

Титова С.В., Кругликов В.Д. Определение типов эпидемических проявлений холеры в субъектах Крымского федерального округа (Республики Крым). Журн. микробиол. 2015, 6: 37-43.

10. Прометной В.И., Москвитина Э.А., Ломов Ю.М. Эпидемиологическое значение международных транспортных сообщений в возможности завоза опасных инфекционных болезней. Научная мысль Кавказа. Приложение. 2003, 1: 26-33.
11. Савилов Е. Д., Мамонтова Л. М., Астафьев В. А., Жданова С. Н. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. М., МЕДпресс-информ, 2004.
12. Федеральная служба государственной статистики. <http://www.gks.ru>.
13. Черкасский Б.Л., Сергиев В.П., Ладный И.Д. Эпидемиологические аспекты международной миграции населения. М., Медицина, 1984.
14. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. М., Практическая медицина, 2007.

Поступила 11.01.18

Контактная информация: Москвитина Эльза Афанасьевна, д.м.н., проф., 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (863) 234-38-17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

А.В.Титков¹, А.Е.Платонов¹, О.А.Стуколова¹,
К.О.Мионов¹, Г.М.Дмитриева², Т.В.Кострыкина²,
О.В.Сорокина³, В.И.Черных⁴, Н.С.Миноранская⁵

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ В КОНТЕКСТЕ ИЗУЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ *BORRELIA MIYAMOTOI*

¹Центральный НИИ эпидемиологии, Москва; ²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, Красноярск; ³Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае, Красноярск; ⁴Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи; ⁵Красноярский государственный медицинский университет

Цель. Оценка распространенности иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в безэритемной форме в Красноярском крае в сопоставлении с распространенностью ИКБ в эритемной форме, то есть болезни Лайма (БЛ). Выявление случаев «новой» инфекции *Borrelia miyamotoi* (ИКБ-БМ) среди больных с подозрением на клещевую инфекцию, в первую очередь, среди больных ИКБ в безэритемной форме (ИКБ-БЭФ). *Материалы и методы.* Проведен анализ базы данных Роспотребнадзора, содержащей индивидуализированную информацию о случаях ИКБ, официально зарегистрированных в Красноярском крае в 2011 — 2016 гг. Собраны и изучены образцы крови от 18 больных с подозрением на клещевую инфекцию, госпитализированных в больницу скорой медицинской помощи г. Красноярск в 2017 г. Диагноз ИКБ-БМ ставили по выявлению ДНК *B. miyamotoi* в крови и/или выявлению антител к специфическим антигенам *Результаты.* При средней заболеваемости ИКБ порядка 10 случаев на 100 тыс. населения в год доля ИКБ-БЭФ среди всех ИКБ в Красноярском крае составляет около 45%. Эпидемиологические характеристики ИКБ-БЭФ и БЛ схожи, но клинически эти заболевания сильно отличаются. По результатам проведенной нами углубленной лабораторной диагностики все изученные случаи ИКБ-БЭФ и часть случаев клещевых инфекций неясной этиологии были вызваны *B. miyamotoi*. *Заключение.* ИКБ-БЭФ — широко распространенное заболевание в Красноярском крае, вызываемое преимущественно *B. miyamotoi*. Результаты исследования существенно расширяют известный ареал ИКБ-БМ.

Журн. микробиол., 2018, № 3, С. 10—18

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, эпидемиология, *Borrelia miyamotoi*, эритемная форма, безэритемная форма, Красноярский край

A.V. Titkov¹, A.E. Platonov¹, O.A. Stukolova¹,
K.O. Mironov¹, G.M. Dmitrieva², T.V. Kostrykina²,
O.V. Sorokina³, V.I. Chernykh⁴, N.S. Minoranskaya⁵

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF IXODES TICK-BORNE BORELIOSES IN THE KRASNOYARSK TERRITORY IN THE CONTEXT OF SEARCHING FOR THE CASES OF INFECTION CAUSED BY *BORRELIA MIYAMOTOI*

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow; ²Administration of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk; ³Center of Hygiene and Epidemiology in Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk; ⁴Krasnoyarsk Inter-District Clinical Emergency Hospital; ⁵Krasnoyarsk State Medical University, Russia

