными структурами, занимают отдельные этажи или здания общей площадью помещений от 1000 м².

• Оснащены симуляционным оборудованием всех VII уровней, в том числе и комплексными виртуальными тренажерными системами.

• Центр имеет в своем составе “Виртуальную клинику”, что позволяет отрабатывать процессы взаимодействия вра-

чей различных специальностей и отделений на всех этапах лечения пациента – от поступления в приемный покой, диагностики и оперативного вмешательства до перевода из реанимации в общую палату и итоговой выписки.

• В собственной экспериментальной операционной (виварии) закрепляются полученные на тренажерах навыки вмешательств и проводятся научно-практические эксперименты.

• Общая стоимость оснащения центра симуляционным оборудованием превышает 150 млн рублей и может доходить до 500 млн руб.

• В штатное расписание Федеральных центров включено не менее 5 сотрудников и их количество может достигать 20: руководитель центра, его заместитель, секретарь-администратор, инструкторы, IT-специалисты, инженеры сервисной службы.

Кроме того, привлекаются преподаватели профильных кафедр, отечественные и зарубежные лекторы.

• Сотрудники центра должны по сходным с НМО принципам повышать свою квалификацию на постоянной основе, ежегодно участвуя в работе профильных конференций, семинаров, тренингов и мастер-классов.

• В центре III уровня разрабатываются новые методики симуляционного обучения, которые должны быть цитируемы в отечественной и, желательно, зарубежной литературе.

• Центр не только проводит апробации сторонних методик, но и уполномочен утверждать их.

Таким образом, только центры III, высшего, уровня по совокупности основных критериев должны получать право не только на разработку новых методик, но и на проведение апробации и утверждение сторонних разработок; не только заниматься образовательным процессом, но активно вести научную работу и испытания медицинской техники; не только обучать курсантов, но и проводить тренинг преподавателей симуляционных центров I и II уровней (программы ТТТ). И, с другой стороны, крупный центр, с большим штатом, оснащенный по высшему классу, но при этом не ведущий активной образовательной и научно-методической деятельности не может, на взгляд автора, претендовать на статус “федерального”, центра III уровня.

Проблемы практической реализации симуляционного обучения

Накопленный опыт симуляционного обучения в РФ позволяет, прежде всего, убедиться в бесспорных преимуществах симуляционного тренинга:

• клинический опыт в виртуальной среде без риска для пациента;

• объективная оценка достигнутого уровня мастерства;

• неограниченное число повторов отработки навыка;

• тренинг в удобное время, независимо от работы клиники;

• отработка действий при редких и жизнеугрожающих патологиях;

• передача части функций преподавателя виртуальному тренажеру;

• повышение эффективности обучения медицинских специалистов новым высокотехнологичным методикам, а также новым процедурам в рамках уже практикуемых методик;

• снижение стресса при первых самостоятельных манипуляциях.

Таким образом, виртуальный симулятор, конечно, не подменяет традиционные формы обучения – лек-

цию, семинар, просмотр видео и мультимедийных материалов, курацию больных и т.д., однако, прежде чем допустить врача к пациенту, необходимо отработать практические умения на тренажере и сертифицировать полученные навыки. Вышесказанное подтверждается исследованиями зарубежных коллег, которые показывают, что специалисты высоко оценивают возможность участвовать в симуляционном обучении. Несмотря на чувство напряжения, а иногда и настоящего стресса при работе с таким «тяжелым пациентом», они предпочитают видеть непосредственные результаты производимого лечения, а не просто читать о них в учебниках или слушать на лекциях. Больше всего, как показывает опрос, специалисты ценят возможность делать ошибки и учиться на них в безопасной образовательной среде [44].

В преподавании дисциплины «Инфекционные болезни» использование симуляционных технологий имеет свои особенности, связанные как со спецификой клинического течения инфекционных заболеваний, так и с наличием у студентов старших курсов знаний и умений по базовым теоретическим и клиническим учебным модулям. Выбор форм симуляционного обучения должен быть направлен на формирование высокого уровня клинической компетентности в области диагностики и лечения инфекционных заболеваний, которая должна быть интегрирована с навыками общения и работы в команде. Это позволит эффективно применять приобретенную клиническую компетентность в конкретной практической деятельности врача.

Навыки клинической работы до применения их в работе с реальными пациентами студенты должны приобретать в специальных центрах, оснащенных высокотехнологичными тренажерами и компьютеризированными манекенами, позволяющими моделировать определенные клинические ситуации, в том числе и для инфекционных болезней. В условиях тренажерных центров содержание обучения направлено не только на освоение отдельных навыков, но и на междисциплинарное обучение работе в команде, выработку безопасных форм профессионального поведения и навыков общения с пациентом. Но для этого необходимо создание таких современных симуляционных центров, возможно, в рамках клинко-образовательного кластера.

Другой формой симуляционного обучения в области преподавания инфекционных болезней, не менее сложной для практической реализации, могут стать «стандартизированные пациенты», являющиеся лучшей альтернативой реальным больным. Они стандартно могут исполнять роль пациента, включая психологические и физиологические аспекты. В качестве стандартизированных пациентов могут быть подготовлены волонтеры, лаборантский состав, сами преподаватели, интерны и другие. Разбор условного клинического случая также предусматривает работу в команде, что позволяет студентам совместно планировать работу, распределять обязанности, оказывать помощь друг другу, сотрудничать, взаимодействовать в группе, дискутировать, понять и принять точку зрения друг друга или отстаивать свою на каждом этапе – интерпретации анализа, постановке диагноза, назначении лечения.

Уже есть понимание необходимости симуляционной медицины, закупается оборудование, открываются симуляционные центры, но нет пока главного – стандартов симуляционного обучения. Сейчас каждый

симуляционный центр работает по своей программе. Написаны программы для клинической ординатуры, врачей реаниматологов и нереанимационных специальностей, парамедиков. В вузах существует разброс по подходам к обучению, методам, структуре занятий, способам оценки. Это связано как с возможностями, так и с традициями той или иной кафедры. Представляется актуальной стандартизация программ преподавания симуляционной медицины. Учитывая важность проблемы, необходимо учесть гигантский опыт зарубежных клиник и профессиональных организаций при разработке российских стандартов. Создание же экспертных групп по специальностям позволит систематизировать написание рекомендаций.

