



Institut Pasteur
de Saint-Pétersbourg

RAPPORT

D'ACTIVITES

20¹⁹
20

Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg

**RAPPORT D'ACTIVITES
2019-2020**

**Saint-Pétersbourg
2021**

Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg

Rue Mira, 14, Saint-Pétersbourg, 197101, Russie

Téléphone: +7 (812) 233-20-92

Téléfax: +7 (812) 232-92-17

E-mail: pasteur@pasteurorg.ru

Internet: <http://pasteurorg.ru>

Directeur de l'Institut – Areg TOTOLIAN

Directeur adjoint pour la science – Vladimir DEDKOV

Directeur adjoint pour les travaux innovants – Svetlana EGOROVA

Coordinateur scientifique – Galina TRIFONOVA

Coordinateur des affaires étrangères – Kseniia SMIRNOVA

Actuellement, il est un des plus grands instituts d'épidémiologie et de microbiologie en Russie, notamment dans la région Nord-Ouest de la Russie.

L'Institut dispose d'une base matérielle moderne et d'un personnel scientifique de qualité pour les recherches qui sont unies dans les cinq départements:

- Département de microbiologie;
- Département de virologie;
- Département d'épidémiologie;
- Département d'immunologie;
- Département de nouvelles technologies.

A l'Institut fonctionnent:

- Centre scientifique et méthodologique de surveillance des agents pathogènes des maladies infectieuses et parasitaires de II-IV groupes de pathogénicité dans le district fédéral Nord-Ouest de la Russie;
- Centre de district Nord-Ouest pour la prévention et la lutte contre le SIDA;
- Centre régional pour la surveillance épidémiologique de la poliomyélite;
- Centre régional pour la surveillance épidémiologique de la rougeole et de la rubéole.

Deux centres de référence de la Fédération de Russie se sont implantés à l'Institut:

- Centre fédéral de la surveillance de la fièvre typhoïde;
- Centre fédéral de la surveillance des Yersinioses.

Collaboration avec l'OMS:

- Laboratoire subnational de l'OMS pour la poliomyélite (Global Polio Laboratory Network);
 - Laboratoire subnational de l'OMS pour la rougeole et de la rubéole (European Measles Laboratory Network).
-

Table des matières

DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE	4
Laboratoire des infections intestinales	4
Laboratoire de bactériologie médicale	12
Laboratoire des zoonoses	17
DÉPARTEMENT DE VIROLOGIE	20
Laboratoire d'étiologie et de contrôle des infections virales	20
Laboratoire de virologie expérimentale	29
DÉPARTEMENT D'IMMUNOLOGIE	40
Laboratoire d'identification des pathogènes	40
Laboratoire d'immunologie moléculaire (du Pôle d'usage collectif)	43
DÉPARTEMENT D'ÉPIDÉMIOLOGIE	47
Laboratoire d'épidémiologie des maladies infectieuses et non infectieuses	47
Laboratoire des hépatites virales	53
Laboratoire d'épidémiologie moléculaire et de génétique évolutive	55
CENTRE RÉGIONAL DU DISTRICT FÉDÉRAL NORD-OUEST POUR LA PREVENTION ET LA LUTTE CONTRE LE SIDA	66
Laboratoire d'immunologie et virologie de l'infection par le VIH	66

LABORATOIRE DES INFECTIONS INTESTINALES

Chef du laboratoire: Lidia Kaftyreva

Chercheurs: Z. Matveeva, E. Voitenkova, A. Zabrovskaya, M. Makarova, S. Egorova, A. Porine, L. Souzaeva

Analyse des résultats de surveillance de la sensibilité (susceptibilité) aux antibiotiques des souches *Salmonella* des sérovars «non-typhoïdes» isolées à Saint-Pétersbourg en 2014–2019

Souches isolées de *Salmonella*: 746 souches *Salmonella* des sérovars non-typhoïdes isolées à partir des humains; 482 souches *Salmonella* des sérovars non-typhoïdes isolées à partir des animaux d'élevage et des denrées alimentaires d'origine animale à Saint-Pétersbourg et dans l'oblast de Léningrad.

Méthodes utilisées (EUCAST): méthode de diffusion sur disque (Oxoid), E-test (bioMérieux), MICE-strips (Oxoid).

Il a été révélé une vaste propagation des souches antibiorésistantes de *Salmonella*, provoquant la diarrhée chez les humains, isolées à partir des animaux d'élevage et des denrées alimentaires d'origine animale. La susceptibilité à tous les antibiotiques testés a été remarquée pour 34,5% des souches isolées à partir des humains, la résistance à une et à plus d'une classe d'antibiotiques — chez 65,5%, y compris 10,1% de souches multirésistantes à 3 et plus classes (résistance multi-drogue: RMD) et 0,5% (4 souches) super résistantes (SR) à 5–6 classes d'antibiotiques. 39,0% des souches *Salmonella* isolées à partir des animaux et des denrées alimentaires ont manifesté la susceptibilité aux antibiotiques, 61,0% — la résistance à une et à plus d'une classe d'antibiotiques, y compris 32,4% de souches RMD et 0,6% de souches SR.

60,9% de souches isolées à partir des humains, 26,2% isolées à partir des animaux et 37,4% isolées des produits d'élevage ont manifesté la résistance aux quinolones. La résistance de haut niveau aux fluorquinolones (CMI de ciprofloxacine 4–32,0 mg/l) a été remarquée pour 0,3% de souches isolées à partir des humains, 12,7% — isolées à partir des animaux et 13,9% — des denrées alimentaires. 0,9% de souches isolées à partir des humains, 33,0% isolées à partir des humains (1,6%), 8 souches isolées à partir des animaux (1,9%) et des produits d'élevage (2,4%) ont fait preuve de la résistance aux céphalosporines.

Comparé à 2002–2005, en 2014–2019 a été révélé un accroissement de l'antibiorésistance des souches de *Salmonella*, isolées à partir des humains: le taux des souches résistantes a augmenté globalement de 4 fois de 16,7% (95% avec l'intervalle de confiance (IC) 13,9–20,0) à 65,5% (95% avec IC 62,1–68,9), accompagné de l'accroissement décuple de la résistance aux quinolones de 5,9% (95% avec IC 4,2–8,1) à 60,9% (95% avec IC 57,3–64,3) et l'accroissement sextuple au triméthoprim et à la sulfaméthoxazole de 1,1% (95% avec IC 0,5–2,3) à 6,0% (95% avec IC 4,5–8,0).

A été analysée l'antibiorésistance des sérovars les plus significatifs de *Salmonella* (*S. Infantis*, *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*), révélée chez 69,9% de souches isolées à partir des humains, 88,6% souches isolées à partir des animaux d'élevage et 78,5% souches isolées des denrées alimen-

taires. Le taux des souches résistantes variait en fonction du sérovar et de la source d'isolement. L'étude a révélé les différences entre les indices de la résistance des souches *Salmonella* caractérisant les sérovars indépendamment de la source d'isolement (humains, animaux ou denrées alimentaires) (Tabl. 1).

Le sérovar *S. Enteritidis* se caractérisait par la plus forte sensibilité aux antibiotiques (susceptibilité antimicrobienne) (près de 30% de souches). A été remarqué le taux le plus faible des souches MDR parmi les sérovars (2,9% de souches isolées des denrées alimentaires, 6,7% — isolées à partir des humains et 13,1% — isolées à partir des animaux). Une grande partie de souches *S. Enteritidis* a été isolée à partir des humains et avait le profil identique de résistance (quinolones, chloramphénicol, tétracycline). Les souches *S. Enteritidis*, isolées à partir des animaux, se caractérisaient par le taux plus élevé des souches résistantes aux «vieux» antibiotiques (tétracycline, aminoglycosides, chloramphénicol, triméthoprim/sulfaméthoxazole).

Chez les souches du sérovar *S. Typhimurium* on a noté les différences exprimées de résistance en fonction de la source d'isolement. Globalement le taux des souches résistantes y a été sensiblement plus élevé que chez *S. Enteritidis* (de 42,9% de souches isolées des denrées alimentaires jusqu'à 97,4% — isolées à partir des animaux). Le taux des souches MDR a été de 7 à 8 fois supérieur à celui de *S. Enteritidis* (21,6–88,2% en fonction de la source d'isolement). La plupart des souches XDR faisaient partie de ce sérovar. A la différence de *S. Enteritidis* il y est remarquée la résistance à un plus grand nombre de classes d'antibiotiques: aux aminopénicillines (21,4–82,9%), tétracyclines (28,5–77,6%), chloramphénicol (7,8–63,2%), triméthoprim/sulfaméthoxazole (15,7–84,2%), céphalosporines des 3–4 générations (7,8%). A la différence d'autres sérovars *S. Typhimurium* ne se caractérise pas par la résistance aux quinolones (7,1% de souches isolées des denrées alimentaires et près de 13,0% — isolées à partir des animaux et des humains), mais leur caractère de résistance aux β -lactames atteignait les valeurs maximales (aux aminopénicillines — de 21,4 à 82,9%, aux céphalosporines — 7,8%). Les souches isolées à partir des animaux possédaient les caractères de résistance plus exprimés: pratiquement toutes les souches ont été antibiorésistantes, dont 88,2% avaient la résistance multiple, en règle générale aux «vieux» antibiotiques: l'ampicilline (82,9%), le triméthoprim/sulfaméthoxazole (84,2%), la tétracycline (77,6%), les aminoglycosides (73,7%), le chloramphénicol (63,2%).

Indépendamment de la source d'isolement les souches du sérovar *S. Infantis* se distinguaient par le niveau très élevé d'antibiorésistance (89,3–97,8% de souches): aux quinolones (88,9–94,4%), aux tétracyclines (82,1–97,8%), au triméthoprim/sulfaméthoxazole (35,6–64,3%). La majeure partie des souches résistantes (67,9–89,0%) était composée des souches MDR aux phénotypes identiques (les quinolones, le triméthoprim/sulfaméthoxazole et la tétracycline).

En comparant les souches isolées à partir des différentes sources, seules celles du sérovar *S. Infantis* n'ont pas permis de déceler les différences authentiques dans leurs caractères de résistance. Les souches *S. Enteritidis* se distinguaient par leur sensibilité aux quinolones: le taux des souches résistantes, isolées à partir des humains et des denrées alimentaires, a été trois fois plus élevé (61,4–68,7%) que celui des souches isolées à partir des animaux (21,1%). Les différences en fonction de la source d'isolement étaient les plus exprimées chez *S. Typhimurium*: les caractères de résistance à presque toutes les classes des antibiotiques et le taux des souches MDR excédaient ceux des souches isolées à partir des humains et des denrées alimentaires. On a remarqué la similitude des caractères de la résistance

des souches isolées à partir des humains et des denrées alimentaires. Comparées aux souches isolées à partir des humains et des denrées alimentaires, dans celles, isolées à partir des animaux, on a constaté le taux important des souches résistantes aux «vieux» antibiotiques (l'ampicilline, la tétracycline, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, les aminoglycosides). Les différences étaient aussi remarquées au niveau des profils de résistance.

La plupart des souches MDR *Salmonella* appartenait aux sérovares *S. Typhimurium* et *S. Infantis*, et les souches extra-résistantes — à *S. Typhimurium*, *S. London* et *S. Bredeney*. Dans les souches, isolées à partir des animaux et des produits d'élevage, le plus fréquent a été le profil MDR composé de cinq produits: le chloramphénicol, l'ampicilline,

Tableau 1. Taux des souches *Salmonella* résistantes aux produits antimicrobiens, isolées à partir des différentes sources

	Humains (n = 594)			Animaux (n = 38)			Denrées alimentaires (n = 34)		
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI
<i>S. Enteritidis</i>									
Sensibles	179	30,1	26,6–33,9	12	31,6	19,1–47,5	11	32,4	19,1–49,2
Résistantes	415	69,9	66,1–73,4	26	68,4	52,5–80,9	23	67,6	50,8–80,9
Souches multirésistantes (à 3 et plus de classes de produits)	40	6,7	5,0–9,0	5	13,1	5,8–27,3	1	2,9	0,5–14,9
aminopénicillines	13	2,2	1,3–3,7	1	2,6	0,5–13,5	1	2,9	0,5–14,9
céphalosporines de la 3–4 génération	7	1,2	0,6–2,4	0	0	0–9,2	0	0	0–10,2
carbapénèmes	0	0	0–0,6	0	0	0–9,2	0	0	0–10,2
quinolones	408	68,7	64,8–72,3	8	21,1	11,1–36,3	21	61,4	45,0–76,1
aminoglycosides	1	0,2	0–0,9	2	5,2	1,5–17,3	0	0	0–10,2
triméthoprime/sulfaméthoxazole	15	2,5	1,5–4,1	3	7,9	2,7–20,8	0	0	0–10,2
chloramphénicol	26	4,4	3,0–6,3	3	7,9	2,7–20,8	1	2,9	0,5–14,9
tétracycline	38	6,4	4,7–8,7	12	31,6	19,1–47,5	3	8,8	3,0–23,0
<i>S. Typhimurium</i>									
Sensibles	20	39,2	27,0–52,9	2	2,6	0,7–9,1	8	57,1	32,5–78,6
Résistantes	31	60,8	47,1–73,0	74	97,4	90,9–99,3	6	42,9	16,3–61,2
Souches multirésistantes (à 3 et plus classes de produits)	11	21,6	12,5–34,6	67	88,2	79,0–93,6	4	28,6	11,7–54,6
aminopénicillines	22	43,1	30,5–56,7	63	82,9	72,9–89,7	3	21,4	7,6–47,6
céphalosporines de la 3–4 génération	4	7,8	3,1–18,5	0	0	0–4,8	0	0	0–21,5
carbapénèmes	0	0	0–7,0	0	0	0–4,8	0	0	0–21,5
quinolones	7	13,7	6,8–25,7	10	13,2	7,3–22,6	1	7,1	1,3–31,5
aminoglycosides	3	5,9	2,0–15,9	56	73,7	62,8–82,3	4	28,5	11,7–54,6
triméthoprime/sulfaméthoxazole	8	15,7	8,2–28,0	64	84,2	74,4–90,7	5	35,7	16,3–61,2
chloramphénicol	4	7,8	3,1–18,5	48	63,2	51,9–73,1	2	14,2	4,0–39,9
tétracycline	21	41,2	28,8–54,8	59	77,6	67,1–85,5	4	28,5	11,7–54,6
<i>S. Infantis</i>									
Sensibles	3	10,7	3,7–27,2	1	5,5	1,0–25,8	1	2,2	0,4–11,6
Résistantes	25	89,3	72,8–96,3	17	94,5	74,2–99,0	44	97,8	88,4–99,6
Souches multirésistantes (à 3 et plus classes de produits)	19	67,9	49,3–82,1	16	89,0	67,2–96,9	36	80,0	66,2–89,1
aminopénicillines	2	7,1	2,0–22,6	0	0	0–17,6	0	0	0–7,9
céphalosporines de la 3–4 génération	0	0	0–12,1	0	0	0–17,6	0	0	0–7,9
carbapénèmes	0	0	0–12,1	0	0	0–17,6	0	0	0–7,9
quinolones	25	89,3	72,8–96,3	17	94,4	74,2–99,0	40	88,9	76,5–95,2
aminoglycosides	1	3,6	0,6–17,7	3	16,7	5,8–39,2	8	17,8	9,3–31,3
triméthoprime/sulfaméthoxazole	18	64,3	45,8–79,3	11	61,1	38,6–79,7	16	35,6	23,2–50,2
chloramphénicol	0	0	0–12,1	0	0	0–17,6	0	0	0–7,9
tétracycline	23	82,1	64,4–92,1	16	89,0	67,2–96,9	44	97,8	88,4–99,6

la tétracycline, la streptomycine et les sulfanilamides. 93,7% des souches de ce profil appartenaient au sérovar *S. Typhimurium*, les autres — à *S. Agona* et *S. Dublin*. Les souches *Salmonella* avec de tels profils ont été isolées à partir des cochons et des produits d'élevage de porcs principalement d'origine de l'oblast de Léningrad, auxquelles il convient d'ajouter quelques souches isolées des produits d'élevage de porcs du Bélarus, du Brésil et du Canada. Un autre profil de résistance fréquent est celui manifesté à l'égard des trois produits: la tétracycline, l'acide nalidixique et la nitrofurantoïne. Il n'a été remarqué que pour les souches *S. Infantis*, isolées à partir de la volaille ou des produits d'aviculture aussi bien d'origine nationale qu'arrivés des pays de l'Union européenne (Allemagne, Lituanie, Portugal, France) et du Brésil.