Aim. Estimation of the prevalence of Ixodes tick-borne borreliosis (ITBB) without erythema migrans in the Krasnoyarsk Territory in comparison with the prevalence of ITBB with erythema, that is Lyme disease (LD). Detection of cases of «new» infection caused by *Borrelia miyamotoi* (ITBB-BM) among patients with suspected tick-borne infection, primarily among patients with ITBB without erythema (ITBB-W/O-E). *Materials and methods.* We analyzed the database of Rospotrebnadzor containing individualized information about cases of ITBB officially registered in the Krasnoyarsk Territory in 2011 – 2016. Blood samples from 18 patients with suspected of tick-borne infection hospitalized in the Krasnoyarsk Emergency Hospital in 2017 were collected and studied. ITBB-BM was diagnosed if *B. miyamotoi* DNA was found in patient's blood and/or the antibodies to specific antigens of *B. miyamotoi* were detected. *Results.* With an average annual incidence rate of ITBB of about 10 cases per 100,000 population, the proportion of ITBB-W/O-E among all ITBB in the Krasnoyarsk Territory is about 45%. Epidemiological characteristics of ITBB-W/O-E and LD are similar, but these diseases are very different clinically. All cases of ITBB-W/O-E and some cases of tick-borne infections of unknown etiology, subjected to our enhanced laboratory diagnostics, were caused by *B. miyamotoi*. *Conclusion.* ITBB-W/O-E is a widespread disease in the Krasnoyarsk Territory, caused mainly by *B. miyamotoi*. The results of the study significantly expand the known geographic area of the ITBB-BM.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 3, P. 10–18

Key words: Ixodes tick-borne borreliosis, epidemiology, *Borrelia miyamotoi*, borreliosis with erythema, borreliosis without erythema, Krasnoyarsk Territory

ВВЕДЕНИЕ

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) — одно из самых распространенных природно-очаговых заболеваний на территории РФ [7, 8]. Социально-экономический ущерб от ИКБ сопоставим с ущербом от клещевого вирусного энцефалита (ВКЭ) и оценивается приблизительно в 783 млн руб. (в ценах 2011 г.) и 16 400 потерянных «лет полноценной жизни» (DALY) [8]. Традиционно считалось, что ИКБ и болезнь Лайма (БЛ) — это синонимические названия одной и той же нозологической единицы. В основном источнике сведений об инфекционных заболеваниях, подлежащих обязательному статистическому учету Роспотребнадзором на федеральном уровне, а именно в форме №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», соответствующая графа так и именуется — «Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)». Однако в последнее десятилетие была показана необходимость различать «классическую» БЛ, то есть ИКБ, вызываемый спирохетой *Borrelia burgdorferi sensu lato*, и «новое» инфекционное заболевание — ИКБ, вызываемый *Borrelia miyamotoi* (ИКБ-БМ) [4, 13, 18, 20]. Систематические полевые

исследования ИКБ-БМ в Свердловской области и Удмуртской Республике, проводимые специалистами ЦНИИ эпидемиологии в 2009 — 2017 гг., выявили, среди прочего, два важных обстоятельства: 1) число случаев ИКБ-БМ и БЛ в этих регионах сопоставимо; 2) ИКБ-БМ — заболевание, клинически более близкое к клещевым возвратным лихорадкам (КВЛ), чем к БЛ, протекающее в 95 — 100% в безэритемной форме и характеризующееся выраженным лихорадочным синдромом [1, 9, 12, 13]. Напротив, в лабораторно подтвержденных случаях «настоящей» БЛ в 95 — 100% случаев наблюдается мигрирующая эритема (МЭ). Это различие позволяет поставить задачу отдельного рассмотрения эпидемиологии эритемных форм ИКБ (ИКБ-ЭРФ) и безэритемных форм ИКБ (ИКБ-БЭФ). В предыдущие годы отмечены отдельные публикации о частой встречаемости ИКБ-БЭФ в Кировской и Томской областях, Прибайкалье, Красноярском и Приморском краях [2, 3, 5, 10, 14, 16]. Однако эти публикации были ориентированы на клинический анализ десятков, в лучшем случае — сотен случаев ИКБ. В то же время, органами Роспотребнадзора в субъектах РФ ведется индивидуальный учет случаев ИКБ, в том числе, в ряде регионов с учетом формы заболевания. В данной публикации будет проанализирован массив данных по всем зарегистрированным случаям ИКБ в Красноярском крае в 2011 — 2016 гг. и приведены первые результаты пилотного лабораторного исследования этиологии ИКБ в г. Красноярск.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами служили официальные учетные данные Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю, собранные в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3310-15, раздел 5 «Регистрация, учет и статистическое наблюдение случаев заболевания инфекциями, передающимися иксодовыми клещами» [11]. Данные сохранялись в виде файла Excel, содержащего 11 листов, соответствующих заболеваемости ИКБ, зарегистрированной в г. Красноярск с подведомственными территориями и в 10 регионах, в которых санитарно-эпидемиологический надзор осуществляли 10 Территориальных отделов Управления (структура Управления приведена на странице <http://24.rospotrebnadzor.ru/about/structure/>). Двумя оставшимися Территориальными отделами в Туруханском районе и в Эвенкийском муниципальном районе случаев ИКБ зарегистрировано не было.