При этом определены проблемы, которые необходимо решить для успешного и эффективного внедрения симуляционного обучения в медицинское образование:

- создание концепции симуляционного обучения в системе медицинского образования в РФ;
- создание нормативной и регламентирующей базы симуляционного обучения;
- разработка и внедрение учебно-методического и программно-инструментального обеспечения симуляционного образовательного процесса;
- подготовка педагогических кадров для симуляционного обучения;
- финансовое обеспечение системы симуляционного обучения;
- проведение научно-исследовательских проектов по изучению эффективности симуляционного обучения.

В связи с привлечением большого количества специалистов вуза к реализации симуляционного обучения повышается общий уровень готовности сотрудников к внедрению виртуальных технологий в педагогический процесс, модернизируется мышление в целом, совершенствуются и обогащаются педагогические подходы преподавателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S.*, eds. To err is human: Building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
2. Выпускникам медвузов не хватает медицинской практики. Урология сегодня, 2013, № 4. Available at: <http://urotoday.ru/issue/4-2013>.
3. *Gawande A.A., Zinner M.J., Studdert D.M., Brennan T.A.* Analysis of errors reported by surgeons at three teaching hospitals. *Surgery*. 2003; 133: 614–21.
4. *Christian C.K., Gustafson M.L., Roth E.M.* et al. A prospective study of patient safety in the operating room. *Surgery*. 2006; 139: 159–73.
5. *Frank J.R., Mungroo R., Ahmand Y.* The first comprehensive systematic review of the medical education literature related to Competency-Based Education definitions. *Med. Teacher*. 2010; 32(8): 631–8.
6. *Frank J.R., Shell L.* Competency-Based medical education theory of practice. *Medical Teacher*. 2010; 32(8): 638–46.
7. *Hallikainen H., Väisänen O., Randell T.* et al. Teaching anaesthesia induction to medical students: comparison between full-scale simulation and supervised teaching in the operating theatre. *Eur. J. Anaesth.* 2009; 26: 101–4.
8. *Hassan I., Sitter H., Schlosser K., Zielke A., Rothmund M., Gerdes B.* A virtual reality simulator for objective assessment of surgeons laparoscopic skill. *Chirurg*. 2005 Feb; 72(2): 151–5.
9. *Munz Y.* et al. A structured curriculum based approach for teaching complex laparoscopic skills using VR simulators. *Surg. Endosc.* 2004; 18 (Suppl. 232): presented as a poster in SAGES 2004.
10. *Murin S., Stollenwerk N.S.* Simulation in procedural training: at the tipping point. *Chest*. 2010; 137: 1009–11.