Mécanismes de résistance aux β -lactames

Les souches *Salmonella*, résistantes aux aminopénicillines, ont été présentées par les sérovars *S. Typhimurium* (43,1% de souches de ce sérovar), *S. Enteritidis* (2,2%), *S. Infantis* (7,1%), *S. Kentucky* (2 souches), *S. Bredeney* (1 souche) et *S. London* (1 souche). Pour 92,7% de souches résistantes aux aminopénicillines a été révélé le gène de β -lactamase à spectre élargi *bla*_{TEM-1} (Tabl. 2).

Les souches résistantes aux céphalosporines à spectre élargi (CSE) ont été représentés par les sérovars suivants: *S. Enteritidis* (7 souches), *S. Typhimurium* (7 souches), *S. Abony* (1 souche), *S. Coeln* (1 souche), *S. Virchow* (1 souche), *S. Newport* (1 souche). Les souches ont produit les β -lactamases à spectre élargi (BLSE) «classiques» de la classe moléculaire A de la famille génétique CTX-M (16 souches sur 18) et la céphalosporinase de la classe moléculaire C (AmpC) du groupe génétique CMY (2 souches). Parmi les souches produisant les BLSE de la famille CTX-M dix souches ont produit les BLSE du groupe génétique CTX-M1, trois souches — CTX-M9, deux souches — CTX-M2 et une souche — CTX-M1 et CTX-M2 simultanément.

Pratiquement toutes les souches *Salmonella*, produisant les BLSE ou AmpC (17 souches sur 18), se caractérisaient par

la résistance aux classes des antibiotiques non-lactamés 1–7, le plus fréquemment — aux quinolones (16 souches sur 18). Entre les produits β -lactamés la ceftazidime/avibactam et les carbapénèmes, et parmi les produits non lactamés la colistine et la tigécycline manifestaient une haute activité à l'égard de telles souches qui toutes étaient sensibles à ces produits. Les souches résistantes, isolées à partir des animaux, ont également produit les céphalosporinases CMY-2 (2 souches *S. Kentucky* et une souche *S. Dublin*) et les BLSE de la famille génétique CTX-M (*S. Haifa*, *S. Derby*).

Mécanismes de résistance aux quinolones

Les fluorquinolones sont les médicaments de choix dans le traitement des formes compliquées et sévères de l'infection à *Salmonella* y compris la fièvre typhoïde. Cependant, contrairement à d'autres bactéries de l'ordre des *Enterobacterales*, l'évaluation de la sensibilité des souches *Salmonella* à cette classe des germicides présente les particularités méthodologiques et interprétatives.

La résistance aux quinolones est révélée pour 69,1% de souches isolées à partir des humains, étant précisé que pour les souches *S. Typhi* ce taux a été 1,5 fois plus élevé que pour les souches *Salmonella* des sérovars «non-typhoïdes» (89,6% et 60,9% respectivement) (Tabl. 3). La résistance de la plupart des souches (66,8%) aux fluorquinolones se caractérisait par son bas niveau qui est considéré comme cliniquement significatif pour les souches *Salmonella* isolées dans les cas des infections généralisées. La résistance du haut degré a été révélée principalement pour les souches *S. Typhi* (7,3%). Dans la population *Salmonella* des sérovars «non-typhoïdes» ont été révélées deux souches *S. Kentucky* (0,3%) avec la CMI de la ciprofloxacine au-dessus de 32,0 mg/l.

Le niveau de résistance des souches *Salmonella* aux quinolones dépend du mécanisme moléculaire de la résistance acquise. La résistance du bas niveau est déterminée par la modification de l'ADN gyrase (d'un des deux enzymes participant à la réplication de l'ADN) suite à une mutation (substitution à nucléotide unique) dans la région déterminant la résistance aux quinolones (RDRQ) des gènes

Tableau 2. Gènes des β -lactamases des différentes classes moléculaires révélées pour les souches *Salmonella*, isolées à partir des humains

Famille génétique des β -lactamases	n	Taux de résistants	Sérovars (nombre de souches)
Souches résistantes aux aminopénicillines			
Total souches	41	100	
TEM	38	92,7	<i>S. Enteritidis</i> (12), <i>S. Typhimurium</i> (21), <i>S. Kentucky</i> (2), <i>S. Bredeney</i> (1), <i>S. Infantis</i> (1), <i>S. London</i> (1)
SHV, OXA, PSE	0	0	
β -lactamase non identifiée	3	7,3	<i>S. Enteritidis</i> , <i>S. Typhimurium</i> , <i>S. Infantis</i>
Souches résistantes aux aminopénicillines et aux CSE*			
Total souches	18	100	
AmpC, groupe génétique CMY-2	2	11,1	<i>S. Newport</i> , <i>S. Enteritidis</i>
ESBL: TEM, SHV	0	0	–
ESBL: CTX-M	16	88,9	
groupes génétiques:			
– CTX-M1	10	55,6	<i>S. Typhimurium</i> (4), <i>S. Enteritidis</i> (3), <i>S. Abony</i> (1), <i>S. Virchow</i> (1), <i>S. Coeln</i> (1)
– CTX-M2	2	11,1	<i>S. Typhimurium</i> (2)
– CTX-M9	3	16,7	<i>S. Enteritidis</i> (3)
– CTX-M1 + CTX-M2	1	5,5	<i>S. Typhimurium</i> (1)

*CSE — céphalosporines à spectre élargi

Tableau 3. Taux des souches *Salmonella* avec les différents niveaux de résistance aux fluorquinolones

Niveau de résistance à la ciprofloxacine	Total (n = 1045)			Sérovars <i>Salmonella</i> «non-typhoïdes» (n = 746)			S. Typhi (n = 299)		
	abs.	%	95% CI	abs.	%	95% CI	abs.	%	95% CI
Total résistantes	722	69,1	66,2–71,8	454	60,9	57,3–64,3	268	89,6	85,7–92,6
de bas niveau: CMI 0,12–0,5 mg/l	698	66,8	63,9–69,6	452	60,6	57,2–64,2	246	82,3	77,5–86,2
de haut niveau: CMI de 4,0 à 32 mg/l	24	2,3	1,5–3,4	2	0,3	0,1–1,0	22	7,3	4,9–10,9

chromosomiques *gyrA* ou *gyrB* et, sensiblement moins souvent — par les mécanismes plasmidiques médiés. La résistance du haut niveau apparaît d’habitude comme résultat de modification des deux enzymes participant à la répllication d’ADN — ADN gyrase et de topoisomérase IV (gènes *parC* et *parE*) suite à de nombreuses substitutions à nucléotide unique dans les gènes énumérés. Nous avons effectué la recherche des mutations chromosomiques des souches résistantes de *S. Typhi* (105 souches) et d’autres sérovars (39 souches) par la méthode d’analyse des séquences nucléotidiques des gènes *gyrA*, *gyrB*, *pncA* et *parE* en utilisant le service ResFinder de la plateforme bio-informatique CGE (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>), de même que le programme BLAST avec les séquences de référence des souches sensibles aux quinolones (*S. Typhimurium* LT2, GenBank CP014051.2 et *S. Typhi* Ty2, GenBank AE014613).

Pour les souches de résistance du bas niveau il a été révélé une substitution à nucléotide unique dans chacun des codons 83 et 87 du gène *gyrA* (Fig. 1).

Au total il a été détecté cinq variantes de substitution à nucléotide unique (des substitutions aminées correspondantes) dont la fréquence de détection était différente. Pour les souches *Salmonella* des sérovars «non-typhoïdes» on a détecté toutes les cinq variantes de substitution: G259T (Asp87Tyr) — pour 33,3% de souches; C248T (Ser83Phe) — 20,5%; G259A (Asp87Asn) — 23,1%; C248A (Ser83Tyr) — 10,3% et A260G (Asp87Gly) — 7,7%. Pour les souches *S. Typhi* il a été détecté trois variantes de substitution: Asp87Asn (71,4% de souches résistantes *S. Typhi*), Ser83Tyr (6,7%), Ser83Phe (0,95%). On remarque la sérovarospécificité de certaines variantes de mutations: ainsi, Asp87Gly n’a été révélé que pour les souches *S. Enteritidis*, Asp87Tyr — pour les

souches *S. Infantis* (qui est la mutation dominante de ce sérovar). Le sérovar *S. Enteritidis* se caractérise par la plus grande variété des mutations — ont été révélées 4 sur 5 variantes de substitutions, dont la plus caractéristique est Ser83Phe, révélée pour la moitié des souches étudiées de ce sérovar. Le sérovar *S. Infantis* a été représenté principalement par les souches avec la substitution de Asp87Tyr.

Pour 24 souches hautement résistantes ont été révélées de nombreuses mutations dans les gènes *gyrA* et *parC*. Vingt-trois souches (91,7%; *S. Typhi* et *S. Kentucky*) avaient le profil identique composé de trois substitutions — *gyrA* Ser83Phe, *gyrA* Asp87Asn et *parC* G239T (Ser80Ile), une souche *S. Typhi* — de deux substitutions: *gyrA* Ser83Phe et *parC* A251G (Glu84Gly).

Ainsi les phénotypes de résistance identiques des souches *Salmonella* ont été conditionnés par les différentes substitutions à nucléotide unique (dans les différents gènes, différents codons, seules ou combinées les unes avec les autres). L’évaluation ultérieure de la proximité phylogénétique des souches a démontré que les substitutions à nucléotide unique dans les gènes chromosomiques peuvent servir de marqueur épidémiologique de l’agent.

La détection de la résistance plasmido-médiée du bas niveau pour 1045 souches a révélé la production de la protéine QnrS (gène *qnrS*) pour trois souches (*S. Typhi*, *S. Corvallis*, *S. Typhimurium*).

Notre recherche a démontré que le développement de l’antibiorésistance pour les souches *Salmonella* en Fédération de Russie correspond à des tendances mondiales aussi bien pour ce qui est de l’accroissement du taux des souches résistantes qu’en ce qui concerne les mécanismes de développement d’une résistance cliniquement significative.

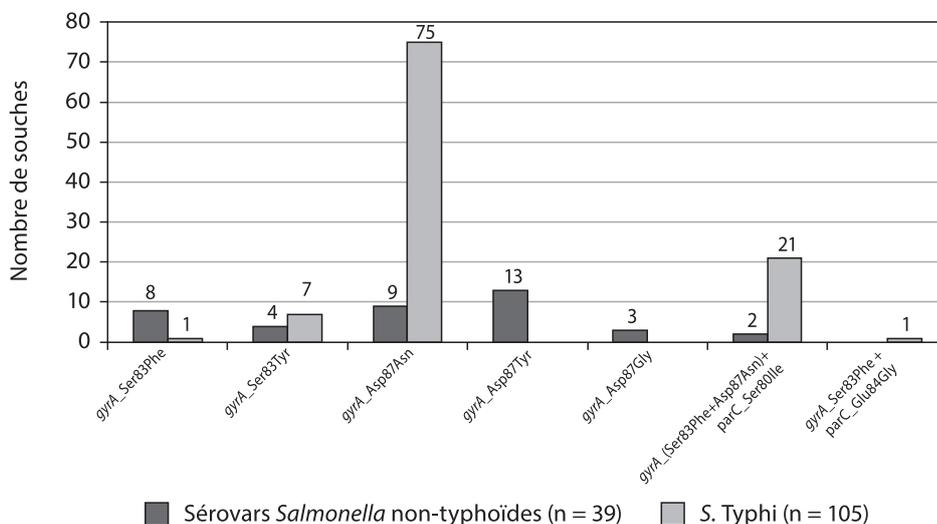


Figure 1. Substitutions à nucléotide unique dans la région QRDR des gènes chromosomiques *gyrA* et *parC*, révélées pour les souches *Salmonella* résistantes aux quinolones

Evaluation de la prévalence et de la sensibilité aux antibiotiques des souches *Campylobacter*, isolées à partir des humains et du poulet à Saint-Pétersbourg et l'oblast de Léningrad

71 souche *Campylobacter*, isolée à partir des humains et du poulet d'élevage;

124 échantillons du contenu intestinal des poulets.

En 2019 on a étudié 124 échantillons du contenu intestinal des poulets pour détecter la présence des principaux agents des campilobactérioses chez les humains (*Campylobacter jejuni* et *Campylobacter coli*). Tenant compte du fait qu'actuellement les commerçants reçoivent les produits avicoles des différentes unités de production de volaille, on a étudié les échantillons prélevés dans une grande ferme de volaille assurant le cycle complet de production, dans les petites exploitations fermières utilisant deux types d'entretien des poulets (sur le sol sans changer la litière et dans les cages) de même que dans les petites exploitations privées.

Il a été détecté une importante contamination du contenu intestinal des poulets: les campylobactéries ont été détectées dans 60,5% des échantillons étudiés (*C. jejuni* — 47,6%; *C. coli* — 23,4%; les deux espèces — 10,5%). Le niveau le plus élevé de contamination de la volaille a été noté dans l'exploitation fermière pratiquant l'entretien de la volaille sur le sol sans changer la litière: les campylobactéries ont été détectées pratiquement chez tous les oiseaux examinés — 97,0% (*C. jejuni* — 72,4%, *C. coli* — 44,8%, les deux espèces simultanément — 24,1%). Dans une grande ferme de volaille les campylobactéries ont été détectées dans 62,1% d'échantillons (*C. jejuni* — 51,7%; *C. coli* — 17,2%; les deux espèces — 6,9%). Dans les petites exploitations fermières avec l'entretien dans les cages le niveau d'infection des poulets par les campylobactéries a été beaucoup plus faible — 37,5% (*C. jejuni* — 25,0%; *C. coli* — 12,5%). Dans les petites exploitations privées les campylobactéries ont été détectées dans 52,9% d'échantillons (*C. jejuni* — 44,1%; *C. coli* — 20,6%; les deux espèces — 11,8%).

Ainsi le principal facteur influant la propagation de *Campylobacter* des poulets est la méthode de leur entretien: le plus haut niveau d'infection des oiseaux a été constaté dans les cas de leur entretien sur le sol sans changer la litière, le plus bas — dans les cas d'entretien dans les cages sans litière.

En 2020 on a étudié la sensibilité aux antibiotiques de 71 souche de *Campylobacter* isolée à Saint-Pétersbourg à partir des patients hospitalisés (19 souches), mais aussi du contenu intestinal des poulets dans les exploitations avicoles de l'oblast de Léningrad (52 souches) (Tabl. 4). 49 souches étaient de l'espèce *C. jejuni* (69,0%) et 22 — de *C. coli* (31,0%). La sensibilité des campylobactéries aux fluorquinolones (ciprofloxacine), macrolides (érythromycine) et tétracycline a été déterminée d'après le gradient des concentrations.

Parmi les *Campylobacter* étudiés n'ont pas été révélées les souches sensibles aux produits antimicrobiens. Toutes les souches, indépendamment de la source de leur isolement (humains, oiseaux) et appartenance à une espèce donnée (*C. jejuni*, *C. coli*), ont fait preuve de leur résistance à la ciprofloxacine. La résistance à la tétracycline est remarquée chez 66,2% de souches étant la plus exprimée chez *C. jejuni* (83,7%) contre *C. coli* (27,3%). Au total le taux des souches *Campylobacter* résistantes à l'érythromycine n'excédait jamais 7,0%. Un tel phénotype de résistance a été plus typique pour les souches *C. coli* (18,2%) que pour *C. jejuni* (2,0%). Plus de 70,0% de souches *Campylobacter* se sont avérées résistantes à plusieurs produits antimicrobiens en même temps. La plus fréquente a été la résistance combinée à la ciprofloxacine et à la tétracycline (62,0%). La résistance multiple à la ciprofloxacine, la tétracycline et l'érythromycine a été révélée pour trois souches (4,2%) ne dépendant de la source de leur isolement ni de l'appartenance à une espèce concrète.

Chez les souches *Campylobacter* de deux espèces ont été remarquées les différences dans les principaux phénotypes de résistance: pour *C. jejuni* la plus caractéristique a été la résistance combinée à la ciprofloxacine et la tétracycline (64,7% des souches isolées à partir des humains, 90,6% — des poulets); pour *C. coli* la résistance n'a été remarquée qu'à la ciprofloxacine (63,6%).