Случай ИКБ определялся как официально зарегистрированный индивидуальный случай заболевания, содержащийся в представленной базе данных с указанием «Клещевой боррелиоз» в графе «Подтвержденный диагноз». Случаи ИКБ-ЭРФ и ИКБ-БЭФ — случаи ИКБ, содержащие, соответственно, указания на наличие или отсутствие МЭ в графах «Подтвержденный диагноз», или «Примечание (подтвержденный диагноз)», или «Наличие эритемы». Случай ИКБ-БМ — случай ИКБ, при котором в крови больного обнаруживается ДНК *B. miyamotoi* или антитела к специфическим антигенам *B. miyamotoi*.

Пациенты — 18 больных, госпитализированных в Красноярскую межрайонную клиническую больницу скорой медицинской помощи в июне-августе 2017 г. с подозрением на клещевую инфекцию. Образцы крови забирали при поступлении (плазма и сыворотка — для ПЦР и серологического исследования соответственно) и при выписке (только сыворотка). Данные о клинико-

лабораторных особенностях заболевания получены из историй болезни пациентов.

ДНК *V. miyamotoi* выявляли с помощью ПЦР в реальном времени по методикам, описанным ранее [9, 13, 20]. В качестве мишени специфической ПЦР использовали ген глицеролфосфодиэстер-фосфодиэстеразы *GlpQ*, фермента *V. miyamotoi*. Уровень антител к *GlpQ* и четырем антигенным вариантам главных вариабельных поверхностных белков (Variable Major Proteins — VMPs) *V. miyamotoi*, называемым *Vlp15/16*, *Vlp18*, *Vsp1* и *Vlp5*, измеряли с помощью разработанного в ЦНИИ эпидемиологии планарного белкового биочипа; этот же чип содержал антигены 7 белков *V. burgdorferi sensu lato*, используемых для расширенной серологической диагностики БЛ [15, 22].

Все статистические расчеты и оценки проведены с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics 19. Для оценки значимости различий распределений количественных и качественных переменных использовали стандартные непараметрические методы [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

База данных после сверки индивидуальных записей, удаления дубликатов и записей с существенно неполным содержанием содержит информацию о 1440 случаях ИКБ. Это соответствует среднегодовой заболеваемости ИКБ, равной 9.9 случаев на 100 тыс. населения. После исключения 10 завозных случаев ИКБ, зарегистрированных севернее 61 параллели, и 23 случаев, для которых отсутствовали информация о форме заболевания, в анализ были включены 1407 случаев (табл.). Для заболеваемости ИКБ типичны циклические колебания; в период 2011 — 2016 гг. максимум достигался в 2011 г., минимум — в 2014 г. (11.2 и 6.4 случаев на 100 тыс соответственно). В пространственном разрезе наибольшая заболеваемость ИКБ зарегистрирована в г. Красноярск (12.7 случая на 100 тыс.), на который приходится около 60% всех заболеваний ИКБ, выявленных в крае. Наименьшая заболеваемость (4.6 случая на 100 тыс.) отмечена на территории, подведомственной Территориальному отделу Управления в г. Ачинск и включающей Ачинский, Боготольский, Большеулуйский, Бирилюсский, Козульский, Назаровский и Тюхтетский районы.

