

Научная статья

УДК 616.98: 579.881.14]-078

DOI: 10.17816/pmj39373-82

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МОНОЦИТАРНОГО ЭРЛИХИОЗА ЧЕЛОВЕКА

**В.Ю. Тетерин¹, Э.И. Коренберг², В.В. Нefeldова², Н.Н. Воробьева^{1*},
О.Н. Сумливая¹, М.А. Окишев¹, В.В. Семериков³**

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва,

³Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Россия

FEATURES OF HUMAN MONOCYTIC EHRLICHIOSIS LABORATORY DIAGNOSTICS

**V.Yu. Teterin¹, E.I. Korenberg², V.V. Nefedova², N.N. Vorobyova^{1*},
O.N. Sumlivaya¹, M.A. Okishev¹, V.V. Semerikov³**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow,

³Perm Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Russian Federation

Цель. На примере данных, полученных в Пермском крае, выявить эффективность применения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) в разные сроки от начала заболевания, а также с помощью ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА) определить роль МЭЧ в структуре инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

© Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нefeldова В.В., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А., Семериков В.В., 2022
тел. +7 342 236 45 66
e-mail: infect-perm@mail.ru

[Тетерин В.Ю. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней; Коренберг Э.И. – заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела природно-очаговых инфекций; Нefeldова В.В. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории переносчиков инфекций; Воробьева Н.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; Сумливая О.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней; Окишев М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Семериков В.В. – доктор медицинских наук, заведующий эпидемиологическим отделом].

© Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Okishev M.A., Semerikov V.V., 2022
tel. +7 342 236 45 66
e-mail: infect-perm@mail.ru

[Teterin V.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Infectious Diseases; Korenberg E.I. – Honoured Worker of Science of RF, Academician of RANS, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department of Natural Focal Infections; Nefedova V.V. – Candidate of Biological Sciences, senior researcher of Laboratory of Infection Carriers; Vorobyova N.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Infectious Diseases; Sumlivaya O.N. – MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases; Okishev M.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases; Semerikov V.V. – MD, PhD, Head of Epidemiological Department].

Материалы и методы. Проведено углубленное клинико-эпидемиологическое обследование 583 пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями, развившимися после присасывания клещей. Для обнаружения ДНК *E. muris* методом ПЦР исследовано 1586 проб цельной крови в разные сроки от начала заболевания. С целью серологической верификации МЭЧ все пациенты были обследованы с помощью ИФА на наличие иммуноглобулинов М и G к *E. chaffeensis*.

Результаты. В общей сложности с помощью метода ПЦР ДНК эрлихий обнаружена в 76 (4,8 %) пробах крови от 53 пациентов. На основании двух методов исследования (ИФА и ПЦР) МЭЧ диагностирован у 58 (9,9 %) человек, при этом у 50 (86,2 %) из них диагноз был подтвержден только методом ПЦР. Сроки обнаружения геномного материала *E. muris* в крови пациентов варьировались от 1 до 58 дней с момента заболевания. Наибольшая результативность ПЦР (до 69,4 % положительных проб) отмечена нами с 1-го по 7-й дни болезни. МЭЧ встречался в виде моноинфекции – у 9 (15,5 %), микст-инфекции – у 49 (84,5 %). Выявлены: МЭЧ+иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – у 35 (60,3 %), МЭЧ+ИКБ+гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) – у 6 (10,3 %), МЭЧ+ИКБ+ГАЧ+клещевой энцефалит (КЭ) – у 4 (6,9 %), МЭЧ+КЭ – у 2 (3,5 %), МЭЧ+КЭ+ИКБ – у 2 (3,5 %).

Выводы. В диагностике МЭЧ ПЦР значительно увеличила количество (до 86,2 %) подтвержденных случаев, причем наиболее часто в остром периоде заболевания (в первую неделю болезни до $69,4 \pm 15,3$ % положительных проб). Для лабораторной верификации МЭЧ целесообразно сочетать ИФА с методом ПЦР, особенно при отрицательных результатах серологических исследований.