11. **Okuda Y., Bond W., Bonfante G.** et al. National growth in simulation training within emergency medicine residency programs, 2003–2008. *Acad. Emerg. Med.* 2008; 15: 1113–6.
12. **Белобородова Е.В., Сырцова Е.Ю.** Симуляционные методики при изучении “немедицинских дисциплин” в медицинском вузе. В кн.: II Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. Москва, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
13. **Заринова З.А., Лопатин З.В., Чернова Н.А.** Концепция создания единого информационного пространства в сфере симуляционного обучения в структуре медицинского образования на территории Российской Федерации. В кн.: II Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. Москва, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
14. **Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Гориков М.Д., Гуцина Е.Ю., Колыш А.Л.** Общероссийская система симуляционного обучения, тестирования и аттестации в здравоохранении. В кн.: II Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. Москва, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
15. **Свистунова А.А.**, ред. Симуляционное обучение в медицине. Составитель Горшков М.Д. М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 2013.
16. **Гориков М.Д.** Три уровня симуляционных центров. В кн.: II Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. Москва, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
17. **Новикова О.В., Черников И.Г., Давыдова Н.С.** Технология симуляционного обучения в Уральском Государственном Медицинском Университете на современном этапе и перспективы развития. В кн.: II Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. Москва, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
18. **Павлов В.Н., Викторов В.В., Садриддинов М.А., Шарипов Р.А., Лешкова В.Е.** Четырехэтапная система симуляционного обучения в медицинском вузе. В кн.: II Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. Москва, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
19. **Абдеева В.Г.** Опыт использования учебно-тренировочного оборудования при подготовке специалистов, работающих в условиях догоспитального периода, в Пермском крае. В кн.: Сборник тезисов Конференции по симуляционному обучению в медицине критических состояний (СИМОМЕДИКС 2012, 01 ноября 2012 г.). Москва, 2012. Available at: <http://www.aribris.ru/matters.php?print&id=49>.
20. **Peters V.A.M., Vissers G.A.N.** A simple classification model for debriefing simulation games. *Simul. Gaming March.* 2004; 35(1): 70–84.
21. **Savoldelli G.L., Naik V.N., Park J.** et al. Value of debriefing during simulated crisis management: oral versus video-assisted oral feedback. *neshesiology.* 2006; 105: 279–85.
22. **Morgan P.J., Tarshis J., LeBlanc V.** et al. Efficacy of high-fidelity simulation debriefing on the performance of practicing anaesthetists in simulated scenarios. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103: 531–7.
23. **Петров С.В., Стрижелецкий В.В., Гориков М.Д., Гуслев А.Б., Шмидт Е.В.** Первый опыт использования виртуальных тренажеров. *Виртуальные технологии в медицине.* 2009; 1(1): 4–6.
24. **Dongen K.W., Zee D.C., Broeders I.A.M.J.** Can a virtual reality simulator distinguish between different experience levels in endoscopic surgery? In: Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005. *Surg Endosc.* 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 54–8.
25. **Carter F.J., Farrell S.J., Francis N.K., Adamson G.D., Davie W.C., Martindale J.P., Cuschieri A.** Content validation of LapSim cutting module. In: Abstracts 13th EAES congress. Venice, Lido. 2005. *Surg Endosc.* 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 35–7.
26. **Holcomb J.B., Dumire R.D., Crommett J.W.** et al. Evaluation of trauma team performance using an advanced human patient simulator for resuscitation training. *J. Trauma.* 2002; 52: 1078–85.
27. **Rodgers D.L., Securro S. J., Pauley R.D.** The effect of high-fidelity simulation on educational outcomes in an advanced cardiovascular life support course. *Simulat Hlth.* 2009; 4: 200–6.
28. **Ahlberg U.G., Enochsson L., Hedman L., Hogman C., Gallagher A., Ramel S., Arvidsson D.** Compulsory simulator training for residents prior to performing laparoscopic cholecystectomy? Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005. *Surg Endosc.* 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 18–20.
29. **Seymour N.E., Gallagher A.G., Roman S.A., O'Brien M.K., Bansal V.K., Andersen D.K., Satava R.M.** Virtual Reality Training Improves Operating room performance: Results of a randomized, double-blinded Study. *Ann Surg.* 2002; 236(4): 458–64.
30. **Grantcharov T., Aggarwal R., Eriksen J.R., Blirup D., Kristiansen V., Darzi A., Funch-Jensen P.** A comprehensive virtual reality training program for laparoscopic surgery. Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005. *Surg Endosc.* 2006 Apr; 20 Suppl. 1:38–40.
31. <http://symbionix-russia.ru/simulation-centers/>
32. **Созинов А.С., Булатов С.А.** Виртуальный больной – взгляд в будущее или игрушка для интеллектуалов? *Виртуальные технологии в медицине.* 2010; 1(3): 19–24.
33. **Осанова М.В., Тимербаев В.Х., Валетова В.В., Зверева Н.Ю.** Опыт реализации симуляционных образовательных программ последипломного обучения врачей в неотложной медицине и анестезиологии. *Медицинское образование и профессиональное развитие.* 2011; 3; Available at: http://med-dobr.ru/ru/jarticles/36.html?SSr=3801332d8c20105e6c0827c_105e56c6.
34. **Miller G.E.** The assessment of clinical skills / competence / performance. *Acad. Med.* 1990; 65(9): 63–7.
35. **Свистунов А.А., Грибков Д.М., Шубина Л.Б., Коссович М.А.** Дефицит компетентности или кадровый голод. В кн.: II Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. М., 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
36. Приказ МЗСР РФ от 15.01.07 №30 “Об утверждении порядка допуска студентов высших и средних медицинских учебных заведений к участию в оказании медицинской помощи гражданам”. Available at: <http://www.referent.ru/1/102654>.
37. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 № 1475н “Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (ординатура)”. Available at: <http://www.rg.ru/2011/12/30/ordinatura-dok.html>.
38. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 № 1476н “Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (интернатура)”. Available at: <http://www.rg.ru/2011/12/30/vuzi-dok.html>.
39. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 18 апреля 2012 г. № 16-2/10/2-3902. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130443/.
40. **Пасечник И.Н., Блащенко С.А., Скобелев Е.И.** Симуляционные технологии в анестезиологии-реаниматологии: первые итоги. *Виртуальные технологии в медицине.* 2013; 2(10): 16–21.
41. **Пасечник И.Н., Скобелев Е.И., Алексеев И.Ф., Блохина Н.В., Липин И.Е., Крылов В.В.** Роль современных симуляционных технологий в подготовке анестезиологов-реаниматологов с учетом пропедевтики и квазифизиологических особенностей роботов-симуляторов. Тезисы докладов. 1-й Всероссийской конференции по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием, 1 ноября 2012. М.; 2012: 73–7.