Tableau 4. Antibiorésistance des souches *Campylobacter* spp., isolées à partir des humains et de la volaille (nombre et taux de souches résistantes)

Produit antimicrobien	Total						Humains						Poulets						
	Total (n = 71)		<i>C. jejuni</i> (n = 49)		<i>C. coli</i> (n = 22)		Total (n = 19)		<i>C. jejuni</i> (n = 17)		<i>C. coli</i> (n = 2)		Total (n = 52)		<i>C. jejuni</i> (n = 32)		<i>C. coli</i> (n = 20)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Sensibles	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Résistantes	71	100	49	100	22	100	19	100	17	100	2	100	52	100	32	100	20	100	
ciprofloxacine	71	100	49	100	22	100	19	100	17	100	2	100	52	100	32	100	20	100	
tétracycline	47	66,2	41	83,7	6	27,3	13	68,4	11	64,7	2	100	34	65,4	30	93,8	4	20,0	
érythromycine	5	7,0	1	2,0	4	18,2	1	5,3	0	0	1	50,0	4	7,7	1	3,1	3	15,0	
Phénotypes de résistance																			
ciprofloxacine	22	31,0	8	16,3	14	63,6	6	31,6	6	35,3	0	0	16	30,8	2	6,3	14	70,0	
ciprofloxacine + tétracycline	44	62,0	40	81,6	4	18,2	12	63,2	11	64,7	1	50,0	32	61,6	29	90,6	3	15,0	
ciprofloxacine + érythromycine	2	2,8	0	0	2	9,1	0	0	0	0	0	0	2	3,8	0	0	2	10,0	
ciprofloxacine + tétracycline + érythromycine	3	4,2	1	2,1	2	9,1	1	5,2	0	0	1	50,0	2	3,8	1	3,1	1	5,0	

Clones internationaux à haut risque

L'évaluation de la sensibilité aux produits antimicrobiens et la détection des mécanismes moléculaires de résistance des souches *Salmonella* et *E. coli*, isolées à partir des malades atteints des infections intestinales aiguës a permis de révéler à Saint-Petersbourg les souches des clones internationaux polyrésistants de haut risque globalement propagées et ayant provoqué les flambées des infections intestinales dans les pays d'Europe et aux Etats-Unis.

Ont été identifiées deux souches *S. Kentucky* ayant la résistance multiple aux produits antimicrobiens (ampicilline, streptomycine, gentamicine, chloramphénicol, sulfanilamides, fluorquinolones). La résistance aux fluorquinolones atteignait un haut niveau (CMI de la ciprofloxacine excédant 32,0 mg/l) étant conditionnée par des multiples mutations dans les gènes chromosomiques *gyrA* (Ser83Phe et Asp87Asn) et *parC* (Ser80Ile). Selon les informations du pôle de référence russe de contrôle des salmonelloses chaque année en Fédération de Russie on isole les souches unitaires *S. Kentucky* (de 2 à 8 souches par an au cours des dernières années), mais les données sur l'isolement des souches du clone ST198 en Fédération de Russie sont absentes. Selon leur phénotype de résistance multiple et leur mécanisme moléculaire de résistance aux quinolones (profil des mutations chromosomiques multiples), les souches que nous avons isolées à Saint-Petersbourg étaient identiques au clone international polyrésistant à haut risque *Kentucky* ST198. Une des souches russes *S. Kentucky* ST198 a été déposée à la «Collection d'Etat des microorganismes et des cultures cellulaires pathogènes (CEMP) — Obolensk» sous le numéro B-9045.

A Saint-Petersbourg a été isolée la souche *S. Newport* à la résistance multiple aux produits antimicrobiens (aminopénicillines, céphalosporines à spectre élargi (CSE), chloramphénicol, tétracycline, streptomycine et sulfanilamides). Sa résistance aux CSE était conditionnée par la production de l'AmpC-céphalosporinase de la famille moléculaire CMY-2. Le gène *bla_{CMY-2}* se trouvait sur le plasmide de dimension de près de 150 kb qui avait le profil de restriction Pst 1, le plus courant chez les souches du clone international polyrésistant à haut risque *S. Newport* MDR-AmpC/CMY-2. Selon les données du pôle de référence russe de contrôle des salmonelloses au cours des 10 dernières années le sérovar *S. Newport* a occupé le 5-ème rang au «classement» des sérovares *Salmonella* (0,5–0,9%). Chaque année on isole à partir des humains de 100 à 200 souches de ce sérovar, les données sur l'isolement des souches du clone international étant absentes dans notre pays. Selon le phénotype de sa résistance multiple, le mécanisme moléculaire de la résistance aux CSE (AmpC-céphalosporinase CMY-2) et le profil de restriction du plasmide de résistance, la souche *S. Newport*, isolée au cours de notre recherche, correspond au clone international polyrésistant à haut risque *S. Newport* MDR-AmpC/CMY-2. La souche a été déposée à la «Collection d'Etat des microorganismes et cultures cellulaires pathogènes (CEMP) — Obolensk» sous le numéro B-9044.

En Fédération de Russie *E. coli* O26 fait partie des agents des affections diarrhéiques enregistrées dans la pratique routinière des laboratoires cliniques de diagnostic comme ECEP (*Escherichia coli* entéropathogène) sans définition de H-antigène et des produits de la similité shiga-toxine (STX). Ont été étudiées 24 souches *E. coli* du sérovar O26:H11, classées comme STEC (shiga-toxine produisant

E. coli), isolées à partir des patients atteints du syndrome diarrhéique (hémocolite) en 2014–2019 à Saint-Petersbourg. Toutes les souches étaient identiques: elles faisaient partie d'un seul biovar enzymatique 1, se caractérisaient par la production d'entéroémolizine et de la similité-shiga-toxine STX1. L'analyse des génomes a révélé la présence des déterminants codant les principaux facteurs de virulence STEC: la similité-shiga-toxine STX1 (gène *stx1a*) et les gènes complémentaires codés par le plasmide pVF — *ehxA* (entéroémolizine), *katP* (catalase-peroxidase), *espP* (protéase sérique), mais aussi *cba* (colicine B), *gad* (glutamate décarboxylase), *cif* (effecteur de sécrétion du III-ème type), *iss* (résistance à l'action bactéricide du sérum sanguin). Les souches appartenaient au groupe phylogénétique B1 et à la séquence type 21 (ST21). 13 souches (54,2%) étaient sensibles aux produits antimicrobiens, les 11 autres se caractérisaient par la résistance à l'ampicilline combinée avec trois et plus classes de ces produits. Six souches avaient le phénotype MDR et produisaient la β -lactamase du spectre élargi appartenant à la famille moléculaire CTX-M. Toutes les souches conservaient leur sensibilité aux carbapénèmes (méro-pénem).

Ainsi les méthodes moléculaires ont permis de révéler entre les isolats russes cliniques *Salmonella enterica* et *Escherichia coli* les souches appartenant aux clones internationaux à haut risque *Salmonella Kentucky* ST198, *Salmonella Newport* AmpC-MDR/CMY-2, *Salmonella Typhi* sous-clade 4.3.1 (haplotype H58) et *E. coli* O26:H11 ST21.

Conclusion

1. Plus de 60,0% de souches *Salmonella*, isolées à Saint-Petersbourg et dans l'oblast de Leningrad à partir des humains, animaux d'élevage et denrées alimentaires d'origine animale, sont résistantes aux antibiotiques. Le taux des souches résistantes aux produits utilisés pour le traitement des salmonelloses a fait: aux quinolones — de 26,2% (isolées à partir des animaux) à 60,9% (isolées à partir des humains), aux céphalosporines à spectre élargi — 1,6–2,4%. Les souches du sérovar *S. Infantis* se distinguaient par le degré très élevé de résistance aux produits antimicrobiens (89,3–97,8%), dont 67,9–89,0% se caractérisaient par une résistance multiple aux quinolones, le triméthoprime/sulfaméthoxazole et la tétracycline.
2. Les souches *Campylobacter*, isolées à partir des humains et de la volaille, sont résistantes aux produits antimicrobiens utilisés dans la thérapie des campylobactérioses. La résistance aux fluorquinolones a été remarquée pour toutes les souches étudiées, aux tétracyclines — jusqu'à 70%, aux macrolides pour les souches *C. coli* — 18,2%, *C. jejuni* — 2,0%. Plus de 60,0% de souches *Campylobacter* ont fait preuve de leur résistance en même temps aux fluorquinolones et à la tétracycline. La résistance multiple aux fluorquinolones, à la tétracycline et aux macrolides a été révélée pour 4,2% de souches.
3. La résistance des souches *Salmonella* aux β -lactames est conditionnée par le mécanisme de résistance qui caractérise les bactéries de la famille Enterobacteriaceae: production des β -lactamases du spectre élargi TEM-1 (90,5% de souches résistantes aux aminopénicillines), mais aussi des céphalosporinases CTX-M (-1,-9,-2) (88,9%) et CMY (11,1%). La production CTX-M et CMY-2 a été révélée pour les souches des sérovares *S. Enteritidis*,

- S. Typhimurium, S. Virchow, S. Abony, S. Coeln, S. Newport, S. Haifa, S. Derby, S. Kentucky, S. Dublin.
- La résistance des souches *Salmonella* aux quinolones s'explique principalement par les mécanismes chromosomiques. Il a été révélé cinq variantes de substitution à nucléotide unique dans le gène *gyrA*, conditionnant le bas niveau de résistance aux fluorquinolones: Asp87Asn (S. Typhi — 71,4% de souches résistantes; autres sérovars — 23,1%); Ser83Tyr (6,7% et 10,3%); Ser83Phe (0,9% et 20,5%); Asp87Tyr (33,3% — uniquement pour les souches S. Infantis); Asp87Gly (7,7% — uniquement pour les souches S. Enteritidis). Le haut niveau de résistance aux quinolones pour pratiquement toutes les souches s'explique par le profil identique des substitutions à nucléotide unique: *gyrA* (Ser83Phe + Asp87Asn) et *parC* Ser80Ile. Le mécanisme de résistance plasmidique (gène *qnrS*) a été révélé pour trois souches (0,3% S. Typhi, S. Corvallis, S. Typhimurium).
 - En Fédération de Russie parmi les isolats cliniques *Salmonella enterica* et *Escherichia coli* sont détectées les souches appartenant aux clones internationaux à haut risque de propagation pandémique ayant une prévalence globale dans le monde: *Salmonella* Kentucky ST198, *Salmonella* Newport AmpC-MDR/CMY-2, *Salmonella* Typhi sous-clade 4.3.1 (haplotype H58), *Escherichia coli* O26:H11 ST21 et *Escherichia coli* O25:H4-B2-ST131. Le séquençage génomique complet des souches, l'utilisation des méthodes d'analyse standardisées et des bases de données internationales, contenant une information détaillée sur les caractéristiques génétiques des agents pathogènes, permettent de détecter les clones internationaux à haut risque et d'évaluer leur évolution et extension géographique, provoquée par le tourisme transfrontalier et le commerce des denrées alimentaires, animaux d'élevage et aliments pour animaux, et révéler les facteurs concrets de leur transmission.

Publications

- Alieva E.V., Kaftyreva L.A., Makarova M.A., Tartakovskiy I.S. Practical recommendations for the preanalytical stage of microbiological studies. Part I. Bacteriological studies // *Laboratory Service*. 2020; 9 (2): 45–66. (In Russ.)
- Bilozor A., Balode A., Chakhunashvili G., Chumachenko T., Egorova S., Ivanova M., Kaftyreva L., Köljalg S., Köressaar T., Lysenko O., Miciuleviciene J., Mändar R., Lis D.O., Wesolowska M.P., Ratnik K., Remm M., Rudzko J., Rööp T., Saule M., Sepp E., Shyshporonok J., Titov L., Tsereteli D., Naaber P. Application of molecular methods for carbapenemase detection // *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1755. doi: 10.3389/fmicb.2019.01755 **WoS**
- Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Kazanovskaya N.S. Phenotypic and molecular characteristics of *Salmonella* strains resistant to extended-spectrum cephalosporins // *Problems of Medical Mycology*. 2020; 22 (4): 54–59. (In Russ.)
- Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Pomazanov V.V. Modern trends in the development of resistance of *Salmonella* bacteria to clinically significant antimicrobial drugs (literature review) // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (5): 308–315. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-308-315 **Scopus**
- Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Suzhaeva L.V., Zabrovskaya A.V., Voitenkova E.V., Matveeva Z.N., Ostankova Yu.V., Likhachev I.V., Sotsova N.V., Kitsbabashvili R.V., Smirnova E.V., Semchenkova L.I., Bystraya T.E., Sokolnik S.E., Utkina N.P., Sikhando L.Yu. Antimicrobial resistance and clinically significant mechanisms of resistance of *Salmonella* strains isolated in 2014–2018 in St. Petersburg, Russia // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (10): 620–626. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-620-626 **Scopus**
- Egorova S.A., Kaftyreva L.A. Methodological approaches to determining the sensitivity of *Salmonella* strains to fluoroquinolones // *CMAC*. 2020; 22 (4): 314–320. (In Russ.)
- Egorova S.A., Kaftyreva L.A. Methodological specifics of determining the sensitivity of *Salmonella* strains to antimicrobial drugs // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (6): 368–375. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-6-368-375 **Scopus**
- Egorova S.A., Kuleshov K.V., Kaftyreva L.A., Matveeva Z.N. The antimicrobial susceptibility, resistance mechanisms and phylogenetic structure of *S. Typhi* isolated in 2005–2018 in the Russian Federation // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (1): 99–110. doi: 10.15789/2220-7619-ASM-1171 **WoS**
- Egorova S.A., Kuleshov K.V., Kaftyreva L.A. Modern methods of *Salmonella* subtyping in the investigation of *Salmonella* outbreaks // *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019; 3: 36–42. (In Russ.) doi: 10.14427/jipai.2019.3.33 **RSCI**
- Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Makarova M.A. Detection of international high-risk clones of *Salmonella* and *Escherichia coli*, pathogens of food-borne diseases, in the Russian Federation // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (3): 565–569. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-DOI-1506 **WoS**
- Kaftyreva L.A., Porin A.A., Ryzhman N.N., Kolosovskaya E.N. Screening studies in the diagnosis of chronic carriage of typhoid fever pathogen among residents of various countries // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 1 (69): 91–94. (In Russ.)
- Likhachev I.V., Kraeva L.A., Samoylova A.A., Rogacheva E.V., Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Mikhailov N.V. Practical evaluation of domestically produced test strips for determining the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs by gradient diffusion method // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (9): 557–561. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-557-561 **Scopus**
- Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Genetic diversity of enteroaggregative *Escherichia coli* strains // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (11): 699–703. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-703 **Scopus**
- Makarova M.A., Kruglov E.E., Matveeva Z.N., Zveryakina N.N., Kaftyreva L.A. The characteristics of *Escherichia coli* strains isolated in acute appendicitis and chronic ulcerative colitis // *Problems of Medical Mycology*. 2020; 22 (4): 66–71. (In Russ.)
- Makarova M.A., Matveeva Z.N., Kaftyreva L.A., Mikhailova E.A., Kuzakova M.A., Laushkina O.I., Kuzmina T.M., Samsonova O.E., Alekseenko L.I., Postnova I.A., Fedorova L.M. Characteristics of antibiotic sensitivity of *Shigella sonnei* strains isolated from patients from foci of shigellosis that occurred in the North-Western Federal District in 2018 // *Bacteriology*. 2020; 5 (2): 18–23. (In Russ.) doi: 10.20953/2500-1027-2020-2-18-23 **RSCI**
- Makarova M.A., Matveeva Z.N., Smirnova E.V., Semchenkova L.I., Derevyanchenko I.A., Sokolnik S.E., Zhirnova L.Yu., Kotova N.K., Pelenko T.F., Dudnikov D.S., Vasilyeva N.V., Kaftyreva L.A. Laboratory errors in the identification of *Escherichia coli* strains of serological groups O6 and O25 as causative agents of acute enteric infections // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (6): 368–374. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-368-374 **Scopus**
- Sepp E., Andreson R., Balode A., Bilozor A., Brauer A., Egorova S., Huik K., Ivanova M., Kaftyreva L., Köljalg S., Köressaar T., Makarova M., Miciuleviciene J., Pai K., Remm M., Rööp T., Naaber P. Phenotypic and molecular epidemiology of ESBL-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe // *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2465. doi: 10.3389/fmicb.2019.02465 **WoS**

18. Suzhaeva L.V., Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Phylogenetic groups and virulence genes of *Escherichia coli* strains isolated from the intestinal microbiota of children // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (4): 251–257. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-4-251-257 **Scopus**
19. Suzhaeva L.V., Yegorova S.A. Resistance to antimicrobial drugs of *Escherichia coli* strains isolated from the intestinal microbiota of children // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (10): 638–644. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644 **Scopus**

Brevets

1. Patent RU2707548: Egorova S.A., Kaftyreva L.A. The bacterial strain *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi B-8453 with low-level resistance to fluoroquinolones, used as a control strain for phenotypic and molecular studies for typhoid fever diagnostics. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
2. Patent RU2707640 C1: Makarova M.A., Kaftyreva L.A. An *Escherichia coli* strain as a control test strain for phenotypic and molecular studies of *Escherichia* of serological group O144. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
3. Patent RU2707925: Egorova S.A., Kaftyreva L.A. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi bacterial strain as a control strain for phenotypic and molecular studies in the diagnostics of typhoid fever. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
4. Patent RU2744203: Egorova S.A., Kaftyreva L.A. The bacterial strain *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Kentucky B-9045 of the international polyresistant *Salmonella* clone Kentucky ST 198, used as a control strain for phenotypic and molecular studies in salmonellosis diagnostics. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
5. Patent RU2744205: Egorova S.A., Kaftyreva L.A. The bacterial strain *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Newport B-9044 of the international polyresistant *Salmonella* clone Newport MDR-AmpC/CMY-2, used as a control strain for phenotypic and molecular studies in salmonellosis diagnostics. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute..