Из табл. следует, что на фоне сравнительно стабильной заболеваемости ИКБ стабильна и доля ИКБ в безэритемной форме (ИКБ-БЭФ), составляя в среднем (медианное значение по годам наблюдения) 42.5%. Несомненно, данная клиническая форма требует пристального внимания. При этом доля ИКБ-БЭФ среди всех ИКБ резко варьирует от региона к региону: от 4% (3 случая из 73) в Ачинске до 71% (65 случаев из 92) на территории, подведомственной отделу Управления в г. Лесосибирск. Нет никаких оснований считать это различие, наблюдающееся в соседних регионах, обусловленным реальными

Заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами в Красноярском крае

| Год | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Всего |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Красноярский край | | | | | | | |
| Число случаев ИКБ | 272 | 262 | 226 | 155 | 232 | 260 | 1407 |
| Из них: ИКБ-БЭФ | 116 (42.8%) | 115 (43.9%) | 95 (42.2%) | 55 (35.5%) | 84 (36.4%) | 115 (44.4%) | 580 (41.2%) |
| Заболеваемость ИКБ-БЭФ (на 100 тыс. населения) | 4.8 | 4.7 | 3.9 | 2.3 | 3.5 | 4.7 | 4.0 |

ми различиями в эпидемиологии ИКБ. Более вероятно, что доля ИКБ-БЭФ зависит от выявляемости больных этой клинической формой ИКБ. В частности, диагноз ИКБ-БЭФ, в отличие от диагноза ИКБ-ЭРФ, требует лабораторного подтверждения. Если больные без МЭ не госпитализируются и/или не проводится серологическое определение уровня антител к боррелиям в их крови — они «ускользают» от регистрации Роспотребнадзором. Вероятно, наиболее достоверной оценкой доли ИКБ-БЭФ следует считать ее медианное значение по регионам регистрации (46%), наблюдающееся как раз в г. Красноярске, характеризующемся высокими стандартами оказания медицинской помощи и дающем наибольший вклад в заболеваемость ИКБ в крае. Далее мы рассмотрим эпидемиологические особенности ИКБ-БЭФ и ИКБ-ЭРФ без учета их различий по району наблюдения.

Среди заболевших преобладали мужчины (57% при ИКБ-БЭФ и 58% при ИКБ-ЭРФ). Возраст варьировал в широких пределах — от года до 90 лет. При этом средний (медиана) возраст больных ИКБ-БЭФ составлял 50 лет, интерквартильный интервал (ИИ) — от 33 до 62 лет; больные ИКБ-ЭРФ были старше: средний возраст — 56 лет, ИИ — от 39 до 65 лет (уровень значимости различия между группами $p = 0,00001$, критерий Манна-Уитни). При этом для обеих клинических форм минимальная заболеваемость регистрировалась в возрасте 7 — 17 лет, максимальная — в возрасте 55 — 65 лет. Некоторые эпидемиологические характеристики не отличались значимо при ИКБ-БЭФ и ИКБ-ЭРФ, по таким характеристикам показатели приводятся для всего массива данных. Так, например, практически не отличалась ($p=0,97$) сезонность ИКБ-БЭФ и ИКБ-ЭРФ (рис. 1). Чаще всего (мода) присасывание клещей, вызвавшее впоследствии ИКБ, происходило на 22 «эпидемиологической неделе» года, то есть с 28 мая по 3 июня; 50% всех случаев присасывания клещей укладывалось в ИИ от 21 до 26 недели (с 14 мая по 1 июля). Самое раннее зарегистрировано 25 марта, самое позднее — 29 сентября. Симптомы заболевания проявлялись в среднем (медианное значение) через 11 дней после присасывания клеща, ИИ для инкубационного периода — от 6 до 16 дней. Больные госпитализировались на 2 день заболевания (медиана); ИИ от 1 до 6 дней. В 20% случаев ИКБ лечение проводили амбулаторно. При поступлении правильный диагноз (ИКБ) был поставлен 83% больных ИКБ-ЭРФ, но только 68% больных ИКБ-БЭФ (уровень значимости различия между группами $p=10^{-11}$); в подавляющем большинстве случаев несовпадения первичного диагноза с окончательным при поступлении подозревали КВЭ в лихорадочной форме. Средний срок стационарного лечения при ИКБ-БЭФ — 15 дней (ИИ от 12 до 22 дней), при ИКБ-ЭРФ — 13 дней (ИИ от 10 до 16 дней), $p=10^{-8}$. По нашему опыту работы в стационарах Свердловской области более длительное лечение больных с ИКБ-БЭФ может быть обусловлено двумя обстоятельствами: объективно более тяжелым течением ИКБ-БЭФ по сравнению с