Ключевые слова. Моноцитарный эрлихиоз человека. Полимеразная цепная реакция. Иммуноферментный анализ.

Objective. Using the data obtained in Perm Region as an example, to identify the effectiveness of polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of Human Monocytic Ehrlichiosis (HME) at different periods from the onset of the disease, and to determine the role of HME in the structure of infections transmitted by ixodic ticks using PCR and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Materials and methods. A thorough clinical and epidemiological examination of 583 patients with acute febrile diseases developed after the suction of ticks was carried out. To detect *E. muris* DNA, 1586 whole blood samples were examined by PCR at different periods from the onset of the disease. For the purpose of serological verification of HME, all patients were examined with ELISA for the presence of immunoglobulins M and G against *E. chaffeensis*.

Results. In total, using the PCR method, ehrlichial DNA was detected in 76 (4.8 %) blood samples from 53 patients. Based on two research methods (ELISA and PCR) HME was diagnosed in 58 (9.9 %) persons, while in 50 (86.2 %) of them, the diagnosis was confirmed only by PCR. The timing of *E. muris* genomic material detection in the blood of patients varied from 1 to 58 days from the moment of the disease. The greatest effectiveness of PCR (up to 69.4 % of positive samples) was noted by us from the 1st to the 7th day of illness. HME was found in the form of mono-infection – in 9 (15.5 %), mixed infection – in 49 (84.5 %) persons. The following was revealed: HME+Ixodid tick-borne borreliosis (ITBB) in 35 (60.3 %), HME+ITBB+Human granulocytic anaplasmosis (HGA) – in 6 (10.3 %), HME+ITBB+HGA+Tick-borne encephalitis (TBE) – in 4 (6.9 %), HME+TBE – in 2 (3.5 %), HME+TBE+ITBB – in 2 (3.5 %).

Conclusions. In the diagnosis of HME, PCR significantly increased the number (up to 86.2 %) of confirmed cases, and most often in the acute period of the disease (up to 69.4 ± 15.3 % of positive samples in the first week of the disease). For laboratory verification of HME, it is advisable to combine ELISA with the PCR method, especially in case of negative results of serological studies.

Keywords. Human Monocytic Ehrlichiosis. polymerase chain reaction. enzyme-linked immunosorbent assay.

ВВЕДЕНИЕ

На территории Предуралья к наиболее часто встречающимся инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, относят клещевой энцефалит (КЭ), иксодовые кле-

щевые боррелиозы (ИКБ), гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) и моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) [1–5].

Первый случай моноцитарного эрлихиоза человека был выявлен в США в 1986 г. В последующие годы установлены основные

этиологические агенты этого заболевания – *Ehrlichia chaffeensis* и *Ehrlichia muris* [6]. При этом *Ehrlichia chaffeensis* встречается в основном в странах Европы, Северной Америки, Африки и Восточной Азии, а в Российской Федерации распространены очаги *Ehrlichia muris* [7]. На территории Пермского края генетический материал *Ehrlichia muris* был впервые обнаружен в клещах *Ixodes persulcatus* в 1997 г., а уже в следующем году впервые в России у пациентов Пермского края были выявлены случаи заболевания МЭЧ с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции (НРИФ) [8–10].

Ввиду общего механизма заражения возбудителями МЭЧ и других инфекций, передающихся иксодовыми клещами, нередко происходит развитие разнообразных смешанных заболеваний [11–13]. В связи с этим клиническая диагностика в остром периоде «клещевых» инфекций значительно затруднена, а на первое место в верификации заболеваний выступает лабораторная диагностика [14].