Attestations d'enregistrement des bases de données

1. Certificate of registration for database RUS 2019621507: Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Porin A.A. S.Typhi-Museum: biological properties of the causative agent of typhoid fever. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
2. Certificate of registration for database RUS 2019622278: Egorova S.A., Kaftyreva L.A. *Salmonella*-Museum: antibiotic sensitivity and mechanisms of resistance. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
3. Certificate of registration for database RUS 2019621937: Makarova M.A. Molecular and genetic characteristics of *Escherichia coli* strains isolated in cases of extraenteric diseases. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
4. Certificate of registration for database RUS 2020620406: Egorova S.A., Kaftyreva L.A. S. Typhi-Museum: molecular determinants of resistance. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
5. Certificate of registration for database RUS 2020620407: Suzhaeva L.V., Kaftyreva L.A. *Escherichia coli* in the intestinal microbiota of children: antibiotic sensitivity and resistance mechanisms. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
6. Certificate of registration for database RUS 2020620513: Suzhaeva L.V., Makarova M.A., Kaftyreva L.A. *Escherichia coli* in the intestinal microbiota of children: phenotypic characteristics, virulence genes, phylogenetic groups. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
7. Certificate of registration for database RUS 2020621588: Zabrovskaya A.V., Kaftyreva L.A., Makarova M.A., Egorova S.A. Opportunistic pathogens isolated from animals and from animal products, their resistance to antimicrobial drugs and virulence factors. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
8. Certificate of registration for database RUS 2020620404: Zabrovskaya A.V., Kaftyreva L.A., Kuzmin V.A., Khakhaev I.A., Chudin S.A., Antipova N.A., Redina V.E. *Salmonella* isolated from animals, animal products and feeds. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
9. Certificate of registration for database RUS 2020620646: Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Molecular and genetic characteristics of commensal *Escherichia coli* strains isolated from healthy (without signs of acute intestinal infection) adult residents of St. Petersburg. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
10. Certificate of registration for database RUS 2020621032: Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Biological properties of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) strains isolated from stool samples of patients with diarrheal syndrome. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
11. Certificate of registration for database RUS 2020621033: Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Biological properties of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) strains isolated from stool samples of patients with diarrheal syndrome. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.
12. Certificate of registration for database RUS 2020621031: Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Biological properties of shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains isolated from stool samples of patients with diarrheal syndrome. Applicant and copyright holder: St. Petersburg Pasteur Institute.

LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE MEDICALE

Chef du laboratoire: Lyudmila Kraeva

Chercheurs: E. Voskresenskaya, N. Kurova, G. Kokorina, E. Bogumilchik, G. Khamdulaeva, E. Kunilova, E. Rogacheva, T. Saines

Nouvelles orientations dans le diagnostic de laboratoire des infections des voies respiratoires contrôlées par le vaccin

Actualité de l'étude. La coqueluche reste un problème d'actualité pour la santé publique de plusieurs pays dans les différentes régions du monde, y compris en Fédération de Russie. Ni la vaccination, ni la maladie subie ne procurent pas l'immunité à vie. La coqueluche est surtout dangereuse pour les enfants de la première année de vie. Ce sont les frères et soeurs aînés de même que les membres de famille plus âgés qui, dans la plupart des cas, deviennent source d'infection pour les nourissons. La protection à part entière contre la coqueluche nécessitant la réalisation du cycle complet de vaccination primaire, qui, selon le calendrier national de vaccination, s'achève pour les enfants en Fédération de Russie à l'âge de 6 mois, les enfants de cette catégorie d'âge ne peuvent être protégés que par les mesures antiépidémiques adoptées dans leur entourage. Dans les calendriers nationaux de vaccination de plusieurs pays est inscrite la revaccination des enfants de 5–7 ans. Dans certains pays on effectue la revaccination des adolescents de 14–16 ans, on préconise celle du personnel médical contactant les enfants de la première année de vie et la revaccination des adultes tous les dix ans ensemble avec la revaccination contre la diphtérie et le tétanos. A été également prouvée l'efficacité de la vaccination des femmes enceintes. En Fédération de Russie sont réalisés les programmes régionaux de revaccination des enfants de l'âge préscolaire (6–7 ans) mais actuellement aucune variante de revaccination complémentaire n'a été mise en oeuvre, y compris à cause de l'absence des clauses additives correspondantes au calendrier national de vaccination. Pour cette raison l'argumentation scientifique d'introduction d'une revaccination complémentaire contre la coqueluche reste d'actualité pour déterminer la stratégie de vaccinoprophylaxie de cette infection en Fédération de Russie.

Pour comprendre la situation épidémiologique relative à la diphtérie et la coqueluche il convient d'effectuer le suivi systématique des souches circulantes — agents d'infection. Grâce à la vaccination l'incidence de la diphtérie a décliné considérablement au cours des dernières années. Ainsi en 2017 aucun cas de la diphtérie n'a été enregistré en Fédération de Russie et seuls deux cas de portage de bactéries ont été détectés. En 2018 ont été enregistrés 4 cas de la diphtérie et 3 cas de portage de bactéries. Les formes légères, facilement localisables, de l'infection dominent. Pourtant la pertinence du problème de l'infection diphtérique demeure, les cas d'affection, surtout parmi les personnes non vaccinées, étant possibles dans les conditions de baisse de vigilance et de possibilité d'importation de l'infection d'autres régions. En dehors de cela, au cours des dernières années on enregistre les cas des formes atypiques de l'infection provoqués par les souches non toxigènes de *C. diphtheriae*. Il est surtout important d'étudier l'évolution de la diffusion des différents clones des bactéries tenant compte des facteurs de leur pathogénicité et résistance aux antibiotiques administrés comme thérapie au cas de la diphtérie et de la coqueluche.

Objectif de l'étude. Etude de la séroprévalence à l'égard de l'agent de la coqueluche dans la population de Saint-Petersbourg; étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches circulantes de *Bordetella*; étude des marqueurs génétiques et phénotypiques de la virulence et de l'antibiorésistance des souches de *C. diphtheriae* isolées dans le District fédéral Nord-Ouest au cours des 25 dernières années.

Matériels et méthodes de l'étude. Pour évaluer la séroprévalence à l'égard de l'agent de la coqueluche ont été utilisés les kits IFA de détection des anticorps à la toxine coquelucheuse (IgG, IgA). Les valeurs IgG ≥ 40 ME/ml, IgA ≥ 12 ME/ml ont été adoptées en tant que niveau positif des anticorps. La détection du niveau positif des IgG a été interprétée comme marqueur de contact avec l'agent (suite à la maladie ou à «l'immunisation latente») au cours de 1–2 dernières années. Dans ces conditions le niveau élevé des IgG (≥ 100 UI/ml) ou la combinaison des niveaux positifs des IgG et IgA ont été interprétés comme indice de la coqueluche subie dans les 6–12 mois avant l'examen. Pour le screening des souches de *Bordetella*, résistantes aux macrolides, a été employée la méthode de diffusion sur disque et la définition de la CMI (concentration minimale inhibitrice) au moyen des E-tests en utilisant la gélose à base de charbon et caséine.

Dans l'étude des propriétés toxigènes des souches de *C. diphtheriae* ont été utilisées les méthodes génétiques et phénotypiques. Pour détecter le gène de toxigénicité a été testé un nouveau kit élaboré pour Lamp-PCR (fabricant «Innova-plus», Saint-Petersbourg) sous contrôle du kit certifié de détection du gène de toxigénicité en temps réel. Les toxines produits ont été révélées par Elek-test phénotypique. La capacité de filmogénicité a été étudiée avec utilisation du microscope fluorescent. La sensibilité aux antibiotiques a été définie par la méthode de diffusion sur disque conformément aux indications méthodologiques (MYK) 4.12.1890-04 (Moscou, 2004) et indications méthodologiques «Définition de la sensibilité des microorganismes aux produits antimicrobiens» (EUCAST, 2018).

Principaux résultats. Pour évaluer la séroprévalence à l'égard de l'agent de la coqueluche en 2019 on a examiné 200 personnes adultes. Les IgG à la toxine coquelucheuse ont été révélés chez 32 personnes (16%). Chez 10 personnes (5%) parmi ces 32 ont été révélés les marqueurs sérologiques de la coqueluche récemment subie. A été examiné le personnel de la maternité (78 personnes): les anticorps détectés chez 15,4% de médecins, y compris chez 5,1% — les marqueurs sérologiques de la coqueluche récemment subie. L'examen du personnel médical du réseau ambulatoire (51 personne) a révélé 27,5% de personnes séropositives, y compris 5,9% portant les indices de la coqueluche récemment subie. Par la méthode de diffusion sur disque ont été étudiées 100 souches de *Bordetella* isolées à partir des malades et personnes de contact à Saint-Petersbourg en 2000–2010. Toutes les souches ont manifesté leur sensibilité à l'érythromycine, l'amoxicilline et la céfotaxime. Pour 20 souches on a déterminé la CMI de l'érythromycine dont la moyenne était de 0,06 μ g/ml.

Il est établi que les souches de *C. diphtheriae*, isolées dans le District fédéral Nord-Ouest dans les 5 dernières années, ne révélaient pas leurs propriétés toxigènes dans les tests phénotypiques. Pourtant 40% de souches indiquées sont porteuses du gène de toxigénicité révélé par Lamp-PCR et confirmé par la méthode PCR classique. Ainsi, contrairement aux souches, isolées pendant l'épidémie de la diphtérie en 1993–1995, celles de *C. diphtheriae*, circulant actuellement, sont beaucoup plus souvent porteuses du gène «muet» de toxigénicité (13% et 40% respectivement). La capacité à la production des biofilms a été notée chez 30% de souches de *C. diphtheriae* isolées au cours des 5 dernières années. A été notée, en outre, une résistance croissante chaque année des souches *C. diphtheriae* aux antibiotiques choisis pour le traitement de la diphtérie. Ainsi, si la résistance des souches *C. diphtheriae*, isolées en 1993–1995, s'est révélée dans 0,12% de cas, celle des souches isolées en 2015–2019 l'était dans 59% de cas. La même situation s'observe aussi à l'égard de la tétracycline (0,06% de souches résistantes en 1993–1995 et 83% — en 2015–2019).

Portée pratique. A la suite de l'étude effectuée a été révélée une vaste implication du personnel médical, y compris celui procurant les soins aux enfants de la première année de vie, au processus épidémique de l'infection coquelucheuse, ce qui témoigne de la nécessité de revaccination de cette catégorie professionnelle. A été révélée la tendance inquiétante à l'augmentation du taux des souches *C. diphtheriae* porteuses du gène «muet» de la toxigénicité et résistantes à l'égard des produits antibactériens administrés au cas de l'infection diphtérique. A été testée une nouvelle Lamp-PCR permettant d'effectuer le screening des souches et du matériel biologique obtenu des patients pour détecter la présence des souches toxigènes de *C. diphtheriae* même dans les conditions d'un faible équipement du laboratoire bactériologique.

Prospects for further research into the topic. On poursuivra le séromonitorage de l'infection coquelucheuse chez les enfants, adolescents et adultes pour argumenter les recommandations à la revaccination contre la coqueluche dans les groupes de risque. On poursuivra également l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de *Bordetella* circulant à Saint-Petersbourg.

Il est nécessaire de continuer l'étude des divers facteurs de pathogénicité des souches de *C. diphtheriae* qui circulaient sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest pendant les 25 dernières années. On poursuivra également l'épreuve de plusieurs méthodes du diagnostic accéléré de la pathogénicité des souches — agents de la diphtérie.

Perfectionnement du suivi microbiologique de *Yersinia pseudotuberculosis* basé sur l'utilisation des nouvelles méthodes de génotypage

Actualité de l'étude. La pseudotuberculose est enregistrée sur la majeure partie du territoire de la Fédération de Russie. Par ailleurs, la nosogéographie de cette maladie est caractérisée par l'existence des aréales en Extrême Orient, en Sibérie, en Oural et au Nord-Ouest du pays ayant d'une manière durable un niveau élevé d'incidence excédant de 2 à 5 fois et plus la moyenne fédérale. Actuellement l'incidence de la pseudotuberculose en Russie se manifeste essentiellement sous forme des cas sporadiques les flambées épidémiques étant rares.

Aux fins du suivi microbiologique des souches circulantes de *Y. pseudotuberculosis* il est prometteur d'utiliser les systèmes CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated proteins) à titre de marqueur moléculaire informatif. La haute résolution de génotypage sur la base des séquences espacées des locus CRISPR est un avantage précieux dans l'étude des souches de *Y. pestis*.

L'objectif de l'étude est la caractérisation génotypique des souches de *Y. pseudotuberculosis* des différentes origines géographiques fondée sur la révélation des facteurs de pathogénicité et l'analyse de la composition locus des systèmes CRISPR-Cas.

Matériels et méthodes de l'étude. Ont été étudiées 167 souches de *Y. pseudotuberculosis*, isolées à partir des humains et animaux (y compris les oiseaux), malades de la pseudotuberculose et des eaux de lavage des légumes sur le territoire de la Fédération de Russie (127 souches), de plusieurs pays limitrophes (Ukraine, Bélarus, Abkhazie, Turkménistan) et de certains autres pays (Grande-Bretagne, Suède, Mongolie) (40 souches) au cours de 80 dernières années (1935–2014). On a déterminé la présence des principaux facteurs de pathogénicité des souches: les gènes chromosomiques du superantigène YPM, les «îlots de pathogénicité» YAPI, HPI et les gènes plasmidiques pYV 46 MDa et pVM82. Les amorces pour l'amplification des locus CRISPR ont été élaborées précédemment avec utilisation de l'application en ligne NCBI Primer-BLAST sur le fondement de 15 séquences complètes des génomes *Y. pseudotuberculosis* déposées dans les bases de données GenBank et RefSeq NCBI. L'identification des systèmes CRISPR dans les génomes des souches de *Y. pseudotuberculosis* a été effectuée au moyen des programmes en ligne «CRISPRone» et «CRISPRfinder».

Principaux résultats. La recherche effectuée a démontré que toutes les souches étudiées possèdent le système CRISPR-Cas qui inclue de 1 à 3 locus. La taille du locus YP1 est de 400–3500 p.n. (paires de nucléotides), du locus YP2 — 250–500 p.n., du locus YP3 — 400–2000 p.n.

Conformément aux résultats de révélation des principaux facteurs de pathogénicité, les souches étudiées de *Y. pseudotuberculosis* font partie de quatre génogroupes: G1 (HPI+YPM+) — 4 souches, G2 (HPI+YPM-) — 42 souches, G3 (HPI-YPM+) — 111 souches, G6 (HPI-YPM-) — 10 souches.

La plupart (144 souches, soit 86,2%) se caractérisent par le système CRISPR-Cas composé de trois locus, alors que les souches du génogroupe G3 sont les plus homogènes: 95% de souches de ce génogroupe possèdent trois locus CRISPR. Selon leur composition de locus les souches du génogroupe G2 sont les plus variables — on leur a révélé cinq combinaisons de types de locus CRISPR.