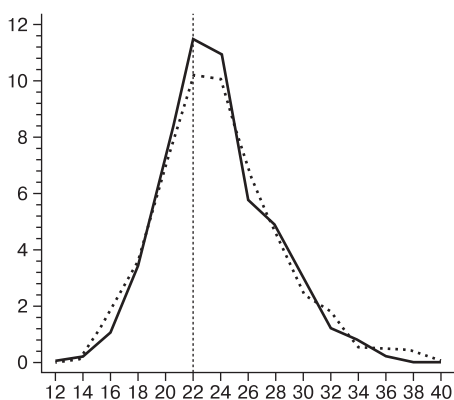


Рис. 1. Сезонность ИКБ-БЭФ и ИКБ-ЭРФ.

По оси абсцисс: эпидемиологическая неделя года (первая неделя начинается 1 января), по оси ординат: доля случаев присасывания клещей в эту неделю, в % от всех случаев присасывания, приведших впоследствии к заболеванию ИКБ. Сплошная линия — ИКБ-БЭФ, пунктирная линия — ИКБ-ЭРФ.

ИКБ-ЭРФ; поздним началом антибиотикотерапии при ИКБ-БЭФ, поскольку этиологически верный диагноз может быть поставлен только после получения положительных результатов серологического исследования, в то время как для постановки диагноза ИКБ-ЭРФ достаточно наличия МЭ при поступлении. Эти обстоятельства не могут быть прослежены по имеющейся базе данных, поскольку состояние больных ИКБ-ЭРФ и ИКБ-БЭФ в 96 — 97% случаев оценивалось врачами как среднетяжелое, а точная дата постановки этиологического диагноза не была указана.

Таким образом, за исключением собственно наличия/отсутствия МЭ, база данных не содержит основных эпидемиологических показателей, с помощью которых можно было бы надежно дискриминировать ИКБ-ЭРФ и ИКБ-БЭФ в Красноярском крае и выделить случаи с подозрением на инфекцию *V. miyamotoi*. Выявление случаев ИКБ-БМ необходимо проводить лабораторными методами.

Из 18 изученных нами пациентов с подозрением на клещевую инфекцию, госпитализированных в Красноярске в 2017 г., один был выписан с диагнозом ОРЗ и четыре — с окончательным диагнозом КВЭ, лихорадочная форма. Мы не нашли ДНК боррелий или антиборрелиозных антител в крови этих больных и присоединяемся к диагнозу, поставленному лечащими врачами.

Трое больных с МЭ были выписаны с диагнозом ИКБ-ЭРФ. Этот диагноз подтверждается выявлением у них с помощью иммуночипа антител к антигенам *V. burgdorferi sensu lato* (IgM к OspC, а также p17 или p58; IgG к BVK32, а также VlsE или OspC).

Трое больных были выписаны с диагнозом ИКБ-БЭФ (на основании выявления антител к боррелиям), четверо — с диагнозом КВЭ, лихорадочная форма, неуточненный (без серологического подтверждения диагноза КВЭ) и один — с диагнозом ОРЗ. Мы считаем возможным поставить этим восьми больным диагноз ИКБ-БМ, поскольку в крови двух из них найдены и ДНК *V. miyamotoi* и антитела к G1pQ и VMPs, в крови двух других — только ДНК *V. miyamotoi*, в крови оставшихся четырех — только антитела к специфическим антигенам *V. miyamotoi*.

Один больной был выписан с серологически подтвержденным диагнозом КВЭ, в его крови были обнаружены IgM к G1pQ, V1p15/16 и V1p5. Данный случай можно рассматривать как смешанную инфекцию КВЭ и ИКБ-БМ.

Наконец, еще один больной был выписан с диагнозом КВЭ, менингоэнцефалитическая форма и имел IgM к вирусу клещевого энцефалита. В его крови обнаружен высокий уровень IgG к G1pQ, V1p15/16 и V1p5. Вероятно, он перенес инфекцию *V. miyamotoi* за 1 — 3 года до КВЭ, поскольку именно таков срок персистенции IgG к антигенам *V. miyamotoi* [17].

Таким образом, среди 18 больных с подозрением на клещевую инфекцию выявлено, как минимум, восемь больных ИКБ-БМ, включая всех трех больных, которым был поставлен диагноз ИКБ-БЭФ и которые будут учтены с этим диагнозом в базе данных Роспотребнадзора.