До настоящего времени наиболее часто для диагностики этих заболеваний используют серологические методы, преимущественно иммуноферментный анализ (ИФА) и НРИФ [8, 15]. Однако, по результатам многолетних исследований, проведенных в США, эффективность серологических тестов в диагностике МЭЧ остается недостаточно высокой (до 74–89 %) [16, 17]. В случаях серонегативного МЭЧ только благодаря молекулярно-генетическому методу удастся подтвердить правильный диагноз. Даже при положительных серологических результатах часто не удается подтвердить диагноз в остром периоде заболевания, поскольку антитела (до 80 % случаев) определяются лишь со второй недели инфекционного процесса [17], что препятствует своевременному назначению терапии.

На современном этапе значимыми преимуществами для подтверждения МЭЧ обла-

дает один из наиболее широко используемых тестов молекулярной диагностики – полимеразная цепная реакция (ПЦР). Она позволяет не только осуществлять детекцию ДНК эрлихий в остром периоде заболевания, но и идентифицировать его возбудителя до геновида, а также осуществлять лабораторную диагностику микст-инфекций [12, 18]. В настоящее время в странах Запада ПЦР, обладающая сравнительно высокой чувствительностью (до 60–85 %), широко используется для подтверждения диагноза МЭЧ. Ее рекомендуют использовать не как замену серодиагностики, а как неотъемлемый дополнительный метод, способный значительно улучшить верификацию заболевания [16, 17, 19].

Цель исследования – на примере данных, полученных в Пермском крае, выявить эффективность применения ПЦР-метода для диагностики моноцитарного эрлихиоза человека в разные сроки от начала заболевания, а также с помощью ПЦР и ИФА определить роль МЭЧ в структуре инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За четырехлетний период в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу (ГБУЗ ПК ПККИБ) поступили 583 пациента с острыми лихорадочными заболеваниями (ОЛЗ), развившимися после присасывания клещей, причем большинство больных (437 человек, или 74,9 %) – в первые 7 дней от начала заболевания. Среди них было 274 женщины и 309 мужчин в возрасте от 15 до 84 лет.

Все больные были тщательно обследованы клинико-эпидемиологически, включая получение анамнестических данных, оценку объективного статуса, проведение лабораторных общеклинических исследований (общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови).

мический анализ крови с определением показателей функций печени и почек, ЭКГ), по показаниям выполнены спинномозговая пункция с исследованием ликвора, УЗИ органов брюшной полости. Обследование при необходимости проводили совместно с неврологом, кардиологом, дерматологом, окулистом. При сборе анамнеза особое внимание обращали на сведения о присасывании клещей, пребывании в лесу, употреблении коровьего или козьего некипяченого молока в сроки, соответствующие инкубационному периоду «клещевых» инфекций.

От 251 пациента в первые 50–60 дней от начала заболевания для исследования ПЦР-методом были трехкратно взяты пробы цельной крови из локтевой вены в количестве 1 мл в пробирки Eppendorf, содержащие антикоагулянт EDTA. От каждого пациента было получено как минимум по две пробы (первую брали при поступлении пациента в стационар, вторую через 10–14 дней после первой). У 132 пациентов также была взята третья проба через 30 дней и более после второй, за исключением нескольких проб, которые были взяты раньше.

От 332 пациентов в период с 1-го по 78-й день от начала заболевания были взяты пробы крови на фильтровальную бумагу для исследования ПЦР-методом. От каждого пациента получено как минимум по две пробы

(за исключением 14 человек, у которых была взята только одна проба): первую брали при поступлении пациента в стационар, вторую через 7–14 дней после первой, а последующие – с интервалом 7–10 дней.

Всего с целью обнаружения ДНК *E. muris* методом ПЦР получено 1586 проб цельной крови (табл. 1), из которых 634 были взяты в пробирки Eppendorf, содержащие 0,1 мл антикоагулянта EDTA, а 952 – на фильтровальную бумагу с последующим высушиванием.