Il a été démontré que la longueur du locus YP3 forme une corrélation statistiquement authentique avec la présence des principaux facteurs de pathogénicité des souches: gènes chromosomiques du superantigène YPM, «îlots de pathogénicité» YAPI, HPI et gènes plasmidiques pVM82 (Fig. 2).

La majeure partie des souches étudiées des différentes origines (n = 91) a été isolée sur le territoire du District fédéral de la Sibérie — une des régions de la Fédération de Russie qui se caractérise par le plus haut niveau d'incidence de la pseudotuberculose. A titre de comparaison ont été étudiées les souches obtenues du District fédéral d'Extrême-Orient (n = 17) et du District fédéral Nord-Ouest (n = 12) se caractérisant également par les taux élevés d'incidence.

Il a été démontré que sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest dominant les souches du sérotype O:1b du génogroupe G3 (88 souches, soit 97%) subdivisé en sous-groupes en fonction de la présence du plasmide pVM82, de «l'îlot adhésif de pathogénicité» YAPI (y compris le gène *tcp*).

Les souches du génogroupe G3 provoquent la pseudotuberculose ayant les symptômes de la fièvre scarlatiniforme d'Extrême-Orient: exanthème, exfoliation, «langue cramoisie», lésion des articulations. Les souches dominantes (43 souches, soit 47%) sont celles du sous-groupe génétique 3c (HPI+YPM+YAPI+pVM82+). Il a été détecté chez elles une variante du système CRISPR-Cas incluant les locus CRISPR YP1 2000 p.n./YP2 300 p.n./YP3 2000 p.n. (Fig. 3, classe I). Le District fédéral Nord-Ouest est caractérisé également par les souches du sous-groupe génétique 3a (HPI+YPM+YAPI-pVM82-) (28 souches, soit 31%), dont les tailles des locus CRISPR se situent dans les limites de YP1 1500-2000 p.n./YP2 300 p.n./YP3 800-1000 p.n. (Fig. 3, classe II).

Sur les territoires des Districts fédéraux d'Extrême-Orient et Nord-Ouest on rencontre aussi les souches *Y. pseudotuberculosis* du génogroupe G3, tandis qu'une partie d'elles sur ces territoires font partie du sous-groupe 2a du génogroupe G2 (HPI+YPM-YAPI-pVM82-), qui est typique pour les agents pathogènes rencontrés principalement en Europe. Cependant dans le District fédéral d'Extrême-Orient toutes les souches du sous-groupe 2a appartiennent au sérotype O:1a. Ces agents provoquent l'évolution de la maladie sans traits typiques pour le reste du territoire de la Russie, se caractérisant essentiellement par les symptômes gastro-intestinaux sans manifestations cliniques de la fièvre scarlatiniforme d'Extrême-Orient. Les souches du génogroupe G2, isolées sur les territoires des Districts fédéraux d'Extrême-Orient et Nord-Ouest, se distinguent par la longueur de leurs locus des systèmes CRISPR-Cas des souches du génogroupe G3 typiques pour le territoire du District fédéral de la Sibérie.

Parmi les souches russes ont été également détectées quatre souches faisant partie du génogroupe rare G1 (HPI+YPM+) et une souche du génogroupe G6 (HPI+YPM-) dont les symptômes cliniques doivent être encore précisés.

Les souches étrangères étudiées se distinguent de celles russes par l'ensemble de leurs facteurs de pathogénicité: elles font essentiellement partie du génogroupe G2, sous-groupe 2a (HPI+YPM-YAPI-pVM82-) (24 souches, soit 60%), de même que G6 (HPI+YPM+) (9 souches, soit 23%). Les souches étrangères se caractérisent par la compo-

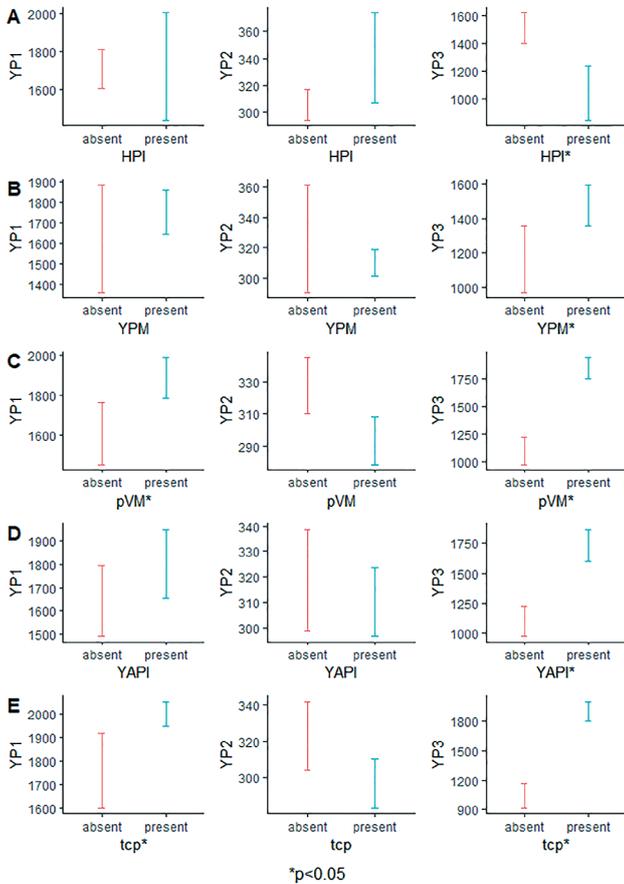


Figure 1. Longueurs moyennes des locus YP1, YP2 et YP3 en fonction de la présence des principaux facteurs de pathogénicité: A — HPI; B — YPM; C — pVM82; D — YAPI, y compris de E — gène *tcp*. absent — absence du caractère, present — présence du caractère

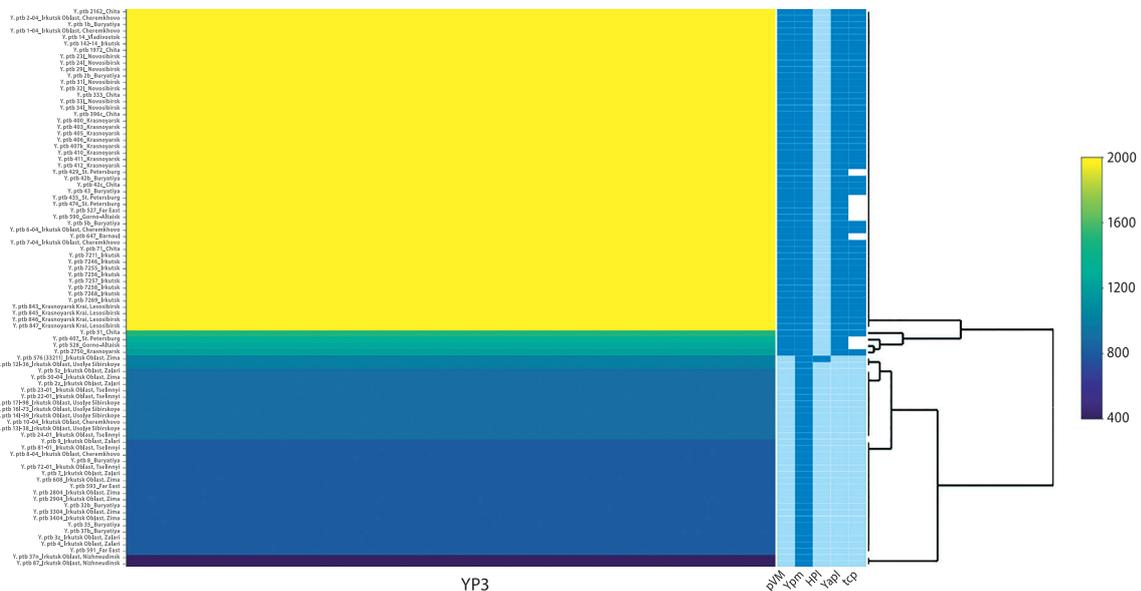


Figure 2. Répartition des longueurs du locus YP en fonction de la présence des principaux déterminants de la pathogénicité: pVM82, YPM, HPI et YAPI, y compris du gène *tcp*

tion variable de leurs locus des systèmes CRISPR-Cas et par la longueur des locus CRISPR, différente de celle des souches russes.

Il n'a pas été détecté de corrélation entre la composition des séquences espaceurs des locus et les séquences types des souches, mais une nette répartition des souches en clades «asiatique» et «européen» en fonction du type de CRISPR-cluster [T. Seecharran et al., 2017]. Suite à l'étude effectuée a été révélé le lien entre les longueurs du locus YP3 et l'existence des principaux déterminants de pathogénicité des souches: gènes chromosomiques du superantigène YPM, «îlots de pathogénicité» YAPI, HPI et gènes plasmidiques pVM82.

D'autre part, la présence des différents groupes phylogénétiques sur un territoire suppose l'existence des mécanismes dans la population visant à restreindre la transmission du matériel génétique (enzymes de restriction-modification, système CRISPR-Cas) [T. Seecharran et al., 2017]. Le système CRISPR-Cas de *Y. pseudotuberculosis*, dont la régulation est effectuée par multiples mécanismes, peut participer à la constitution d'un génotype bien concret de la souche, ce qui, à son tour, détermine les manifestations cliniques de la pseudotuberculose.

Conclusion. Ont été obtenues des nouvelles données sur la structure des systèmes CRISPR-Cas de *Y. pseudotuberculosis* isolés sur le territoire de la Fédération de Russie et de certains pays étrangers. A été effectuée l'analyse de la composition locus des systèmes CRISPR-Cas des souches de *Y. pseudotuberculosis* des diverses origines géographiques et sources d'isolement.

On a comparé les variantes des systèmes CRISPR-Cas (composition des locus, longueur des locus CRISPR) avec les données sur l'origine géographique des souches, les résultats de sérotypage et l'appartenance aux groupes (sous-groupes) génétiques selon la présence des principaux facteurs de pathogénicité. Il en résulte la révélation des variantes génétiques dominant sur les différents territoires concrets.

Il a été démontré que la longueur du locus CRISPR YP3 forme une corrélation statistiquement authentique avec la présence des principaux facteurs de pathogénicité des souches: gènes chromosomiques du superantigène YPM, «îlots de pathogénicité» YAPI, HPI et gènes plasmidiques pVM82.

Les caractéristiques génotypiques obtenues des souches de *Y. pseudotuberculosis* provenant des différentes régions de Russie et d'autres pays du monde, qui incluent les données sur l'ensemble des principaux facteurs de pathogénicité, composition de locus des systèmes CRISPR-Cas et longueur des locus CRISPR peuvent être utilisées dans les recherches phylogénétiques et le suivi des souches circulantes pour détecter les agents des variantes génétiques connues et celles neuves atypiques pour le territoire observé.

La détection sur le territoire de Russie des souches *Y. pseudotuberculosis* du sous-groupe génétique 2a, provoquant la maladie évoluant, principalement, sous forme de la gastro-entérite accompagnée de la fièvre et/ou du développement de la lymphadénite méésentérique, l'appendicite aiguë ou l'iléite terminale justifie la nécessité d'examiner au sujet de la pseudotuberculose les malades ayant les symptômes d'une infection intestinale aiguë d'étiologie inconnue.

Publications

1. Belov A.B., Panin A.L. Theory of sapronoses: History of development and ways of improvement in the system of medical and biological sciences // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97 (1): 91–101.
2. Chuprun S., Dar'in D., Rogacheva E., Kraeva L., Levin O., Manicheva O., Dogonadze M., Vinogradova T., Bakulina O., Krasavin M. Mutually isomeric 2- and 4-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl) pyrimidines inspired by an antimycobacterial screening hit: synthesis and biological activity against the ESKAPE panel of pathogens // *J. Antibiotics*. 2020; 10 (9): 666.
3. Dmitriev K.A., Kraeva L.A., Lyalina L.V. The prevalence of antibiotic-resistant gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia in St. Petersburg, Russia // *International Conference «Process Management and Scientific Developments»*. 2019: 78–84.
4. Erofeev V.T., Svetlov D.A., Smirnov V.F., Fedortsov A.P., Kaznacheev S.V., Bogatov A.D., Rodin A.I., Kraeva L.A. Production of Teflex biocidal preparations: from the synthesis of a new polymer to the product line. Part 2. Study of the effect of Teflex preparations on the properties of cement composites // *Academia: Architecture and Building*. 2020; 3: 106–115. (In Russ.)
5. Erofeev V.T., Svetlov D.A., Smirnov V.F., Kraeva L.A., Lubchenkov M.A., Svetlov D.D. Production of Teflex biocidal preparations: from the synthesis of a new polymer to the product line. Part 1. Development of manufacturing process for Teflex biocidal preparations // *Academia: Architecture and Building*. 2020; 2: 135–142. (In Russ.)
6. Gorbunov I.S., Gubal' A.R., Ganeev A.A., Rodinkov O.V., Kartsova L.A., Bessonova E.A., Arsen'ev A.I., Nefedov A.O., Kraeva L.A. Optimization of the conditions of analysis of exhaled air by gas chromatography-mass spectrometry for the noninvasive diagnostics of lung cancer // *J. Anal. Chem*. 2019; 74 (11): 1148–1158.
7. Il'in M.V., Sysoeva A.A., Bolotin D.S., Novikov A.S., Suslonov V.V., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Kukushkin V.Yu. Aminonitrones as highly reactive bifunctional synthons. An expedient one-pot route to 5-amino-1,2,4-triazoles and 5-amino-1,2,4-oxadiazoles — potential antimicrobials targeting multi-drug resistant bacteria // *New J. Chem*. 2019; 43 (44): 17358–17366.
8. Krasavin M., Lukin A., Vedekhina T., Manicheva O., Dogonadze M., Vinogradova T., Zabolotnykh N., Rogacheva E., Kraeva L., Sharoyko V., Tennikova T.B., Dar'in D., Sokolovich E. Attachment of a 5-nitrofuoyl moiety to spirocyclic piperidines produces non-toxic nitrofurans that are efficacious in vitro against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. J. Med. Chem*. 2019; 166: 125–135.
9. Kuniylova E.S., Kraeva L.A., Panin A.L. The importance of pathogenicity factors of some types of streptococci and klebsiella in determining their causative role in the development of inflammatory processes of the respiratory tract // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (1): 121–128.
10. Likhachev I.V., Kraeva L.A., Samoiloa A.A., Rogacheva E.V., Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Mikhailov N.V. Evaluation of domestic test strips designed for antimicrobial susceptibility testing by gradient diffusion (E-test) // *Klin. Lab. Diagn*. 2020; 65 (9): 557–562. (In Russ.)
11. Peretolchina N.P., Dzhioev Yu.P., Borisenko A.Yu., Stepanenko L.A., Voskresenskaya E.A., Klimov V.T., Reva O.N., Zlobin V.I. In silico comparative analysis of Crispr-Cas system structures of *Yersinia pseudotuberculosis* causing different clinical manifestations of pseudotuberculosis // *J. Infectol*. 2019; 11 (2): 80–87.
12. Peretolchina N.P., Klimov V.T., Voskresenskaya E.A., Kokorina G.I., Bogumilchik E.A., Trukhachev A.L., Igumnova S.V., Dzhioev Yu.P., Zlobin V.I. CRISPR-Cas loci of *Yersinia pseudotuberculosis* strains with different genetic determinants // *Epidemiol. Vaccinal Prevent*. 2020; 19 (2): 31–39.