Клинические проявления ИКБ-БМ подобны тем, которые были выявлены при систематическом изучении данной инфекции в других регионах. Для заболевания характерен лихорадочный синдром (максимальная температура тела $39.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$, приведено среднее арифметическое \pm стандартное отклонение), сопровождающийся слабостью и головной болью; тромбоцитопения наблюдается у 63% больных ИКБ-БМ (медиана — $161 \times 10^9/\text{мл}$, ИИ — от 145 до 286); уровень печеночных трансаминаз АЛТ и АСТ в крови повышен (концентрация АЛТ: медиана — 32, ИИ от 24 до 148) и у 50% больных выходит за

референтные (нормальные) значения. Абсолютная лимфопения наблюдалась у 6 из 8 больных ИКБ-БМ (медиана — $0,85 \times 10^6$ /мл, ИИ — от 0,7 до 1,9). Нарушение функций почек проявляется наличием белка в моче у 75% больных ИКБ-БМ (медиана — 0,34 г/л, ИИ — от 0,1 до 0,38). Несмотря на малое количество наблюдений, отличие ИКБ-БМ от ИКБ-ЭРФ по выраженности лихорадки статистически достоверно ($p=0,01$, критерий Манна-Уитни), а по концентрации лимфоцитов в крови находится на границе достоверности ($p=0,07$). Совместный учет этих показателей (рис. 2) четко отличает симптомокомплекс, присущий ИКБ-БЭФ (генерализованная инфекция с лихорадочным синдромом, потреблением форменных элементов крови и признаками преходящих дисфункций ряда органов), от локализованной формы ИКБ-ЭРФ, то есть болезни Лайма.

ИКБ-БЭФ, вызываемое *V. miyamotoi* — широко распространенное заболевание в Красноярском крае, по частоте встречаемости не уступающее и, вероятно, даже превосходящее БЛ, вызываемую *V. burgdorferi sensu lato*. Эти две инфекции переносятся одними и теми же иксодовыми клещами [19, 21, 23], поэтому их основные эпидемиологические характеристики, такие как начало и конец эпидемического сезона, период максимального подъема заболеваемости, половой и возрастной состав заболевших и т.п., схожи. Как следствие, база данных Роспотребнадзора не содержит информации, кроме собственно наличия или отсутствия МЭ, позволяющей дискриминировать инфекции *V. miyamotoi* и *V. burgdorferi sensu lato*. Ранее было показано, что применяемые в рутинной диагностической практике ИФА тест-системы для диагностики боррелиоза также не позволяют дифференцировать данные инфекции, поскольку содержат антигены, общие для этих двух видов боррелий [4, 20]. В ЦНИИ эпидемиологии были разработаны методы специфической диагностики инфекций *V. miyamotoi* и *V. burgdorferi sensu lato*, основанные на применении ПЦР в реальном времени и детекции IgM и IgG с помощью планарного белкового иммуочипа [15]. Применив эти методы в пилотном исследовании образцов крови, собранных от больных с подозрением на клещевые инфекции в г. Красноярск, мы подтвердили инфекцию *V. miyamotoi* в трех из трех изученных случаев ИКБ-БЭФ и выявили инфекцию *V. miyamotoi* еще в пяти случаях клещевых инфекций неясной этиологии, обычно рассматривавшихся без достаточных на то оснований как КВЭ. Напротив, в трех из трех изученных случаев ИКБ-ЭРФ была серологически подтверждена инфекция *V. burgdorferi sensu lato*. Исходя из этого, можно прийти к предположению, безусловно, предварительному, что заболеваемость ИКБ-БМ в Красноярском крае, по крайней мере, не ниже, чем заболеваемость

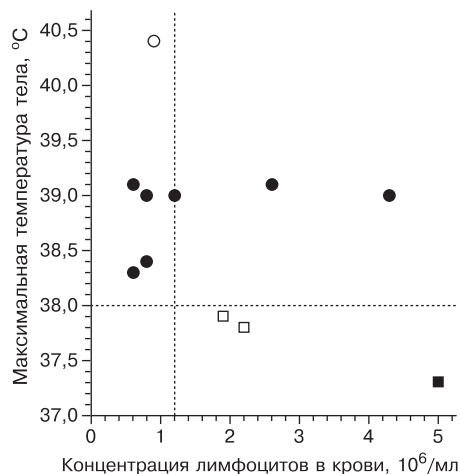


Рис. 2. Некоторые клинические особенности ИКБ-БЭФ и ИКБ-ЭРФ.