42. **Горшков М.Д., Кольш А.Л.** История симуляционного обучения в России и за рубежом. В кн.: II Съезд Российской общест-ва симуляционного обучения в медицине РОСОМЕД-2013. Москва, 13. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16.
43. **Горшков М.Д.** Подразделение симуляционно-аттестационных центров на три уровня. Виртуальные технологии в медицине. 2013; 2(10): 24–7.
44. **Narreddy R., Carter F.J., Cuschieri A.** Evaluation of the effect of feedback on surgical task performance on a virtual reality laparoscopic simulator. In: Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido. Surg Endosc. 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 13–15.
- REFERENCES
- Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S.**, eds. To err is human: Building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
 - Medical graduates lack skills. Urologiya segodnya, 2013, № 4. Available at: <http://urotoday.ru/issue/4-2013>. (in Russian)
 - Gawande A.A., Zinner M.J., Studdert D.M., Brennan T.A.** Analysis of errors reported by surgeons at three teaching hospitals. Surgery. 2003; 133: 614–21.
 - Christian C.K., Gustafson M.L., Roth E.M.** et al. A prospective study of patient safety in the operating room. Surgery. 2006; 139: 159–73.
 - Frank J.R., Mungroo R., Ahmand Y.** The first comprehensive systematic review of the medical education literature related to Competency-Based Education definitions. Med. Teacher. 2010; 32(8): 631–8.
 - Frank J.R., Shell L.** Competency-Based medical education theory of practice. Medical Teacher. 2010; 32(8): 638–46.
 - Hallikainen H., Väisänen O., Randell T.** et al. Teaching anaesthesia induction to medical students: comparison between full-scale simulation and supervised teaching in the operating theatre. Eur. J. Anaesth. 2009; 26: 101–4.
 - Hassan I., Sitter H., Schlosser K., Zielke A., Rothmund M., Gerdes B.** A virtual reality simulator for objective assessment of surgeons laparoscopic skill. Chirurg. 2005 Feb; 72(2): 151–5.
 - Munz Y.** et al. A structured curriculum based approach for teaching complex laparoscopic skills using VR simulators. Surg. Endosc. 2004; 18 (Suppl. 232): presented as a poster in SAGES 2004.
 - Murin S., Stollenwerk N.S.** Simulation in procedural training: at the tipping point. Chest. 2010; 137: 1009–11.
 - Okuda Y., Bond W., Bonfante G.** et al. National growth in simulation training within emergency medicine residency programs, 2003–2008. Acad. Emerg. Med. 2008; 15: 1113–6.
 - Beloborodova E.V., Syrtsova E.Yu.** Simulation techniques in studying «non-medical disciplines» in medical high school. In: II Съезд Российского общест-ва симуляционного обучения в медицине ROSOMED-2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
 - Zaripova Z.A., Lopatin Z.V., Chernova N.A.** The concept of creating a common information space in a simulation training in the structure of medical education in the Russian Federation. In: II Съезд Российского общест-ва симуляционного обучения в медицине ROSOMED-2013. Moskva, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
 - Naygovzina N.B., Filatov V.B., Gorshkov M.D., Gushchina E.Yu., Kolysh A.L.** Russian system of a simulation training, testing and certification in health care. In: II Съезд Российского общест-ва симуляционного обучения в медицине ROSOMED-2013. Moskva, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
 - Svistunov A.A.**, ed. Simulation training in medicine. Compiled Gorshkov M.D. Moscow. Izdatel'stvo Pervogo MGMIU im.I.M.Sechenova; 2013. (in Russian)
 - Gorshkov M.D.** Three levels of simulation centers. In: II Съезд Российского общест-ва симуляционного обучения в медицине ROSOMED-2013. Moskva, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
 - Novikova O.V., Chernikov I.G., Davydova N.S.** A simulation technology education at the Ural State Medical University at the present stage and prospects. In: II Congress of the Russian Society of a simulation training in medicine ROSOMED 2013. Moscow, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
 - Pavlov V.N., Viktorov V.V., Sadritdinov M.A., Sharipov R.A., Leshkova V.E.** A four-stage system of a simulation training in medical high school. In: II Congress of the Russian Society of a simulation training in medicine ROSOMED 2013. Moscow, 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
 - Avdeeva V.G.** Experience in the use of the training equipment in training professionals working in pre-hospital environment, in the Perm region. In: Sbornik tezisev Konferentsii po simulyatsionnomu obucheniyu v meditsine kriticheskikh sostoyaniy (SIMOMEDIKS 2012, 01 noyabrya 2012 g.). Available at: <http://www.aribris.ru/matters.php?print&id=49>. (in Russian)
 - Peters V.A.M., Vissers G.A.N.** A Simple classification model for debriefing simulation games. Simul. Gaming March. 2004; 35(1): 70–84.
 - Savoldelli G.L., Naik V.N., Park J.** et al. Value of debriefing during simulated crisis management: oral versus video-assisted oral feedback. Anesthesiology. 2006; 105: 279–85.
 - Morgan P.J., Tarshis J., LeBlanc V.** et al. Efficacy of high-fidelity simulation debriefing on the performance of practicing anaesthetists in simulated scenarios. Br. J. Anaesth. 2009; 103: 531–7.
 - Petrov S.V., Strizheletskiy V.V., Gorshkov M.D., Guslev A.B., Shmidt E.V.** First experience of using virtual simulators. Virtual'nye tekhnologii v meditsine. 2009; 1(1): 4–6. (in Russian)
 - Dongen K.W., Zee D.C., Broeders I.A.M.J.** Can a virtual reality simulator distinguish between different experience levels in endoscopic surgery? In: Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005. Surg Endosc. 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 54–8.
 - Carter F.J., Farrell S.J., Francis N.K., Adamson G.D., Davie W.C., Martindale J.P., Cuschieri A.** Content validation of LapSim cutting module. In: Abstracts 13th EAES congress. Venice, Lido. Surg Endosc. 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 35–7.
 - Holcomb J.B., Dumire R.D., Crommett J.W.** et al. Evaluation of trauma team performance using an advanced human patient simulator for resuscitation training. J. Trauma. 2002; 52: 1078–85.
 - Rodgers D.L., Securro S. J., Pauley R.D.** The effect of high-fidelity simulation on educational outcomes in an advanced cardiovascular life support course. Simulat Hlth. 2009; 4: 200–6.
 - Ahlberg U.G., Enochsson L., Hedman L., Hogman C., Gallagher A., Ramel S., Arvidsson D.** Compulsory simulator training for residents prior to performing laparoscopic cholecystectomy? Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005. Surg Endosc. 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 18–20.
 - Seymour N.E., Gallagher A.G., Roman S.A., O'Brien M.K., Bansal V.K., Andersen D.K., Satava R.M.** Virtual Reality Training Improves Operating Room Performance: Results of a Randomized, Double-Blinded Study. Ann Surg. 2002; 236(4): 458–64.
 - Grantcharov T., Aggarwal R., Eriksen J.R., Blirup D., Kristiansen V., Darzi A., Funch-Jensen P.** A comprehensive virtual reality training program for laparoscopic surgery. Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005. Surg Endosc. 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 38–40.
 - <http://symbionix-russia.ru/simulation-centers/>
 - Sozinov A.S., Bulatov S.A.** Virtual patient – a look into the future or a toy for intellectuals? Virtual'nye tekhnologii v meditsine. 2010; 1(3): 19–24. (in Russian)
 - Osanova M.V., Timerbayev W.H., Valetova V.V., Zvereva N.Y.** Experience in implementing of educational programs of