ПЦР проводили в лаборатории переносчиков инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Для получения геномной ДНК использовали коммерческий набор «Проба-НК» (ЗАО «ДНК Технология», Россия, г. Москва). ПЦР проводили в 4-канальном термоциклере «Терцик» этой же фирмы. При необходимости пробы хранили при температуре –20 °С. Для амплификации применены праймеры HE3-MuHE1, фланкирующие участок 16S рРНК гена эрлихий. Амплифицированная ДНК исследована методом горизонтального электрофореза в 1–2%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия и трис-боратного буфера при напряжении 165 V; для анализа агарозных гелей использована видеосистема DNA Analyzer с программами Gel-Imager и Gel-analysis версии 1.0.

Таблица 1

Число проб крови, полученных от пациентов в разные сроки от начала заболевания и исследованных методом ПЦР

Характеристика проб	Срок от начала заболевания, сут						Всего
	1–7	8–14	15–21	22–28	29–35	36 и более	
Первая	427	98	37	8	3	9	582
Вторая	4	343	150	46	12	13	568
Третья		4	110	65	28	127	334
Четвертая			5	52	26	11	94
Пятая				2	2	4	8
Всего / % от общего числа проб	431/27,2	445/28,0	302/19,1	173/10,9	71/4,5	164/10,3	1586/100

С целью серологической верификации МЭЧ все пациенты были обследованы с помощью ИФА на базе иммунологической лаборатории ГБУЗ ПК ПККИБ г. Перми в динамике заболевания: при поступлении в стационар и через 10–14 дней. При помощи тест-систем ООО «Омникс» исследовали сыворотки на наличие в них иммуноглобулинов М и G к *E. chaffeensis* [15].

Кроме того, всем пациентам была проведена ПЦР и серодиагностика с целью выявления КЭ, ИКБ и ГАЧ. Серодиагностика этих заболеваний осуществлялись с помощью ИФА тест-систем ООО «Омникс» и ЗАО «Вектор-Бест» для выявления иммуноглобулинов М и G к вирусу клещевого энцефалита, *B. burgdorferi sensu lato* и *A. phagocytophilum*. ПЦР-методом исследованы 634 пробы цельной крови и 952 пробы сухих пятен крови с целью обнаружения генетического материала *B. burgdorferi sensu lato* и *A. phagocytophilum*. Для амплификации *B. burgdorferi sensu lato* в nested ПЦР использованы родоспецифичные праймеры (Bb23SN1 – Bb23SC1 и IGSb1 – IGSa2), фланкирующие участок 5S-23S рПНК спейсера. Амплификация специфической ДНК *A. phagocytophilum* проведена с праймерами ge3a1-ge10r2 и ge9f3-ge2r4, фланкирующими участок 16S рПНК гена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 634 проб, взятых в пробирки Ерпендорф, ДНК *E. muris* обнаружена в 61 (9,6 %) пробе крови от 39 человек, а из 952 проб крови, взятых на фильтровальную бумагу – в 15 (1,6 %) пробах от 14 человек. В общей сложности с помощью метода ПЦР ДНК эрлихий обнаружена в 76 (4,8 %) пробах крови от 53 пациентов. В целом на основании двух методов исследования (ИФА и ПЦР) МЭЧ диагностирован у 58 человек, при этом у 50 (86,2 %) из них диагноз был подтвержден только на основании ПЦР. Так же, как и в

странах Запада, ПЦР продемонстрировала способность верифицировать диагноз в случаях неэффективности ИФА, в том числе при серонегативном МЭЧ. При этом, по нашим данным, в отсутствие серологической валидации ПЦР в значительно большей степени была способна подтвердить диагноз эрлихиоза, чем в США (86,2 % в Пермском крае против 11–26 % в США) [16]. Такое превалирование ПЦР над ИФА в Пермском крае, возможно, объясняется не только высокой частотой серонегативного МЭЧ в Предуралье, но и недостаточной чувствительностью выявления антител к *E. muris* отечественными тест-системами, использующими в наборах композицию рекомбинантных белков другого геновида эрлихий – *Ehrlichia chaffeensis* [16]. На территории других регионов Российской Федерации также были зафиксированы случаи подтверждения диагноза МЭЧ только на основании метода ПЦР [20]. В связи с этим наши данные подтверждают вывод, сделанный другими исследователями [16, 17], что для получения наиболее достоверного результата верификации МЭЧ целесообразно параллельно использовать оба лабораторных метода: ИФА и ПЦР.