Каждая точка соответствует одному больному ИКБ-БЭФ (кружки) или ИКБ-ЭРФ (квадраты). Черными маркерами отмечены больные, у которых количество тромбоцитов и/или концентрация АЛТ в крови и/или концентрация белка в моче выходили за референтные значения. Полыми маркерами отмечены больные, у которых эти показатели находились в пределах нормы. Для ИКБ-БМ характерны высокая лихорадка, лимфопения, тромбоцитопения, признаки поражения печени и почек (группа черных маркеров в верхнем левом углу рисунка).

ИКБ-БЭФ, зарегистрированная в базе данных Роспотребнадзора, то есть превышает 4 случая на 100 тыс. населения в год. Результаты исследования существенно расширяют известный ареал ИКБ-БМ и подчеркивают актуальность этой инфекции для здравоохранения Российской Федерации и Евразии в целом.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №15-15-00072).

ЛИТЕРАТУРА

1. Багаутдинова Л.И., Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Стуколова О.В., Шипулин Г.А., Малеев В.В., Дударев М.В. Катамнез больных иксодовыми клещевыми боррелиозами, вызванными *Borrelia miyamotoi* или *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Терапевтический архив. 2016, 88 (11): 43-54.
2. Бондаренко А.Л., Аббасова С.В. Сравнительная характеристика эритемных и безэритемных форм иксодовых клещевых боррелиозов. Инфекционные болезни. 2005, 3 (1): 12-16.
3. Бургасова О.А., Усков А.Н., Гринченко Н.Е., Ценева Г.Я. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови больных иксодовым клещевым боррелиозом с различными клиническими проявлениями. Журн. микробиол. 2010, 3: 67-71.
4. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Махнева Н.А. Топоркова М.Г., Надеждина М.В., Есаулкова А.Ю., Романенко В.В., Арумова Е.А., Платонов А.Е., Малеев В.В. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций. Журн. микробиол. 2010, 3: 72-77.
5. Миноранская Н.С., Усков А.Н., Миноранская Е.И. Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае. Журнал инфектологии. 2014, 2: 36-42.
6. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М., Издательство РАМН, 2000.
7. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б., Шопенская Т.А., Колясникова Н.М., Платонова О.В., Федорова М.В. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. Эпидемиология и инфекционные болезни 2009, 2: 38-44.
8. Платонов А.Е., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Платонова О.В., Титков А.В., Колясникова Н.М. Социально-экономическое бремя пяти природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015, 8 (1): 47-56.
9. Платонов А.Е., Топоркова М.Г., Колясникова Н.М., Стуколова О.А., Долгова А.С., Бродовикова А.В., Махнева Н.А., Карань Л.С., Koetsveld J., Шипулин Г.А., Малеев В.В. Клиника иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, в контексте иммунного ответа на возбудитель. Терапевтический архив. 2017, 89 (11): 34-42.
10. Помогаева А.П., Обидина О.В., Караваева М.О. Клинические формы иксодового клещевого боррелиоза у детей Томской области и содержание железа, меди и магния в сыворотке крови. Инфекционные болезни. 2006, 4 (2): 17-19.
11. СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами» <https://rg.ru/2016/03/01/klesh-dok.html>.
12. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Платонова О.В., Карань Л.С. Рецидивирующее (возвратное) течение заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*. Терапевтический архив. 2015, 87 (11): 18-25.
13. Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Карань Л.С., Малинин И.Е., Халитова Л.И., Шахов В.И., Дударев М.В., Малинин О.В., Малеев В.В. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi*. Терапевтический архив. 2012, 84 (11): 34-41.
14. Симакова А.И. Иксодовый клещевой боррелиоз в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал 2005, 1: 68-71.
15. Стуколова О.А., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Топоркова М.Г., Koetsveld J., Карань Л.С., Черкашина А.С., Маркелов М.Л., Долгова А.С., Novius J.W., Шипулин Г.А., Платонов А.Е. Разработка и использование планарного белкового биочипа для серологической диагностики клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. В кн.: Молекулярная диагностика 2017. Под ред. Покровского В.И. Тамбов, ООО «Юлис», 2017, 2, с. 151-152.