- simulated postgraduate training of doctors in emergency medicine and anesthesiology. In: II Congress of the Russian Society of a simulation training in medicine ROSOMED 2013. Moscow, 2013. Available at: http://medobr.ru/ru/jarticles/36.html?SSr=3801332d8c20105e6c0827c__105e56c6. (in Russian)
34. *Miller G.E.* The assessment of clinical skills / competence / performance. Acad. Med. 1990; 65(9): 63–7.
35. *Svistunov A.A., Gribkov D.M., Shubina L.B., Kossovich M.A.* Deficiency of competence or lack of personnel. In: II S»ezd Rossiyskogo obshchestva simulyatsionnogo obucheniya v meditsine ROSOMED-2013. M., 2013. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
36. Order from Ministry of Health of the Russian Federation from 15.01.07 № 30 «On approval of the admission of students of higher and secondary medical schools to participate in the provision of medical assistance to the citizens». Available at: <http://www.referent.ru/1/102654>. (in Russian)
37. Order from Ministry of Health of the Russian Federation 05.12.2011 № 1475n «On approval of the federal government requirements for the structure of the basic professional educational programs of postgraduate professional education (residency)». Available at: <http://www.rg.ru/2011/12/30/ordinatura-dok.html>. (in Russian)
38. Order from Ministry of Health of the Russian Federation from 05.12.2011 №1476n «On approval of the federal government requirements for the structure of the basic professional educational programs of postgraduate professional education (internship)». Available at: <http://www.rg.ru/2011/12/30/vuzi-dok.html>. (in Russian)
39. Letter from Health Minister April 18, 2012 № 16-2/10/2-3902. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130443. (in Russian)
40. *Pasechnik I.N., Blashentseva S.A., Skobelev E.I.* Simulation technology in anesthesiology and intensive care: first results. Virtual'nye tekhnologii v meditsine. 2013; 2(10): 16–21. (in Russian)
41. *Pasechnik I.N., Skobelev E.I., Alekseev I.F., Blokhina N.V., Lipin I.E., Krylov V.V.* The role of modern technologies in simulated training of Anaesthetist considering propaedeutics and features of robotic simulators. Tezisy dokladov. 1-ya Vserossiyskaya konferentsiya po simulyatsionnomu obucheniyu v meditsine kriticheskikh sostoyaniy s mezhdunarodnym uchastiem, 1 noyabrya 2012, M.; 2012: 73–7. (in Russian)
42. *Gorshkov M.D., Kolysh A.L.* History of a simulation training in Russia and abroad. In: II S»ezd Rossiyskogo obshchestva simulyatsionnogo obucheniya v meditsine ROSOMED-2013. Moskva, 13. Available at: http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=43&event_id=16. (in Russian)
43. *Gorshkov M.D.* Three levels of simulation-assessment centers. Virtual'nye tekhnologii v meditsine. 2013; 2(10): 24–7. (in Russian)
44. *Narreddy R., Carter F.J., Cuschieri A.* Evaluation of the effect of feedback on surgical task performance on a virtual reality laparoscopic simulator. In: Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido. Surg Endosc. 2006 Apr; 20 Suppl. 1: 13–5.

Поступила 08.12.13

Сведения об авторах:

Волчкова Елена Васильевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; *Пак Сергей Григорьевич*, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАМН, почетный зав. каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 614.2:616.98:579.842.23]-084

В.А. Антонов^{1,2}, В.П. Смелянский¹, А.В. Липницкий¹, А.Т. Яковлев², Д.В. Викторов^{1,2}

К СТОЛЕТИЮ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОЧУМНОЙ СЛУЖБЫ В ЦАРИЦЫНЕ – СТАЛИНГРАДЕ – ВОЛГОГРАДЕ

¹ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7;²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Волгоград

В статье приведен краткий исторический очерк становления и развития противочумной службы в Царицыне – Сталинграде – Волгограде.

Ключевые слова: противочумные службы; Царицын; Сталинград; Волгоград.

V. A. Antonov^{1,2}, V. P. Smelyansky¹, A. V. Lipnitskiy¹, A. T. Yakovlev², D. V. Viktorov^{1,2}

ON THE OCCASION OF THE CENTENARY OF THE ESTABLISHMENT OF ANTI-PLAGUE STATE SERVICE IN TSARITSYN-STALINGRAD-VOLGOGRAD

¹Volgograd Anti-Plague Research Institute of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 7, Golubinskaya Str., Volgograd, Russian Federation, 400131²Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131

In the article there is presented a brief history of the formation and development of anti-plague service in Tsaritsyn - Stalingrad - Volgograd

Key words: anti-plague service; Tsaritsyn; Stalingrad; Volgograd.

В 2013 г. исполняется сто лет со времени организации первой противочумной лаборатории в г. Царицыне. К началу XIX века Астраханская губерния, в состав которой входила нынешняя Волгоградская область, являлась одним из пяти мировых очагов чумы [1]. С XIV по XIX век на ее территории произошли 6 эпидемий чумы, при которых главным образом поражалось население Астрахани – умерли около половины жителей города [2]. Эпидемия чумы в станице Ветлянка (октябрь 1878 г. – май 1879 г.) встревожила всю Европу. Во время этой эпидемии, охватившей более 500 человек, умерли свыше 80% жителей. Через 20 лет после Ветлянской эпидемии чума вспыхнула в с. Колобовка Астраханской губернии (ныне Ленинский район Волгоградской области). Число заболевших составило 24 человека, из которых 23 умерли [2].

Наряду с примитивными условиями быта возникновению эпидемий чумы способствовала также слабая организация медицинской помощи. Врачей и фельдшеров было мало, они плохо знали инфекционные болезни и часто неправильно ставили диагноз. Для объяснения причин вспышек чумы в Астраханской губернии выдвигалась теория о ее заносе паломниками-киргизами из Мекки и Медины, калмыками из священного города Урга в Монголии. Этой теории придерживались многие крупные ученые и администрация Астраханской губернии. Впервые гипотезу об эндемичности чумы высказал Д.К. Заболотный в 1899 г. Он писал: “Различные породы грызунов, по всей вероятности, представляют в природе ту среду, в которой сохраняются чумные бактерии” [3]. На эндемичность чумы в Астраханском крае в 1901 г. первым указал известный русский ученый В.И. Исаев. Позднее он отметил, что критический разбор “всех эпидемиологических данных до последней чумной эпидемии 1906 г. включительно приводит к важному и неизбежному выводу об эндемическом характере астраханской чумы последнего времени” [4]. Крупнейший знаток астраханской чумы И.В. Страхович утверждал, что “нет никаких оснований считать паломничество источником чумных эпидемий Астраханского края” [5].