Сроки обнаружения геномного материала *E. muris* в крови пациентов варьировались от 1 до 58 дней с момента заболевания. Положительный результат дала одна проба, взятая на 105-й день от начала заболевания, что позволяет предположить вероятность длительной персистенции этого возбудителя в организме человека, возможность которой была отмечена ранее для *E. chaffeensis* [16]. Как и в отношении этого этиологического агента [16, 17], наибольшая результативность ПЦР (до 69,4 % положительных проб) отмечена нами с 1-го по 7-й дни болезни (табл. 2) [21]. На второй неделе от начала заболевания процент положительных проб снизился почти в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с первой неделей, что наиболее вероятно связано

Частота выявления положительных результатов ПЦР у 53 пациентов с ДНК *E. muris* в разные сроки от начала заболевания МЭЧ

Срок от начала заболевания, сут	Общее число и процент ($P \pm 2m_p$) полученных проб	Из них число и процент ($P \pm 2m_p$) положительных проб с ДНК <i>E. muris</i> .
1–7	36 (22,1 ± 6,5)	25 (69,4 ± 15,3)
8–14	45 (27,6 ± 7,0)	13 (28,9 ± 13,5)
15–21	26 (15,9 ± 5,7)	14 (53,8 ± 19,5)
22 и больше	56 (34,4 ± 7,4)	24 (42,8 ± 13,2)
Всего исследовано	163 (100)	76 (46,6)

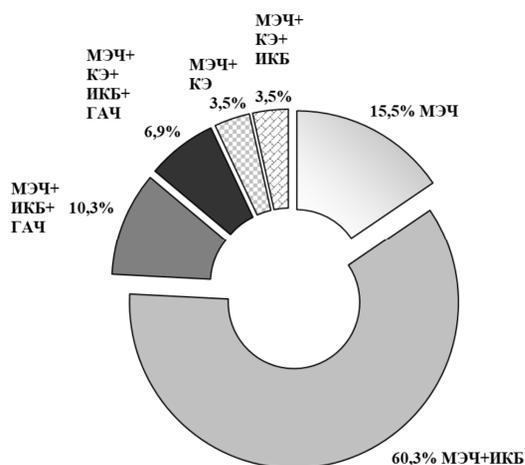


Рис. Структура моноцитарного эрлихиоза человека в виде моно- и микст-инфекции у пациентов Пермского края (по результатам ИФА и ПЦР), %

с нарастанием нейтрализующего действия специфических антител классов М и G, а также началом этиотропной терапии. На третьей и последующих неделях геномный материал *E. muris* выявлен методом ПЦР почти в половине проб (42,8–53,8 %). Это свидетельствует о возможности его длительного присутствия в крови больных, что имеет особенно важное лабораторно-диагностическое значение при позднем поступлении пациентов в стационар, а также при оценке эффективности ранее проведенной этиотропной терапии.

После комплексного обследования 583 пациентов на основании клинико-эпидемио-

логических, серологических и ПЦР-данных этиология инфекций, передающихся иксодовыми клещами, установлена у 419 (71,9 %).

МЭЧ в виде моно- и микст-инфекций диагностировался у 58 (9,9 %) пациентов (рисунок). Из них в виде моноинфекции – у 9 (15,5 %), в виде микст-инфекции с ИКБ, КЭ и ГАЧ – у 49 (84,5 %). Были выявлены следующие микст-инфекции: МЭЧ+ИКБ – у 35 (60,3 %), МЭЧ+ИКБ+ГАЧ – у 6 (10,3 %), МЭЧ+КЭ+ИКБ+ГАЧ – у 4 (6,9 %), МЭЧ+КЭ – у 2 (3,5 %), МЭЧ+КЭ+ИКБ – у 2 (3,5 %).