16. Черногор Л.И., Арбатская Е.В., Данчинова Г.А., Козлова И.В., Горина М.О., Сунцова О.В., Чапоргина Е.А., Беликов С.И., Борисов В.А. Клинико-лабораторная характеристика иксодового клещевого боррелиоза в Прибайкалье. Журн. микробиол. 2005, 6: 60-62.
17. Jahfari S., Sarksyian D.S., Kolyasnikova N.M., Hovius J.W., Sprong H., Platonov A.E. Evaluation of a serological test for the diagnosis of *Borrelia miyamotoi* disease in Europe. J. Microbiol. Methods 2017, 136: 11-16.
18. Koetsveld J., Kolyasnikova N.M., Wagemakers A., Toporkova M.G., Sarksyian D.S., Oei A., Platonov A.E., Hovius J.W. Development and optimization of an in vitro cultivation protocol allows for isolation of *Borrelia miyamotoi* from patients with hard tick-borne relapsing fever. Clin. Microbiol. Infect. 2017, 23 (7): 480-484.
19. Krause P.J., Fish D., Narasimhan S., Barbour A.G. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans. Clin. Microbiol. Infect. 2015, 21 (7): 631-639.
20. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Makhneva N.A., Toporkova M.G., Maleev V.V., Krause P.J., Fish D. Humans infected with the relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. Emerg. Infect. Dis. 2011, 17 (10): 1816-1822.
21. Sarksyian D.S., Platonov A.E., Karan L.S., Shipulin G.A., Sprong H., Hovius J.W. Probability of spirochete *Borrelia miyamotoi* transmission from ticks to humans. Emerg. Infect. Dis. 2015, 21 (12): 2273-2274.
22. Wagemakers A., Koetsveld J., Narasimhan S., Wickel M., Deponte K., Bleijlevens B., Jahfari S., Sprong H., Karan L.S., Sarksyian D.S., van der Poll T., Bockenstedt L.K., Bins A.D., Platonov A.E., Fikrig E., Hovius J.W. Variable Major Proteins as targets for specific antibodies against *Borrelia miyamotoi*. J. Immunol. 2016, 196 (10): 4185-4195.
23. Wagemakers A., Staarink P.J., Sprong H., Hovius J.W. *Borrelia miyamotoi*: a widespread tick-borne relapsing fever spirochete. Trends Parasitol. 2015, 31 (6): 260-269.

Поступила 22.11.17

Контактная информация: Платонов Александр Евгеньевич, д.б.н., проф.,
111123, Москва, ул. Новогириевская, 3а, р.т. (495) 974-96-46

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

*А.Л.Кравцов, С.В.Генералов, В.А.Кожевников,
Ю.К.Гаврилова, Е.Г.Абрамова, А.В.Кочкин, А.К.Никифоров*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЛИ ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ БЕШЕНСТВА КЛЕТОК ЛИНИИ VERO С ПОМОЩЬЮ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

Цель. Экспериментальное обоснование возможности определения в культуре доли инфицированных вирусом бешенства клеток линии Vero с использованием проточной цитометрии (ПЦ) и диагностического антирабического иммуноглобулина (ДАИ), меченого ФИТЦ (ВНИИЗЖ, г. Владимир). *Материалы и методы.* Фиксацию и пермебиализацию клеток Vero, инфицированных вирусом бешенства «Москва 3253», проводили с помощью реагента Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences, USA) по методу Vengatesan D. et al. (2006). и внутриклеточный антиген окрашивали ДАИ. Процент инфицированных клеток определяли с помощью ПЦ через 24, 48 и 72 ч., а также через 48 ч при инфицировании клеточных культур десятикратными разведениями вирусосодержащей жидкости от 10^{-1} до 10^{-8} . *Результаты.* Доля инфицированных клеток возрастала в промежутке времени от 24 до 48 ч в среднем с 30 до 70%. При добавлении к клеткам вирусосодержащей жидкости в разведении 10^{-3} методом ПЦ обнаружено $6,9 \pm 0,21$ % инфицированных клеток Vero ($P < 0,001$, $n=3$). *Выводы.* ПЦ проявила себя как быстрый, чувствительный и надёжный метод определения относительного числа инфицированных вирусом бешенства клеток Vero. Препарат ДАИ обладал активностью, достаточной для его эффективного использования в автоматизированном варианте постановки МФА на базе метода ПЦ. Использование ПЦ возможно на различных этапах производства и контроля антирабических препаратов,