13. Rostovskii N.V., Koronotov A.N., Sakharov P.A., Agafonova A.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rogacheva E.V., Kraeva L.A. Azirine-containing dipeptides and depsipeptides: synthesis, transformations and antibacterial activity // *Org. Biomol. Chem.* 2020; 18 (46): 9448–9460.
14. Sakharov P.A., Koronotov A.N., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Glukharev A.G., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Sharoyko V.V., Tennikova T.B., Rostovskii N.V. Non-natural 2 H -azirine-2-carboxylic acids: an expedient synthesis and antimicrobial activity // *RSC Advances.* 2019; 9 (65): 37901–37905.
15. Samoilova A.A., Kraeva L.A., Likhachev I.V., Rogacheva E.V., Verbov V.N., Mikhailov N.V., Zueva E.V. Validation of the MPK-MICRO domestic kit designed for the serial microdilution antibiotic susceptibility testing // *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* 2020; 22 (3): 231–236.
16. Sarycheva K.A., Kameneva S.V., Kushchenko N.V., Kraeva L.A., Usikova D.S. The relationship of the adhesion of the oral cavity microorganisms with the finishing method of dental material restoration // *Int. J. Pharm. Res.* 2020; 12 (4): 693–701.
17. Soultanov V., Kraeva L. Antibacterial activity of conifer green needle complex against *Corynebacteria* // *Nat. Prod. Comm.* 2020; 1 (15): 1934578X1990061.
18. Vedekhina T., Lukin A., Rogacheva E., Kraeva L., Krasavin M. ZN(OTF)2-catalyzed arenehydrazination of protected propargylamines leading to 3-amidoindoles // *Tetrahedron Letters.* 2020; 61 (5): 151430.
19. Zimina T., Karasev V., Luchinin V., Kolobov A., Mandrik I., Sitkov N., Kraeva L., Shevchenko N., Orekhov Y. Peptide-based biosensor for express diagnostics of coronavirus respiratory infections // *Proceedings.* 2020; 60 (1): 52. doi: 10.3390/IECB2020-07059

Déposition des bases de données

1. Bogumilchik E., Voskresenskaya E., Kokorina G., Goncharov A. *Yersinia pseudotuberculosis* 379 StPb PI, whole genome shotgun sequencing project. NCBI Reference Sequence: SDWX01000001.1.
2. Peretolchina N.P., Dzhioev Yu.P., Klimov V.T., Voskresenskaya E.A., Kokorina G.I., Stepanenko L.A., Bogumilchik E.A., Borisenko A.Yu., Zlobin V.I. Database «Spacer sequences of CRISPR-Cas systems of *Yersinia pseudotuberculosis* strains» / *State Register of databases*, 25.12.2020, No. 2020622813.

LABORATOIRE DES ZOOANTROPOSES

Chef du laboratoire: Nikolay Tokarevitch

Chercheurs: N. Stoyanova, O. Freylikhman, Yu. Panfyorova, E. Syuzumova, R. Baïmova, O. Blinova

En 2019–2020 on été poursuivis les travaux de perfectionnement des technologies de surveillance épidémiologique des infections à foyer naturel sur la base des approches moléculaires-génétiques et immunologiques. Dans le cadre de cette option le laboratoire a oeuvré à la résolution des problèmes suivants.

Optimisation des méthodes du diagnostic de laboratoire en but de perfectionner la surveillance épidémiologique des infections zooantroposes

Elaboration du test-système de détection de *Coxiella burnetii* dans les matières biologiques par la méthode PCR

L'actualité de la poursuite des travaux de modélisation des test-systèmes PCR pour détection de *C. burnetii* dans les matières biologiques, déjà commencés par le laboratoire avant, s'explique par la nécessité d'améliorer leur sensibilité et spécificité. Au cours des travaux présents a été élaboré le test-système (assemblage composé des amorces et d'une sonde fluorescente) pour détection de *C. burnetii* dans les matières biologiques utilisant l'amplification d'un fragment du gène *higA*, codant la protéine, associée à la virulence, de la bactérie *C. burnetii*, par la méthode PCR en temps réel (PCR-TR) selon la technologie TaqMan. Le gène *higA* satisfait les exigences envers les cibles génétiques pour PCR-TR selon les indices de conservatisme, variabilité, activité antigénique de la protéine codée et de son lien avec les caractéristiques de virulence de l'agent.

La PCR-TR avec le test-système élaboré a été soumise à l'optimisation des composants et conditions de détection de l'agent de la fièvre Q, d'appréciation de sa spécificité et sensibilité. Les résultats obtenus permettent de conclure que le test-système, élaboré par notre laboratoire, est plus efficace que celui commercialisé actuellement (basé sur l'amplification du fragment du gène *groEL*). Les résultats des essais cliniques et techniques effectués sur ce test-système témoignent en faveur de la possibilité de son usage étendu et enregistrement à Roszdravnadzor comme produit médical. On a obtenu les résultats positifs des essais opérés sur notre test-système dans l'Établissement fédéral de la santé relevant du budget d'Etat — Centre principal d'hygiène et d'épidémiologie de l'Agence fédérale médico-biologique de Russie (Acte des résultats des essais No. 01. A-007/03.20 du 16 mars 2020).

Perfectionnement de la PCR-TR pour la détection des leptospires dans les matières biologiques

Le principal défaut des assemblages existants pour détection des ADN des leptospires par la méthode de la PCR-TR est leur sensibilité insuffisante due à la grande variété intraspécifique et intragénétique des leptospires. La haute variabilité du génome des leptospires sert souvent de cause d'incompatibilité des séquences nucléotidiques des amorces et des sondes de la séquence nucléotidique recherchée utilisée comme cible.

La recherche effectuée vise la création de l'assemblage composé des amorces oligo-nucléotidiques et de la sonde fluorescente pour détecter par la méthode PCR en temps réel le fragment spécifique (avec le degré de similitude 100%) du génome des leptospires appartenant aux espèces génomiques *Leptospira interrogans* s.l. et *L. biflexa* s.l. du genre *Leptospira*, faisant partie du groupe des leptospires pathogènes (*L. santarosai*, *L. kirschneri*, *L. noguchii*, *L. alexandari*, *L. interrogans*, *L. alstoni*, *L. weilii*, *L. borgpetersenii*) et intermédiaires (*L. kmetyi*, *L. mayottensis*, *L. inadaï*, *L. fainei*, *L. licerasiae*, *L. wolffii*, *L. broomii*).

A titre de cible est choisi le gène 16S rRNA codant la synthèse 16S de la sous-unité de l'ARN ribosomique des leptospires.

Le choix des amorces a été accompagné d'une série d'impératifs empiriques requis dont le respect permet d'atteindre une haute spécificité et efficacité d'amplification. Pour l'évaluation de la spécificité et la sensibilité des amorces a été utilisé l'ADN de 48 souches de *Leptospira interrogans*, y compris l'espèce génomique *Leptospira interrogans* des sérogroupes *Pomona* (7 souches), *Canicola* (10 souches) et *Icterohaemorrhagiae* (21 souche), espèce génomique *Leptospira kirschneri* du séro groupe Grippytyphosa (6 souches), espèce génomique *Leptospira borgpetersenii* du séro groupe *Tarassovi* (4 souches) conservés dans la collection des souches de l'Institut Pasteur de même que les échantillons de l'ADN total provenant des matières biologiques: organes (reins, foie, rate), petits mammifères sauvages, sang des donneurs en bonne santé, sang des malades au diagnostic leptospirose confirmé par l'examen de laboratoire, sang des cobayes intacts. A été utilisé également l'ADN des microorganismes hétérologues (*Escherichia coli*, *Borrelia burgdorferi* s.l., *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia conorii*, *Bruceella abortus*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Klebsiella oxytoca*, *Coxiella burnetii*). La définition des indices d'efficacité de l'assemblage a été effectuée à l'aide des courbes d'accumulation du signal de fluorescence, obtenues par l'effet d'amplification, de même qu'à l'aide des courbes standard. L'analyse a démontré un haut degré de spécificité et de sensibilité de la PCR-TR avec utilisation de l'assemblage construit avec les amorces et la sonde, ce qui permet de détecter dans le produit concentré jusqu'à 10² gEq/ml de matières biologiques (Fig. 4). L'assemblage universel élaboré, composé des amorces et de la sonde, et les conditions de la PCR-TR adaptées à son utilisation permettent d'améliorer l'efficacité et la précision d'identification de l'agent de leptospirose par la visualisation du matériel génétique *L. interrogans* dans les échantillons d'origine biologique avec la méthode PCR-TR.

Le 03 mars 2021 au Registre national des brevets a été enregistré le Brevet d'invention No. 2744186 de l'assemblage construit des réactants pour détection de l'agent de la leptospirose dans les matières biologiques par la méthode de la PCR-TR.

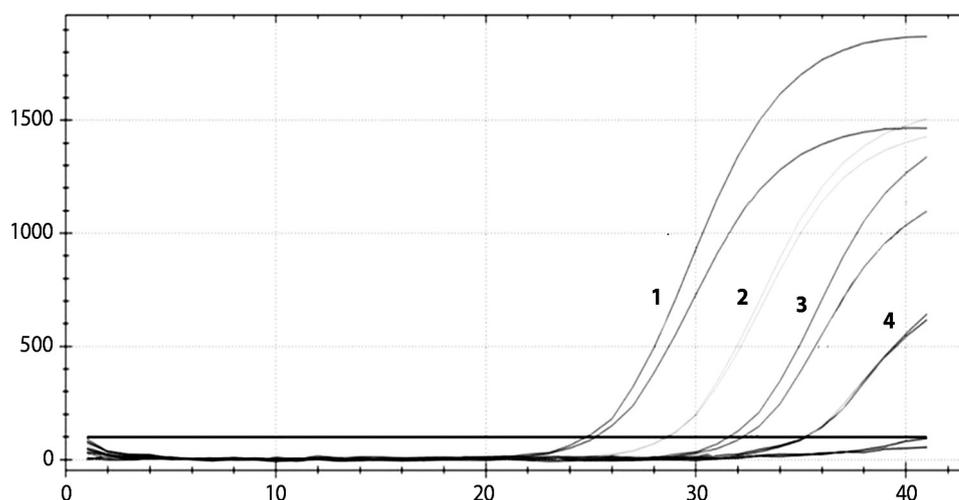


Figure 4. Courbes de fluorescence des dilutions décuplées de l'ADN *Leptospira interrogans* strain Hond Utrecht IV

1 — 10^5 des équivalents génomiques, 2 — 10^4 des équivalents génomiques, 3 — 10^3 des équivalents génomiques, 4 — 10^2 des équivalents génomiques. L'image est présentée par V.G. Dedkov

Construction du test-système immuno-enzymatique pour détection des IgG-anticorps à *C. burnetii* dans les sérums sanguins humains

Pour l'élaboration de ce système de diagnostic a été obtenu l'antigène inactivé *C. burnetii*, dépuré des ingrédients tissulaires, a été définie la concentration optimum de cet antigène pour l'adsorption des plaques et les dilutions optimum des molécules conjuguées des différents fabricants et choisi l'aspect optimum des plaques pour effectuer la recherche. Comparée à la réaction de fixation du complément et à la réaction d'immunofluorescence indirecte, a été établie une plus haute sensibilité du test-système immuno-enzymatique élaboré. L'étude des sérums sanguins des donneurs apparemment bien portants a démontré la spécificité satisfaisante du test-système immuno-enzymatique. A été réunie la documentation normative pour la fabrication et l'utilisation du test-système immuno-enzymatique pour détection des IgG-anticorps à *C. burnetii*. A été obtenu le certificat d'enregistrement (No. P3H 2019/8718 du 06.08.2019) du test-système de détection des anticorps à *C. burnetii* dans le sérum sanguin humain pour la première fois élaboré en Russie.

Suivi sérologique des infections transmises par les tiques et les moustiques dans le District fédéral Nord-Ouest de la Russie

Il est établi la contamination des habitants du District fédéral Nord-Ouest par les pathogènes transmissibles, y compris par ceux qui provoquent les maladies pratiquement non diagnostiquées sur les territoires étudiés. En font partie l'érlichiose monocytaire humaine (dans les oblasts d'Arkhangelsk et de Pskov), l'anaplasmose granulocytaire humaine (dans l'oblast de Léningrad), la fièvre Q (dans les oblasts d'Arkhangelsk et de Léningrad, à Saint-Petersbourg et en République Carélie) et les fièvres provoquées par les arbovirus du séro-groupe Californie (en Républiques Komi et Carélie).

Nouvelles données sur l'écologie d'*Ixodes ricinus* au Nord-Ouest de la Russie et son rôle dans l'accroissement de l'incidence de l'encéphalite à tiques et des borrélioses transmissibles par les tiques ixodes

Pendant plusieurs années on a cru que les sommets du nombre de tiques adultes au printemps et en automne sur le territoire européen de la Russie sont séparés par la période de leur quasi totale absence en mi-été. Nos études prouvent que dans les conditions du District fédéral Nord-Ouest de la Russie la période active des tiques adultes s'étend d'avril à octobre. Leur nombre maximum est enregistré en juillet-août. Pendant toute la période d'activité dominant les tiques d'une seule génération nées en août — début septembre de l'année précédente. Au commencement de la période active (avril-juin) dans leurs populations peuvent se trouver les tiques de la génération précédente (jusqu'à 17%) qui étaient actives dans l'année passée. A la fin de la période active dans les collectes peuvent se trouver de 30% à 60% de spécimens de la nouvelle génération. Chez les nymphes, tout comme chez les tiques adultes, la période active est constituée de deux générations. Les résultats d'étude des tiques par la méthode PCR-TR (sur la base d'amplification des fragments des gènes 16SrRNA et Hbb) témoignent de ce que la contamination des tiques adultes par *Borrelia burgdorferi* s.l diminue simultanément au vieillissement de la population.

Les premiers cas de morsures des tiques sont enregistrés dans les régions véritablement arctiques ayant la température moyenne de l'air dans l'année proche à zéro. La croissance exponentielle du taux d'incidence de morsures des tiques (TIMT)* est observée dans les régions à la température allant de $+0.5^{\circ}\text{C}$ à $+4^{\circ}\text{C}$. Les conditions de la «saturation», quand avec la hausse de la température de l'air cesse la croissance du TIMT, sont observées lorsque la température moyenne dans l'année est supérieure à $+4^{\circ}\text{C}$.

*Taux d'incidence de morsures des tiques (TIMT) indique le nombre de victimes des tiques par 100 000 habitants.

La valeur du TIMT proche à 1000 sur 100 000 habitants peut être considérée comme valeur de «saturation», ce qui signifie qu'au fur et à mesure de la hausse de température de l'air dans la région, causée par les changements climatiques, le TIMT atteint le niveau de 1000, le dépassant parfois mais tendant ensuite à rester à ce niveau sans croissance ultérieure. On peut en tirer la conclusion préalable que la population des tiques quantitativement reste aussi stable et n'augmente pas avec la hausse de la température.

Il est démontré qu'en République Komi (RK) de même que dans les régions voisines de la partie nord-européenne de Russie se poursuit une expansion des tiques ixodes vers les territoires nordiques. Comme nous l'avons établi avant, l'explication principale de l'élargissement de la zone d'habitation des tiques est la hausse de la température de l'air, surtout pendant la période de leur activité. La circulation des pathogènes transmis par les tiques ixodes et, par conséquent, l'incidence des infections dont elles sont porteuses, sont en grande partie tributaires des facteurs environnementaux qui agissent par l'intermédiaire de l'organisme vecteur. Il est démontré dans la recherche présente qu'à côté des changements climatiques l'altération de la couverture végétale dans certaines zones de la RK, provoquée par la coupe d'arbres dans les forêts, peut être

à l'origine d'une croissance locale du nombre d'*Ixodes persulcatus* sur certains territoires.

L'accroissement rapide de l'incidence de l'encéphalite virale et des borrélioses à tiques est provoqué par un ensemble de causes: expansion des tiques vers les «nouveaux» territoires, augmentation de leur nombre et de leur prévalence comme porteurs des infections au virus de l'encéphalite à tiques et de *Borrelia burgdorferi*, concernant aussi bien les spécimens cueillis depuis l'herbe sur la toile que ceux enlevés des humains et des animaux de même que prolongation de la période d'activité des tiques. Les facteurs sociaux comme activité professionnelle des habitants de la RK, usage actif des ressources forestières par les adolescents, coupe des arbres et autres facteurs contribuent probablement à l'accroissement de l'incidence de l'encéphalite virale à tiques.

Les nouvelles connaissances relatives à des caractéristiques écologiques et épidémiologiques de l'encéphalite virale et de la borréliose à tiques en RK justifient la nécessité d'effectuer la prévention ciblée tenant compte des particularités locales. A notre avis les territoires nordiques de la RK, où les cas de morsures des tiques ont été signalés ces dernières années, doivent être envisagés comme potentiellement endémiques.