Полученные нами данные об уровне заболеваемости МЭЧ в Пермском крае трудно сопоставить с общероссийскими, которые в настоящее время практически отсутствуют. В последние годы только в семи регионах Российской Федерации был диагностирован МЭЧ, причем показатели заболеваемости варьировались от 0,04 на 100 тыс. населения в Воронежской области до 2,8 на 100 тыс. населения в Республике Алтай, хотя ДНК *E. muris* обнаружена у 0,03–26 % иксодовых клещей в 38 регионах РФ [15].

У 267 пациентов диагностированы моноинфекции КЭ, ИКБ и ГАЧ: КЭ – у 54 (9,3 %), ИКБ – у 187 (32,1 %) и ГАЧ – у 26 (4,4 %). У 94 больных была расшифрована этиология разнообразных микст-инфекции КЭ, ИКБ и ГАЧ: ИКБ+ГАЧ – у 57 (9,8 %) пациентов, ИКБ+КЭ – у 22 (3,8 %), КЭ+ИКБ+ГАЧ – у 9 (1,5 %), КЭ+ГАЧ – у 6 (1,0 %).

У 61 (10,5 %) больного выявлены заболевания, не связанные с присасыванием иксодовых клещей (аденовирусная инфекция, лакунарная ангина, внебольничная пневмония, ветряная оспа, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, иерсиниоз и т.д.).

Таким образом, у 103 (17,7 %) из 583 больных после проведенного клинико-лабораторного обследования этиология инфекций осталась нерасшифрованной. Данная группа состояла из пациентов с ОЛЗ, у которых единственными проявлениями заболевания была лихорадка и разной степени выраженности общеинфекционный синдром, включавший в себя такие симптомы, как общая слабость, недомогание, озноб, головная боль, головокружение, тошнота и рвота. Не представляется возможным отнести данные случаи заболеваний к инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, равно как и исключить их. Они могут быть связаны с другими недостаточно изученными возбудителями, передающимися иксодовыми клещами [7]. Это требует дальнейшего исследования этиологического спектра «клещевых» инфекций, а также совершенствования методов лабораторной диагностики.

Выводы

1. Метод ПЦР продемонстрировал свою эффективность в лабораторном подтверждении диагноза МЭЧ у пациентов из Пермского края, значительно увеличив количество (до 86,2 %) диагностированных случаев. Оптимальные сроки выявления ДНК возбудителя методом ПЦР – первая неделя болезни ($69,4 \pm 15,3$ % положительных проб), что позволяет верифицировать эрлихиоз до появления четких положительных серодиагностических данных или

получить лабораторное подтверждение его серонегативного варианта.

2. Для лабораторного подтверждения МЭЧ целесообразно сочетать ИФА с методом ПЦР, особенно при отрицательных результатах серологических исследований.

3. На территории Пермского края МЭЧ выявлен в виде моно- и микст-инфекции у 9,9 % пациентов, при этом наиболее часто в виде микст-инфекции с ИКБ (в 60,3 % случаев).

Библиографический список

1. *Воробьева Н.Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Под ред. Э.И. Коренберга. Пермь 1998; 136.

2. *Telford S.R. III, Коренберг Э.И., Goetbert Н.К., Ковалевский Ю.В., Горелова Н.Б., Spielman А.* Выявление в России природных очагов бабезиоза и гранулоцитарного эрлихиоза. Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунологии 2002; 6: 21–25.

3. *Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevskii Y.V.* Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia. In: J. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek (ed.). Lyme Borreliosis: biology, epidemiology and control. CAB International 2002; 175–200.

4. *Григорян Е.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н.* Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России. Эпидемиология и инфекционные болезни 2000; 6: 20–23.

5. *Афанасьева М.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И.* Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России. Инфекционные болезни 2006; 4 (2): 24–28.