Однако были необходимы факты, подтверждающие эндемичность чумы. С этой целью в 1900 г. по распоряжению КОМОЧУМ (сокращенное название созданной в 1897 г. в Петербурге по указу императора Николая II “Особой комиссии для предупреждения занесения чумной заразы и борьбы с нею в случае появления в России”) было начато планомерное обследование Киргизской степи отрядами врачей под общим руководством В.И. Исаева. Однако, несмотря на врачебное обследование населения, причины возникновения чумных вспышек в Астраханском крае оставались нераскрытыми. Заболеваемость чумой по-прежнему не прекращалась. Участник этих экспедиций И.А. Деминский обобщил эпидемиологические данные о заболеваемости чумой, которые представил в докладе “Чума в Астраханской губернии за 10 лет (1899–1909)” на съезде участников противочумных мероприятий, состоявшемся в Астрахани в апреле 1910 г. [6]. По его данным, первыми заболевшими при многих вспышках чумы были дети, контактировавшие в степи с больными зверьками. Однако при массовых обследованиях грызунов были получены отрицательные результаты. Так, участвовавший в экспедиции, возглавляемой И.И. Мечниковым, Н.Н. Кладницкий проверил сотни посевов из органов сусликов, песчанок, тушканчиков, но возбудителя чумы не обнаружил. Местные астраханские врачи также не смогли уловить связь между заболеваниями грызунов и вспышками чумы среди людей. На случаи гибели грызунов они не обращали внимания. Тем не менее в материалах уже упомянутого I Противочумного съезда И.А. Деминский писал: “...вопрос о том, болеют ли в наших местах грызуны, до сих пор за недостатком исследований все же остается открытым. Пока достоверно лишь одно, что больных чумой грызунов в Астраханской губернии не находили, но из этого еще нельзя заключить, что их действительно не было и нет” [6].

Борьба с чумой в астраханской губернии в 1911 г. осложнилась неурожаем во многих регионах России. Голод охватил Оренбургскую губернию, Саратов, Астрахань. Летом 1911 г. отмечалось огромное число вспышек чумы, которые продол-

жались и в осенне-зимний период, когда из 180 заболевших умерли 172 человека [5]. В июне–июле 1912 г. в Царевском уезде Астраханской губернии (на территории нынешних Средне-Ахтубинского и Ленинского районов Волгоградской области) происходило массовое нашествие и гибель сусликов. Эти события предшествовали заболеванию чумой в июле–августе 1912 г. населения слободы Рахинка и близлежащих хуторов. Для проведения противочумных мероприятий в Астраханской губернии были созданы особые советы (“совещания”). В состав такого «совещания» входил и И.А. Деминский, который был прикомандирован к слободе Рахинка и выехал туда с отрядом. В хутор Романенко был направлен отряд под руководством И.А. Бердникова, в район станции Джаныбек-Эльгон – Н.Н. Кладницкого. К началу сентября чумную вспышку удалось ликвидировать. Всего в Рахинке заболело чумой 20 человек, из них 16 – бубонной, 1 – септической, 3 – легочной. Выздоровели лишь трое. И.А. Деминский в слободе Рахинка продолжал массовое вскрытие и бактериологическое исследование малых сусликов, хотя большинство животных уже залегли на зимнюю спячку и их добывали, раскапывая норы. В 20-х числах сентября от трех сусликов им были выделены подозрительные культуры, а в конце сентября от павшего суслика была получена чистая вирулентная культура возбудителя чумы. Об этом 3 октября 1912 г. И.А. Деминский официально известил Главного врачебного инспектора. Последние лабораторные записки сделаны им утром 6 октября. Вечером из-за плохого самочувствия он уже не пошел, как обычно, в лабораторию. Ночью он сам окрасил свою мокроту и убедился в наличии чумных микробов. Диагноз легочной чумы был подтвержден А.И. Бердниковым, которому был направлен клинический материал. Смерть И.А. Деминского наступила утром 9 октября. В бумагах покойного была найдена неотправленная телеграмма: “Джаныбек. Кладницкому. Я заразился от сусликов легочной чумой. Приезжайте, возьмите добытые культуры. Записи все в порядке. Остальное все расскажет лаборатория. Труп мой вскрыйте как случай экспериментального заражения человека от суслика. Прощайте. Деминский”. 14 октября умерла самоотверженно ухаживающая за ним во время болезни студентка-медичка Е.М. Красильникова.

Именно в этот драматический период в связи с угрозой чумы в регионе Царицынским уездным санитарным советом 13–14 сентября 1912 г. было принято решение о создании в г. Царицыне постоянной бактериологической лаборатории на средства “противочумной комиссии”. Губернское земство должно было предоставить необходимое ходатайство в соответствующие инстанции. В 1913 г. было выделено помещение для лаборатории и приобретено необходимое оборудование. Для организации лаборатории и руководства ею земской управой была приглашена врач А.А. Чурилина – ученица Д.К. Заболотного.

А.А. Чурилина в 1902 г. поступила в Петербургский женский медицинский институт. Со II курса увлеклась исследовательской работой в лаборатории бактериологии под руководством профессора Даниила Кирилловича Заболотного. Уже в студенческие годы, особенно к концу институтского курса, на кафедре Заболотного она, выполнив первые научные труды по микробиологии и иммунологии, стала опытным, квалифицированным специалистом. В 1909 г. Анна Андреевна получила диплом лекаря с отличием и была оставлена для научного усовершенствования при кафедрах бактериологии и гигиены.

Однако в 1910 г. вспыхнула эпидемия чумы в Маньчжурии. Эта моровая язва, по разным подсчетам, унесла от 60 до 100 тыс. жизней. Каждый день умирали до 200 человек. Россия, реагируя на происходящую беду, направила в регион медицинскую экспедицию. Возглавил ее Д.К. Заболотный. В состав отряда вошли в основном добровольцы, и в их числе А.А. Чурилина.