Publications

1. Gnativ B.R., Tokarevich N.K. Results of long-term monitoring of tick-borne viral encephalitis and tick-borne borreliosis in the Komi Republic // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (4): 707–722. (In Russ.)
2. Grigoryeva L.A., Tokarevich N.K., Freilikhman O.A., Samoylova E.P., Lunina G.A. Seasonal changes in of sheep tick, *Ixodes ricinus* (L., 1758) (Acari: Ixodidae) in natural biotopes of St. Petersburg and Leningrad province, Russian Federation // *Syst. Appl. Acarol.* 2019; 24 (4): 701–710. doi: 10.11158/saa.24.4.14
3. Panferova Yu.A., Freilikhman O.A., Tokarevich N.K., Naidenova E.V., Senichkina A.M., Agafonov D.A., Konstantinov O.K. Detection of *Coxiella burnetii* in ticks collected from cattle on the territory of some provinces of the Republic of Guinea // *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2019; 4 (5–6): 234–2020. (In Russ.)
4. Samoïlov A.E., Stoyanova N.A., Tokarevich N.K., Evengard B., Zueva E.V., Panferova Y.A., Ostankova Y.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Kovaliev E.V., Litovko A.R., Goncharov A.U., Semenov A.V., Khafizov K., Dedkov V.G. Lethal outcome of Leptospirosis in Southern Russia: characterization of *Leptospira interrogans* isolated from a deceased teenager // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (12): 4238. doi: 10.3390/ijerph17124238
5. Syuzumova E.A., Telnova N.V., Shapar A.O., Stoyanova N.A., Tokarevich N.K. Ecological and epidemiological characteristics of tick-borne encephalitis in St. Petersburg // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (3): 533–542. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-EAE-924
6. Tronin A., Tokarevich N., Blinova O., Gnativ B., Buzinov R., Sokolova O., Evengard B., Pahomova T., Bubnova L., Safonova O. Study of the relationship between the average annual temperature of atmospheric air and the number of tick-bitten humans in the North of European Russia // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (21): 8006. doi: 10.3390/ijerph17218006
7. Tronin A.A., Tokarevich N.K., Gnativ B.R. Abundance of *Ixodes persulcatus* ticks in Komi Republic as a function of an air temperature // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9 (5–6): 811–816. doi: 10.15789/22207619201956-811-816

Département de virologie

LABORATOIRE D'ÉTIOLOGIE ET DE CONTRÔLE DES INFECTIONS VIRALES

Chef du laboratoire: Maina Bichurina

Chercheurs: N. Romanenkova, N. Rozaeva, N. Zheleznova, O. Kanaeva, O. Kubar

Surveillance de poliomyélite et des infections à entérovirus

Le Laboratoire Subnational du diagnostic de la poliomyélite, créée à Saint-Pétersbourg sur la base de l'Institut Pasteur, fait partie du réseau des Laboratoires poliomyélitiques de l'OMS. Dans le cadre du Programme d'éradication globale de la poliomyélite il effectue la surveillance de cette maladie et des paralysies flasques sur 14 territoires administratifs de la Fédération de Russie. Le Laboratoire reçoit les échantillons des matières biologiques des enfants jusqu'à l'âge de 15 ans ayant le syndrome de «paralysie flasque aiguë» (PFA), des personnes qui les contactaient, des malades atteints des «infections à entérovirus» et des enfants issus des groupes de risque, y compris des familles des migrants arrivées des territoires sensibles à la poliomyélite. Le Laboratoire effectue la surveillance de la circulation des poliovirus et des entérovirus non polio dans les différents groupes de la population et l'étude des échantillons prélevés dans l'environnement en but d'y détecter la présence des poliovirus et des entérovirus non polio.

Toutes les recherches, qui constituent le «standard d'or» du Programme d'éradication de la poliomyélite et les études moléculaires s'effectuent conformément aux protocoles de l'OMS avec respect des requis relatifs à l'enveloppe de protection. Chaque année le Laboratoire remplit les tests d'aptitude professionnelle, envoyés par l'OMS, et subit la procédure d'accréditation de l'OMS. Tous les ans les chercheurs du Laboratoire établissent les rapports généralisés de maintien du statut «libre de la poliomyélite» pour 14 territoires administratifs de Russie. Ces rapports sont envoyés au Service fédéral de Rospotrebnadzor pour établir le rapport national de la Fédération de Russie à l'OMS afin de certifier la Fédération de Russie comme «pays libre de la poliomyélite».

Pendant la période de 2019 à 2020 ont été étudiés 204 échantillons obtenus des malades ayant le syndrome de la «PFA». Au cours de ces études ont été isolés 3 poliovirus du type 3 (PV3), qui, selon les résultats de la différenciation intra-type, étaient vaccinaux. On a obtenu aussi des malades, atteints de la PFA, 8 entérovirus non polio, y compris Coxsackievirus A2, Coxsackievirus B1–6, Echovirus 11.

En 2019 a été enregistré un cas de la poliomyélite paralytique associée au vaccin chez un enfant de 10 mois. Selon les documents reçus depuis le lieu de la vaccination, l'enfant a obtenu la première dose du vaccin contre le poliovirus, qui était le vaccin trivalent inactivé «Polymilex». Accompagné de sa mère, l'enfant A.D. a été admis au Centre des maladies infectieuses de l'Agence médico-biologique fédérale à Saint-Pétersbourg. Au Laboratoire des deux échantillons des selles de l'enfant on a isolé le PV3 vaccinal. Les examens des selles de la mère ont donné les résultats négatifs. Dans la première portion du sérum sanguin de l'enfant ont été détectés les anticorps aux poliovirus dans les titres: PV1 — 1:256, PV2 — < 1:8, PV3 — 1:64. L'absence des anticorps au poliovirus du type 2 pouvait signifier l'utilisation pour la vaccina-

tion de l'enfant du vaccin oral contre le poliovirus ne contenant pas le poliovirus du type 2, suivie d'une mention erronée dans les documents sur la vaccination. Dans la deuxième portion du sérum sanguin de l'enfant, prise 21 jour après la première, a été révélée une augmentation octuple du titre des anticorps au PV3 — 1:512 qui était le facteur étiologique manifeste de la maladie. Au 60-ème jour on observait chez l'enfant malade les symptômes résiduels de la paralysie. Son diagnostic définitif signalait la «poliomyélite paralytique associée au vaccin chez le récipient/personne de contact».

Dans le courant de 2019–2020 au Laboratoire a été effectuée l'étude des matières biologiques obtenues des enfants des familles des migrants en vue de la recherche des poliovirus et des entérovirus non polio. En 2019–2020 au Laboratoire du Centre régional de Saint-Pétersbourg ont été étudiées les matières biologiques obtenues de 375 enfants en bonne santé des familles des migrants arrivées de Tadjikistan, Ouzbékistan, Kazakhstan et Ukraine, de même que des territoires sensibles à la poliomyélite en Fédération de Russie (Républiques de Tchétchénie et République de Daghestan). Pendant l'étude des matières biologiques obtenues des enfants en bonne santé ont été isolés cinq poliovirus vaccinaux (1,3%), dont trois ont été classés type 1 (PV1), et deux — type 3 (PV3). Ont été également isolés 16 (4,3%) entérovirus non polio. Les poliovirus ont été obtenus des matières biologiques des enfants arrivés de Tadjikistan et de la République de Tchétchénie, et les entérovirus non polio — des enfants en bonne santé des familles des migrants arrivées des différentes régions.

Une partie constitutive importante de la supervision pour confirmer le statut de la Fédération de Russie comme «pays libre de la poliomyélite» est l'évaluation de l'intensité de l'immunité collective de la population aux poliovirus (conformément aux Indications méthodologiques 3.1.2943-11). Actuellement en conformité au Calendrier national de vaccination en Fédération de Russie est appliqué le schéma de la vaccination graduelle contre la poliomyélite. Les enfants obtiennent les deux premières vaccinations au vaccin inactivé entier, tandis que pour les quatre vaccinations suivantes est utilisé le vaccin poliovirus oral.

On a effectué une analyse comparée de l'état de l'immunité collective aux poliovirus dans la population des enfants sur un des 14 territoires administratifs de la Fédération de Russie. Jusqu'en 2016 pour l'immunisation des enfants on a utilisé le vaccin trivalent polio oral. Après l'exclusion du poliovirus du type 2 (PV2) de la composition du vaccin, à partir de 2017 la vaccination était effectuée avec le vaccin bivalent polio oral. Ont été étudiés 1300 échantillons des sérums sanguins obtenus des enfants des catégories d'âge de 3–4 ans et de 16–17 ans (Tabl. 5).

Les résultats obtenus témoignent d'une tendance négative dans l'acquisition de l'immunité collective au poliovirus du type 2 pendant la période d'utilisation du vaccin bivalent polio oral. En 2012–2014 n'a été révélé aucun sérum séronégatif aux poliovirus des types 1 et 2. A l'étape

Tableau 5. Résultats d'étude des sérums sanguins des enfants pour détecter la présence des anticorps aux poliovirus sur le territoire en 2012-2014 et 2017-2019

Type de vaccin	Années	Nombre d'enfants	Taux de sérums séronégatifs aux poliovirus					
			Enfants de 3-4 ans			Enfants de 14-15 ou de 16-17 ans		
			PV 1	PV 2	PV 3	PV 1	PV 2	PV 3
t OPV (vaccin oral anti-polio)	2012	203	0	0	1%	0	0	12%
	2013	222	0	0	2%	0	0	7,4%
	2014	269	0	0	5,3%	0	0	6,0%
b OPV (vaccin oral anti-polio)	2017	204	0	0	2,0%	0	0	13,0%
	2018	202	0	1%	2%	1%	2%	8%
	2019	200	0	2%	11%	0	6%	19%

initiale d'utilisation du vaccin bivalent polio oral (2016-2017) il n'y avait toujours pas de sérums sanguins des enfants séronégatifs aux poliovirus du type 2. En 2018 il y a eu 1% de sérums séronégatifs dans la catégorie d'âge de 3-4 ans et 2% de sérums séronégatifs dans la catégorie de 15-17 ans. En 2019 le taux de tels sérums a augmenté respectivement jusqu'à 2% dans la catégorie des enfants cadets et jusqu'à 6% dans celle des aînés. L'absence des anticorps au poliovirus du type 2 chez les enfants vaccinés est un signe inquiétant qui appelle à une étude approfondie.

En 2019-2020 sur 14 territoires administratifs du District fédéral Nord-Ouest de Russie ont été étudiés 8320 échantillons des matières biologiques obtenues des malades atteints de l'infection à entérovirus. La fréquence de détection des poliovirus y a été faible (0,1-0,2%) et dans tous les cas les poliovirus ont été isolés dans les matières obtenues des enfants vaccinés peu avant avec le vaccin oral anti-polio. Selon les résultats de la différenciation intra-type tous les isolats des poliovirus se sont avérés vaccinaux. En 2020 la situation était différente de celle des années précédentes. Le nombre d'examen effectués a diminué considérablement à cause de la pandémie de coronavirus.

Le panorama des entérovirus non polio isolés chez les malades atteints de l'infection à entérovirus en 2018 et 2019 est présenté sur le Fig. 5. Les entérovirus Coxsackievirus A des différents sérotypes ont été isolés chez ces malades avec un haut pourcentage (40%). Les entérovirus Coxsackievirus B1-6 ont été isolés dans 19-20% de cas. Il convient de dénoter le taux assez élevé de l'entérovirus ECHO 30 (11-12%) dans la structure générale de tous les entérovirus.

Le taux des entérovirus ECHO 6 a été élevé (18,5%) en 2018 et a baissé jusqu'à 5,6% en 2019. Le taux de l'entérovirus 71 a augmenté de 4,6% en 2018 à 8,9% en 2019. Pendant la période analysée les entérovirus non polio d'autres sérotypes ont été rarement isolés chez les malades atteints des infections entérovirales (IEV).

En 2020 ont été étudiés 702 échantillons obtenus des malades IEV. Les poliovirus vaccinaux ont été isolés chez 0,6% d'enfants vaccinés peu avant avec le vaccin oral polioviral. Tout comme dans les années précédentes, parmi les entérovirus isolés dominaient les Coxsackievirus A des différents sérotypes (51,3%), dont la majeure partie était composée des Coxsackievirus A6 et A16. Le taux de l'entérovirus Coxsackievirus B1-6 a été à peu près le même que dans les années précédentes (18,9%). La moitié de ces virus a été attribuée au sérotype Coxsackievirus B5. Le taux des entérovirus ECHO 30 a fait 11%.

Les entérovirus ECHO 30, isolés en 2008-2009 dans le District fédéral Nord-Ouest de Russie, étaient du génotype eC2 dont les entérovirus circulaient à l'époque dans les pays de l'Europe occidentale. Depuis 2013 jusqu'à 2017 sur plusieurs territoires de Russie circulaient largement les virus ECHO 30 du génotype h, qui n'étaient pratiquement jamais révélés avant, étant importés en Russie du Sud-Est asiatique. En 2018 en Russie ont été importés de Turquie les virus ECHO 30 du génotype eC2 qui circulent actuellement sur plusieurs territoires administratifs de Russie, y compris dans le District fédéral Nord-Ouest (Fig. 6).

Pendant toute la période de surveillance le processus épidémique de l'IEV s'est développé d'une manière auto-

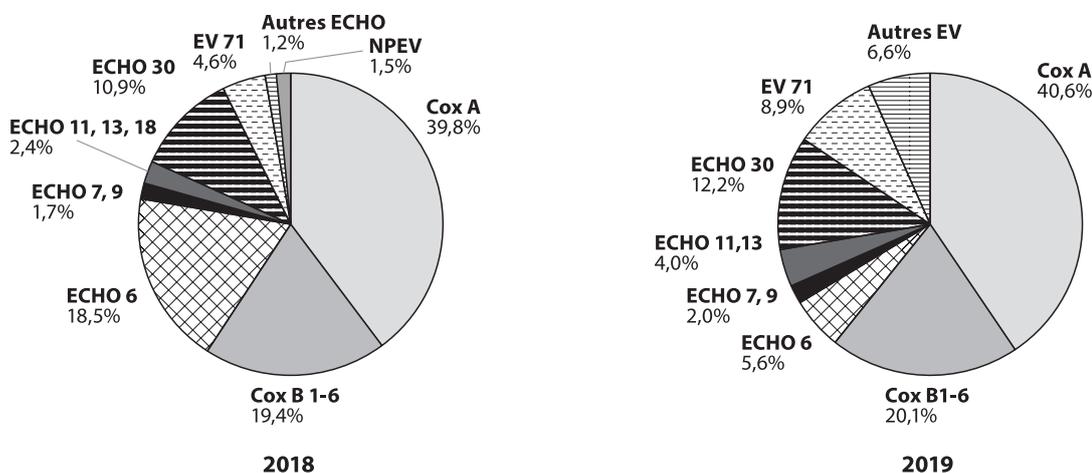


Figure 5. Structure des entérovirus non polio isolés dans les échantillons des matières biologiques obtenues des malades IEV en 2019-2019

nome sur les territoires administratifs de Russie. Les flambées d'incidence de l'IEV correlaient, en règle générale, avec le changement des principaux sérotypes ou génotypes des entérovirus. Les formes cliniques de l'IEV se caractérisent par une grande variété. Sur différents territoires dominaient les différentes formes cliniques de l'infection. L'évolution grave de la maladie pouvant être imputée au développement de la méningite entérovirale (MEV) provoquée, en règle générale, par les entérovirus du type B. Les formes exanthématiques de la maladie se caractérisaient d'habitude par une évolution clinique légère étant dues aux entérovirus du type A.

Au cours des cinq dernières années sur certains territoires administratifs de Russie dominaient les maladies ayant les manifestations cliniques de la MEV. Dans l'ensemble des IEV leur part excédait authentiquement ($p < 0,05$) celle des formes exanthématiques des IEV à Saint-Petersbourg, en République Carélie, dans les oblasts d'Arkhangelsk et de Saratov. Les principaux facteurs étiologiques des IEV étaient les virus faisant partie du type B des entérovirus — ECHO 30, ECHO 6 et Coxsackievirus B1–6. Sur d'autres territoires administratifs (en République Komi, dans les oblasts de Leningrad, Mourmansk et Vologda) dominaient avec un

haut degré d'authenticité ($p < 0,05$) les IEV ayant les manifestations cliniques de l'exanthème viral de la cavité buccale et des extrémités (abréviation angl. HFMD) ou de l'angine herpétique. Les virus faisant partie du type A des entérovirus (Coxsackievirus A6, A10 et A16) étaient les principaux facteurs des formes exanthématiques de la maladie.

La surveillance de l'environnement par l'examen des échantillons des eaux d'égouts afin d'y détecter les poliovirus et les entérovirus non polio sert d'un des éléments clé du contrôle de la circulation des poliovirus et des entérovirus non polio dans la population au cours de la phase finale du Programme d'éradication de la poliomyélite.