6. *Рудаков Н.В.* Анаплазмы и анаплазмозы: руководство для врачей. Омск 2017; 100.

7. *Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Савельева М.А., Филимонова Е.С.,*

Кузнецова В.Г. Старые и новые клещевые инфекции в России. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2019; 8 (2): 102–112.

8. Григорян Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика моноцитарного эрлихиоза человека в России: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2002; 20.

9. Коренберг Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии. Медицинская паразитология и паразитарные болезни 1999; 4: 10–16.

10. Воробьева Н.Н., Григорян Е.В., Коренберг Э.И. Эрлихиоз в России. Проблемы клещевых и паразитарных заболеваний. СПб. 2000; 21–25.

11. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Вестник российской академии медицинских наук 2001; 11: 41–45.

12. Swanson S.J., Neitzel D., Reed K.D., Bellowia E.A. Coinfections acquired from Ixodes ticks. Clin. Microbiol. Rev. 2006; 19: 708–727.

13. Григорян Е.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. Микст-инфекция: моноцитарный эрлихиоз человека с иксодовым клещевым боррелиозом и клещевым энцефалитом. Клинические перспективы в инфектологии. СПб. 2001: 57–58.

14. Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Фризен В.И., Афанасьева М.В. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Пермском крае (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика). Методические рекомендации для врачей. Пермь 2007; 67.

15. Афанасьева М.В., Коренберг Э.И., Фризен В.И., Воробьева Н.Н., Маноккина Т.Е. Клинико-лабораторная апробация новых отечественных тест-систем для серологической верификации моноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза че-

ловека. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2005; 1: 45–48.

16. Nichols Heitman K., Dablgren F.S., Drexler N.A., Massung R.F., Bebravesb C.B. Increasing incidence of ehrlichiosis in the United States: a summary of national surveillance of Ehrlichia chaffeensis and Ehrlichia ewingii infections in the United States, 2008–2012. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016; 94: 52–60.

17. Ismail N., Bloch K.C., McBride. J.W. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin. Lab. Med. 2010; 1: 261–292.

18. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И., Помелова В.Г., Кузнецова Т.И. Клинико-лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами в Пермском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 4: 11–15.

19. Mowla S.J., Drexler N.A., Cherry C.C., Annambholta P.D., Kracalik I.T., Basavaraju S.V. Ehrlichiosis and Anaplasmosis among Transfusion and Transplant Recipients in the United States. Infect Dis. 2021; 27 (11): 2768–2775.

20. Бовт О.Н., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Неврологические проявления моноцитарного эрлихиоза человека на примере одного клинического случая. Неврологический журнал 2016; 6: 353–356.

21. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И. Результаты лабораторной диагностики моноцитарного эрлихиоза человека полимеразной цепной реакцией. II Ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням. М. 2010; 316.

REFERENCES

1. Vorob'eva N.N. Clinic, treatment and prevention of ixodic tick-borne borreliosis. Pod. red. E.I. Korenberga. Perm 1998; 136 (in Russian).