К завершению эпидемии 22 марта 1911 г. в Мукдене по предложению китайского правительства открылась Международная противочумная конференция. В ней участвовали представители 11 стран: Китая, России, США, Франции, Англии, Германии, Италии, Австро-Венгрии, Голландии, Мексики и Японии. Сюда прибыло много известных ученых - эпидемиологов и микробиологов. Русскую делегацию возглавлял Даниил Кириллович Заболотный, в ее состав вошла и Анна Андреевна Чурилина, по сути, первая женщина врач-чумолог в России. На

открытии форума присутствовал правитель Маньчжурии, вице-король и высокопоставленные китайские сановники. Одним из главных программных вопросов, рассматриваемых на научных заседаниях, был вопрос о происхождении чумы.

Царицынская лаборатория, штат которой состоял из 18 человек, активно включилась в изучение природной очаговости чумы в регионе. Культуры возбудителя чумы были выделены от сусликов, отловленных в окрестностях с. Песчанки и в районе с. Заветного. По данным Царицынской лаборатории, эпизоотии чумы регистрировались по 1916 г. С 1917 по 1922 г. в связи с Гражданской войной обследовательские полевые и лабораторные работы были временно прекращены. Наряду с активным выявлением эпизоотии чумы на малых сусликах в лаборатории изучались свойства выделенных культур чумного микроба, велась профилактическая работа, подготовка специалистов-чумологов [7]. Лаборатория занималась изучением и другой особо опасной инфекции – холеры. В июле–сентябре 1915 г. А.А. Чурилиной удалось быстро распознать вспышку холеры, благодаря тому что холерный вибрион был обнаружен в пробах воды, взятых из района водоразборных сооружений спасательной станции и плотов для стирки в г. Царицыне [8].

В 1929 г. лаборатория получила статус Сталинградской противочумной станции (ПЧС). В разные годы в ее подчинении находились Черноярское, Тундутовское, Нижне-Чирское, Обильненское, Шебалинское, Котельниковское и Ленинское противочумные отделения.

Эпизоотии среди сусликов на территории, обслуживаемой Сталинградской ПЧС, регистрировались до 1934 г. В южной части территории нынешней Волгоградской области в 20–30-х годах прошлого века соотношение культурных и естественных ландшафтов, как и вся система земледелия, были благоприятны для жизни популяции малого суслика. Вся территория южных районов области была сплошь заселена сусликами. Плотность зверьков составляли в среднем 30–40 особей на гектар. Важным фактором риска заражения чумой в то время являлся пушной промысел. Так, из 80 заболевших чумой в период интенсивной эпизоотии среди сусликов на территории Заволжских степей в 1925 г. 39 – заразились при заготовке шкурок, 38 – в результате контакта с сусликами при защите посевов, 3 – в результате случайного контакта. Поэтому делались попытки борьбы с чумой методом истребления сусликов. Однако масштабы этих мероприятий были незначительными. Суслики быстро заселяли обработанные территории, и чумные эпизоотии не прекращались [9]. Впоследствии, когда были распаханы и включены в севооборот все удобные для полеводства участки, ликвидированы поля с многолетними травами, площадь поселения малых сусликов резко сократилась. Свободными от грызунов оказались не только распаханные земли, но и многие целинные участки [10]. Свое влияние оказали и широкомасштабные истребительские работы, которые проводились с 1934 г. [11, 12].

В период Великой Отечественной войны (с августа 1942 г. по декабрь 1943 г.) Сталинградская ПЧС находилась в п. Урда Западно-Казахстанской области (ныне сезонный эпидотряд Джангалинского противочумного отделения Уральской ПЧС республики Казахстан).

В 1958 г. произошла реорганизация Сталинградской ПЧС в филиал Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института, впоследствии приказом Министерства здравоохранения от 15 января 1970 г. на базе филиала был создан Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, ориентированный на решение проблем противочумной защиты населения, главным образом в части создания новых и усовершенствования имеющихся средств и методов лабораторной диагностики и индикации возбудителей особо опасных инфекций. Важнейшим приоритетом деятельности института является научное обеспечение санитарно-эпидемиологического надзора за особо опасными и природно-очаговыми инфекционными болезнями в регионе Нижнего Поволжья.

В настоящее время на территории Волгоградской области расположены два природных очага чумы сусликового типа – Прикаспийский Северо-Западный степной и Волго-Уральский степной [13]. Первый из них административно занимает территорию Республики Калмыкия, Астраханской, Ростовской об-

ластей, Ставропольского края и южных районов Волгоградской области (Калачевский, Светлоярский, Октябрьский, Котельниковский). К 1962 г. территория Волгоградской области почти полностью была свободна от сусликов, а плотность поселения зверьков в отдельных наиболее благоприятных биотопах составляла от 1 до 3 экземпляров на гектар. Таким образом, в результате антропогенной сукцессии численность основного носителя малого суслика сократилась и циркуляция чумного микроба здесь маловероятна [14].

Западную часть Волго-Уральского степного очага занимает Заволжье Волгоградской области с тремя административными районами – Ленинским, Среднеахтубинским и Палласовским. Здесь сохранились достаточно обширные участки целины, где имеются условия для сохранения поселений малого суслика и существует вероятность заражения людей [13]. Не исключена возможность заноса возбудителя чумы на территорию Заволжья из сопредельных районов Казахстана, где эпизоотии чумы регистрируются регулярно, в частности в Джангалинском районе Западно-Казахстанской области. К группам риска, помимо чабанов и заготовителей сена, можно отнести и жителей некоторых населенных пунктов, занимающихся регулярным отловом сусликов для еды и заготовкой суслиного жира. В пределах энзоотичной зоны очага на территории Казахстана в период длительного эпизоотического цикла 1976–1997 гг. от малых сусликов было выделено более 1290 штаммов чумного микроба [15]. Локальные проявления чумы отмечены в южных районах очага в 2000–2001 гг. [13].

В соответствии с принципами прогнозирования эпизоотической активности очагов чумы и эпидемиологического прогнозирования на территории России Волгоградская область на сегодняшний день характеризуется отсутствием эпизоотий. Вместе с тем активный эпизоотологический мониторинг природных очагов чумы на административной территории Волгоградской области остается целесообразным, и в течение нескольких последних лет специалистами Волгоградского противочумного института совместно с отделением противочумным отрядом МО РФ (ПЧО ЦГСЭН № 1002) проводятся эпизоотологические обследования участков территории Волго-Уральского степного природного очага чумы, сопредельных с республикой Казахстан. Единичные находки ДНК-маркеров *Yersinia pestis* в популяциях малого суслика и пробах эктопаразитов на указанных выше территориях в весенне-летний период 2012 и 2013 гг. свидетельствуют о необходимости продолжения расширенных мониторинговых исследований.

Являясь правопреемником противочумных учреждений Царицына, Сталинграда, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора продолжает работать над решением проблем защиты населения России от особо опасных инфекций, обеспечивает научную поддержку и практическую реализацию мер по достижению санитарно-эпидемиологического благополучия в стране и в Волгоградской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Гамалея Н.Ф.** О современном направлении борьбы с чумой. Гигиена и санитария. 1910; 18–19: 304–12.
2. **Васильев К.Г., Сегал А.Е.** История эпидемий в России (Материалы и очерки). М.: Госмедлит; 1960.
3. **Заболотный Д.К.** Эндемические очаги чумы на земном шаре и причины ее распространения. Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии. 1899; 8(3): 249.
4. **Исаев В.И.**, ред. Чума в Астраханском крае. СПб.; 1907.
5. **Елкин И.И., Фролова В.В.** И.А. Деминский. М.: Медицина; 1974.
6. **Деминский И.А.** Чума в Астраханской области за 10 лет (1899–1909). В кн.: Труды съезда участников противочумных мероприятий в Астраханской губернии и Уральской области. Астрахань; 1910: 44.
7. **Вейс А.Ф.** Чурилина А.А. М.: Медицина; 1979.
8. **Блохина Н.Н.** К истории деятельности противочумной службы России в начале XX века. Эпидемиология и инфек-

ционные болезни. 2012; 1: 56–61.

9. **Тинкер И.С.** Эпизоотология чумы на сусликах. Ростов н/Д; 1940.
10. **Агафонов А.В.** Сокращение поселений и численности малого суслика на юге Волгоградской области под влиянием развития земледелия. Проблемы особо опасных инфекций. 1969; 3(7): 191–3.
11. **Вальков Б.Г.** Северо-Западный Прикаспийский очаг чумы и некоторые аспекты деятельности в нем. В кн.: Занимательные очерки о деятельности и деятелях противочумной системы России и Советского союза. М.; 2002; 12: 4–14.
12. **Павленко З.С.** К истории ликвидации энзоотии чумы в Волгоградской области. Проблемы особо опасных инфекций. 1970; 4(14): 213–6.
13. **Онищенко Г.Г., Кутырев В.В.**, ред. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004.
14. **Денисов Л.С., Тихонов Н.Г., Ларионов Г.М.** Современное состояние численности малого суслика на энзоотичной по чуме территории заволжских районов Волгоградской области в связи с антропогенным преобразованием ландшафта. В кн.: Тихонов Н.Г., ред. Природно-очаговые инфекции в Нижнем Поволжье. Волгоград: Принт; 2000: 63–70.
15. **Попов Н.В., Рогаткин А.К., Козлова Т.А., Букаева И.Н.** Цикличность эпизоотии чумы в регионе Северного и Северо-Западного Прикаспия и факторы ее определяющие. Астрахань: Волга; 1999.

REFERENCES

1. **Gamaley N.F.** About a modern trend in combating the plague. Hygiene and sanitation. 1910; 18–19: 304–12 (in Russian).
2. **Vasil'ev K.G., Segal A.E.** The history of epidemics in Russia (Materials and essays). M.: Gosmedlit; 1960 (in Russian).
3. **Zabolotnyi D.K.** Endemic foci of plague in the world and the reasons for its distribution. Russian archive of pathology, clinical medicine and bacteriology. 1899; 8 (3): 249.
4. **Isayev V.I.**, ed. Plague in the Astrakhan region. St. Petersburg; 1907 (in Russian).
5. **Elkin I.I., Frolova V.V.** I.A. Deminskiy. M.: Meditsina; 1974 (in Russian).
6. **Deminskiy I.A.** Plague in the Astrakhan region for 10 years (1899–1909). In.: Proceedings of the Congress participants of anti-plague measures in the Astrakhan province and the Ural region. Astrakhan; 1910: 44 (in Russian).
7. **Veys A.F.** Churilina A.A. M.: Meditsina; 1979 (in Russian).
8. **Blokhina N.N.** On the history of Russian anti-plague service at the beginning of XX century. Epidemiology and Infectious Diseases. 2012; 1: 56–61 (in Russian).
9. **Tinker I.S.** Epizootology of plague on gophers. Rostov-on-Don; 1940 (in Russian).
10. **Agafonov A.V.** Reducing the number of settlements and small ground squirrel in southern Volgograd region under the influence of the development of agriculture. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 1969; 3(7): 191–3 (in Russian).
11. **Valkov B.G.** North-West Caspian focus of plague and some aspects of it. In Sat: Interesting articles about activities and figures of anti-plague system in Russia and Soviet Union. M.: 2002; 12: 4–14 (in Russian).
12. **Pavlenko Z.S.** To history of enzootic plague elimination in Volgograd region. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 1970; 4(14): 213–6 (in Russian).
13. **Onishchenko G.G., Kutyrev V.V.**, ed. Natural foci of plague in Caucasus, Caspian, Central Asia and Siberia. M.: Medicine; 2004 (in Russian).
14. **Denisov L.S., Tikhonov N.G., Larionov G.M.** The current state of quantity of small ground squirrel in plague enzootic territories of the Trans-Volga locations of Volgograd region due to anthropogenic transformation of the landscape. In.: Tikhonov N., eds. Natural focal infection in the Lower Volga region. Volgograd: Print; 2000: 63–70 (in Russian).
15. **Popov N.V., Rogatkin A.K., Kozlov T.A., Bukaeva I.N.** Cyclical epizootic plague in the North and North-West Caspian region and the factors determining it. Astrakhan: Volga; 1999 (in Russian).

Поступила 17.10.13