2. Telford S.R. III, Korenberg E.I., Goetbert H.K., Kovalevskiy Yu.V., Gorelova N.B., Spielman A. Identification of natural foci of babesiosis and granulocytic ehrlichiosis in Russia. *Zhurnal epidemiologii, mikrobiologii i immunobiologii* 2002; 6: 21–25 (in Russian).
3. Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevskii Y.V. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia. In: J. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek (ed.). *Lyme Borreliosis: biology, epidemiology and control. CAB International* 2002; 175–200.
4. Grigoryan E.V., Korenberg E.I., Vorob'eva N.N. The first data on the clinical course of monocytic ehrlichiosis in Russia. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2000; 6: 20–23 (in Russian).
5. Afanas'eva M.V., Vorob'eva N.N., Korenberg E.I. Human granulocytic anaplasmosis: features of clinical manifestations in Russia. *Infektsionnye bolezni* 2006; 4 (2): 24–28 (in Russian).
6. Rudakov N.V. Anaplasmas and anaplasmoses. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Omsk 2017; 100 (in Russian).
7. Provorova V.V., Krasnova E.I., Kbokblova N.I., Savel'eva M.A., Filimonova E.S., Kuznetsova V.G. Old and new tick-borne infections in Russia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2019; 8 (2): 102–112 (in Russian).
8. Grigoryan E.V. Clinical and epidemiological characteristics of human monocytic ehrlichiosis in Russia: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2002; 20 (in Russian).
9. Korenberg E.I. Ehrlichiosis is a new problem of infectious pathology for Russia. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* 1999; 4: 10–16 (in Russian).
10. Vorob'eva N.N., Grigoryan E.V., Korenberg E.I. Ehrlichiosis in Russia. *Problemy kleshchevykh i parazitarnykh zabolevaniy*. СПб. 2000: 21–25 (in Russian).
11. Korenberg E.I. Study and prevention of mixed infections transmitted by ixodid ticks. *Vestnik rossiyaskoy akademii meditsinskikh nauk* 2001; 11: 41–45 (in Russian).
12. Swanson, S.J., Neitzel, D., Reed, K.D., Belongia. Coinfections acquired from Ixodes ticks. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19: 708–727.
13. Grigoryan E.V., Vorob'eva N.N., Korenberg E.I. Mixed infection: monocytic human ehrlichiosis with ixodid tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis. *Klinicheskie perspektivy v infektologii*. SPb. 2001: 57–58 (in Russian).
14. Korenberg E.I., Vorob'eva N.N., Sumlivaya O.N., Frizen V.I., Afanas'eva M.V. Infections transmitted by ixodid ticks in the Perm Region (etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention); metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey. Perm' 2007; 67 (in Russian).
15. Afanas'eva M.V., Korenberg E.I., Frizen V.I., Vorob'eva N.N., Manokina T.E. Clinical and laboratory testing of new domestic test systems for serological verification of monocytic ehrlichiosis and granulocytic human anaplasmosis. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2005; 1: 45–48 (in Russian).
16. Nichols Heitman K., Dahlgren F.S., Drexler N.A., Massung R.F., Behravesb C.B. Increasing incidence of ehrlichiosis in the United States: a summary of national surveillance of *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* infections in the United States, 2008–2012. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2016; 94: 52–60.
17. Ismail N., Bloch K.C., McBride. J.W. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin. Lab. Med.* 2010; 1: 261–292.
18. Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorob'eva N.N., Frizen V.I., Pomelova V.G., Kuznetsova T.I. Clinical and laboratory diagnostics of infections transmitted by ixodid ticks in the Perm Region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2013; 4: 11–15 (in Russian).
19. Mowla S.J., Drexler N.A., Cherry C.C., Annambolota P.D., Kracalik I.T., Basavaraju S.V. Ehrlichiosis and Anaplasmosis among

Transfusion and Transplant Recipients in the United States. *Infect. Dis.* 2021; 27 (11): 2768–2775.

20. *Bovt O.N., Kicherova O.A., Reykbert L.I.* Neurological manifestations of monocytic human ehrlichiosis on the example of one clinical case. *Neurologicheskiy zhurnal* 2016; 6: 353–356 (in Russian).

21. *Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorob'eva N.N., Frizen V.I.* Results of laboratory diagnostics of human monocytic ehrlichiosis by polymerase chain reaction.

II Ezhegodnyy vsrossiyskiy kongress po infektsionnym boleznyam. Moscow 2010; 316 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.04.2022

Одобрена: 10.05.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Особенности лабораторной диагностики моноцитарного эрлихиоза человека / В.Ю.Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нefeldова, Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев, В.В. Семериков // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 73–82. DOI: 10.17816/pmj39373-82

Please cite this article in English as: Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Okishev M.A., Semerikov V.V. Features of human monocytic ehrlichiosis laboratory diagnostics. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 73-82. DOI: 10.17816/pmj39373-82