En 2018–2019 sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest de Russie ont été étudiés 3590 échantillons des eaux d'égouts. Dans la structure des entérovirus, isolés de ces échantillons, dominaient les poliovirus, ce qui s'expliquait par la vaccination planifiée continue des enfants avec le vaccin oral polioviral. Selon les résultats de la différenciation intra-type tous les poliovirus se sont avérés vaccinaux. Parmi les entérovirus non polio dominaient ceux de Coxsackievirus B1–6 dont le taux a fait 27–29%. Ces virus peuvent être facteur étiologique de la MEV se caractérisant, en outre, par le portage sans symptômes cliniques.

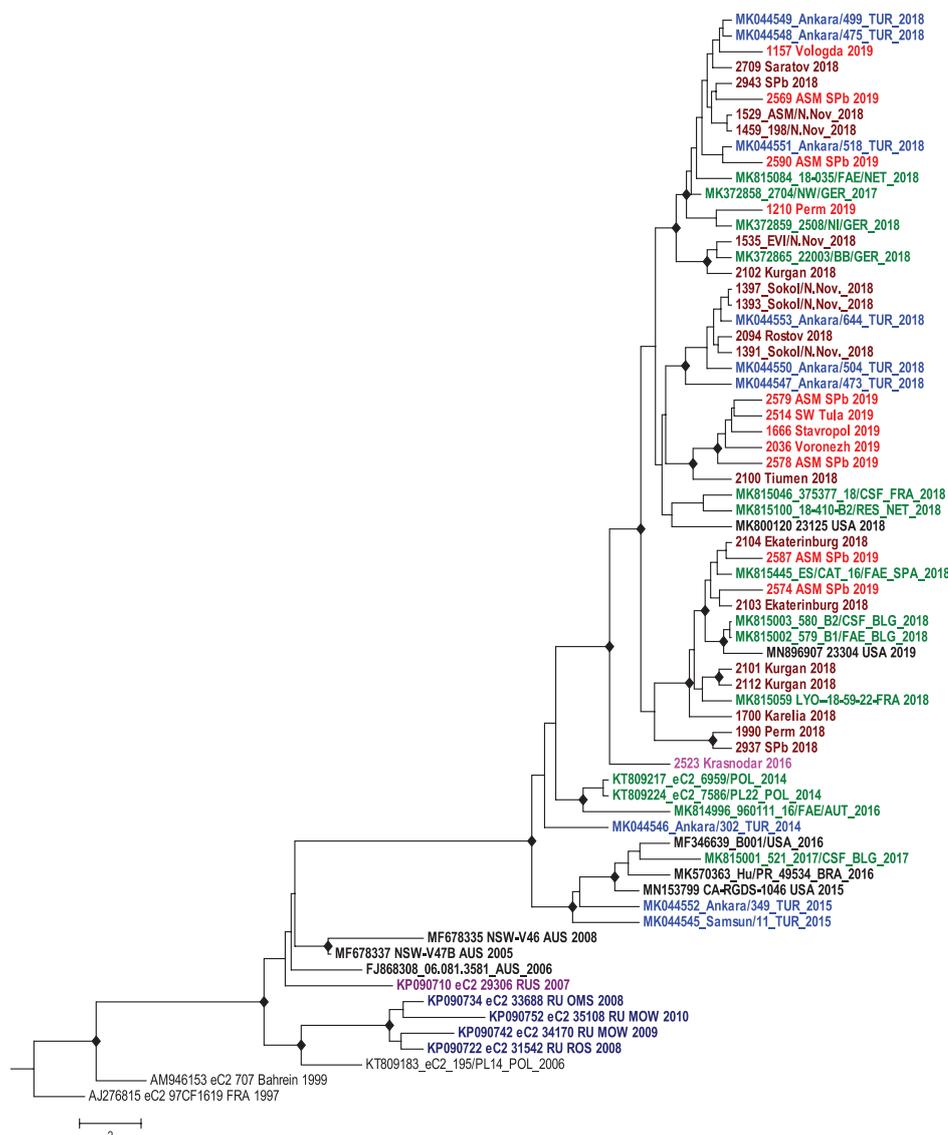


Figure 6. Interactions phylogénétiques de l'entérovirus ECHO 30 du génotype eC2, révélées sur le territoire de Russie en 2018–2019

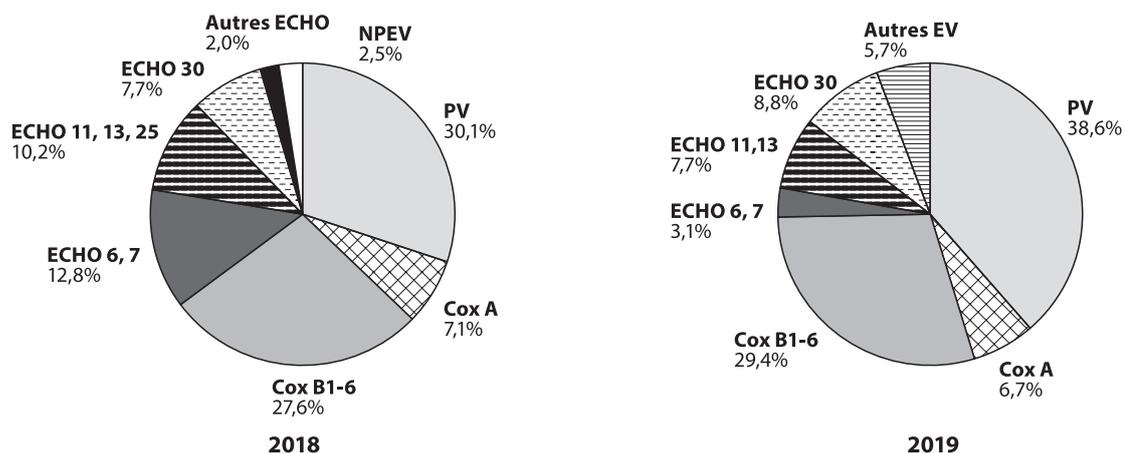


Figure 7. Structure des entérovirus non polio isolés des échantillons des eaux d'égouts en 2018-2019

La part des entérovirus ECHO 30 et ECHO 6, qui peuvent eux aussi provoquer la MEV, a fait respectivement 8-9% et 3-11% (Fig. 7).

En 2020 dans les conditions de la pandémie de l'infection à coronavirus le nombre d'échantillons des eaux d'égouts étudiés a diminué d'environ trois fois: 663 échantillons étudiés par la méthode virologique. Il a été isolé 50 poliovirus (7,5%) qui, selon les résultats de la différenciation intra-type, étaient tous vaccinaux, dont 8 étaient attribués au type 1 et 42 — au type 3.

Au stade de post-certification de l'Eradication globale de la poliomyélite le perfectionnement de la surveillance de la poliomyélite et des PFA revêt une importance décisive. Le contrôle virologique renforcé des malades de la PFA, combiné avec les principaux types de surveillance complémentaire de l'IEV et de l'environnement, tels que surveillance des enfants des groupes de risque, permettra de maintenir le statut des territoires administratifs de la Russie et du pays globalement comme «libres de la poliomyélite», et d'assurer la réalisation du Programme d'éradication globale de la poliomyélite. Les connaissances acquises sur les particularités de la circulation des entérovirus non polio dans la population sur certains territoires dans les différentes périodes et sur l'évolution des entérovirus permettront de mieux comprendre les généralités et les particularités du développement du processus épidémique provoqué par cette infection, de même que contribuer au perfectionnement de la prévention de l'IEV pour minimiser son incidence.

En 2020 au GenBank ont été déposées les séquences nucléotidiques de 58 souches des entérovirus qui pourront être utilisées par d'autres chercheurs étudiant le problème de l'IEV.

Perfectionnement de la surveillance épidémiologique de la rougeole et de la rubéole à l'étape d'élimination de ces infections

En 2019 au Laboratoire ont été étudiés 332 échantillons de sérum sanguin des malades de la rougeole, 72 échantillons obtenus des malades de la rubéole et 331 échantillon obtenu des malades atteints des formes exanthématiques des maladies, le tout recueilli sur 11 territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie. En 2019 le taux d'incidence de la rougeole a fait 0,96 par 100 000 habitants réalisant une hausse de 1,2 fois par rapport à 2018 (Fig. 8).

La rougeole a été enregistrée sur 6 territoires du District avec, au total, 132 cas révélés (Fig. 9).

Les personnes adultes ont constitué 65,9% de malades, les enfants de moins de 18 ans — 34,1%. La structure était la même en 2018.

Selon leur statut vaccinal les personnes non vaccinées et les malades à l'anamnèse inconnue ont constitué à peu près le même pourcentage (respectivement 41,7% et 43,9%). Les personnes vaccinées ont constitué 5,3% et les personnes revaccinées 9,1% des malades (Fig. 10). Les examens de laboratoire ont confirmé 99,2% de cas (le cas d'un malade épidémiologiquement était lié à une personne atteinte).

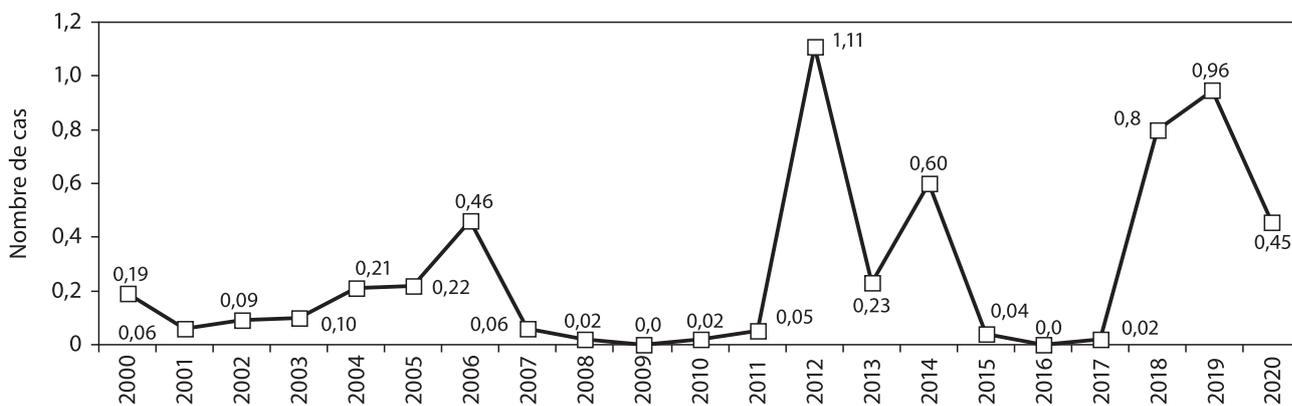


Figure 8. Taux d'incidence de la rougeole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie en 2000-2020 (par 100 000 habitants)

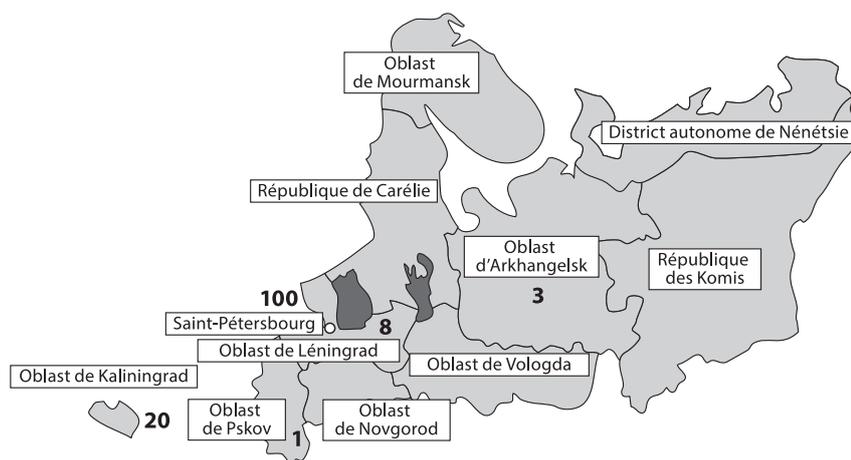


Figure 9. Répartition des cas de la rougeole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie en 2019

En 2020 ont été étudiés 112 échantillons de sérum sanguin obtenus des malades de la rougeole, 29 échantillons des malades de la rubéole et 84 échantillons des malades atteints des divers types d'exanthèmes.

63 cas de la rougeole ont été enregistrés en 2020 sur deux territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie et le taux d'incidence a constitué 0,45 par 100 000 habitants réalisant une baisse de 1,7 fois par rapport à celui de 2019. Sur ces 63 cas 49 ont été enregistrés à Saint-Petersbourg et 14 dans l'oblast de Léningrad.

La répartition des malades par catégories d'âge a changé. Si dans les années précédentes les personnes adultes et les enfants étaient atteints presque en même proportion, en 2020 les adultes n'ont constitué que 28% des malades. Le statut vaccinal des patients a également changé. Parmi les malades de la rougeole les non vaccinés et les personnes à l'anamnèse inconnue ont fait 97%. Seuls 3% pouvaient fournir une information authentique sur leur vaccination.

A été déchiffrée l'étiologie de 6 foyers de la rougeole à Saint-Petersbourg qui avaient les origines domestiques et familiales avec le nombre de cas de maladie de deux à quatre, et deux foyers d'origine familiale avec deux cas de maladie dans l'oblast de Léningrad. Seul un foyer à Saint-Petersbourg en janvier 2020 a été provoqué par le virus de la rougeole du génotype D8 Gir Somnath. Tous les autres cas de la rougeole à Saint-Petersbourg et dans l'oblast de Léningrad ont été conditionnés par un seul

génotype — B3 Kabul. Le dernier cas de la rougeole dans le District fédéral Nord-Ouest a été enregistré en mai 2020.

En 2020 aucun cas de la rougeole importée de l'étranger n'a été enregistré. Il y a eu 3 personnes malades arrivées d'autres territoires administratifs de la Fédération de Russie, les 60 autres cas étant locaux.

En 2019 sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest a augmenté l'incidence de la rubéole. Ont été enregistrés 18 cas de la maladie composant le taux d'incidence 0,13 par 100 000 habitants (Fig. 11). La totalité des cas a été enregistrée à Saint-Petersbourg.

Sur 18 cas de la rubéole il y a eu un cas importé du Cambodge et encore un cas de malade arrivé de la République Mari El en Fédération de Russie.

La part des malades non vaccinés contre la rubéole et n'ayant pas d'information crédible sur leur vaccination a fait 94,4%. Un seul malade pouvait valablement confirmer sa vaccination par le vaccin à dose unique.

En 2019 se sont constitués 2 foyers de propagation de l'infection dont un a été enregistré dans un foyer d'étudiants à Saint-Petersbourg où deux étudiants algériens sont tombés malades. Le second foyer avec quatre cas de maladie a été enregistré dans un groupe de personnes adultes selon leur lieu de travail. Chez les malades dans ce dernier foyer a été identifié le virus de la rubéole du génotype 1E.

En 2020 à Saint-Petersbourg a été enregistré un cas de la rubéole chez une personne adulte non vaccinée. Le taux d'incidence a fait 0,007 par 100 000 habitants. La faible incidence de la rubéole dans le District fédéral Nord-Ouest en 2017–2020 et les données de l'examen moléculaire adéquat des matières biologiques obtenus des malades confirment la thèse selon laquelle ce territoire administratif se trouve actuellement dans la phase d'élimination de la rubéole.

On a effectué le travail de détection de la rubéole chez les femmes enceintes et des cas de syndrome de la rubéole congénitale. En 2019–2020 ont été examinées 7 femmes enceintes avec soupçon de cette infection ou ayant été en contact avec une personne dont le diagnostic de la rubéole était confirmé par l'examen de laboratoire. Le diagnostic «rubéole» a été exclu chez 6 femmes. Chez une femme, qui était à la 25-ème semaine de sa grossesse, le diagnostic a été confirmé sur le fondement d'un triple examen dynamique des IgM-anticorps (en croissance), IgG-anticorps (en croissance) et du faible taux d'avidité des IgG-anticorps (6,9%).

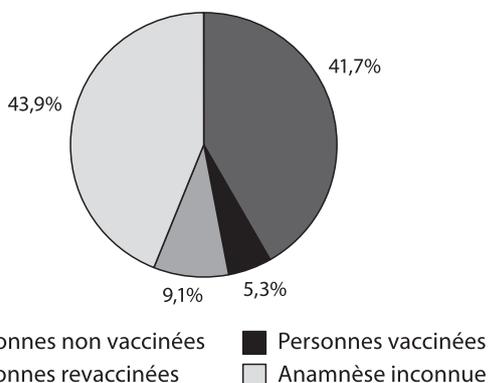


Figure 10. Répartition des malades de la rougeole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie en fonction de leur statut vaccinal en 2019

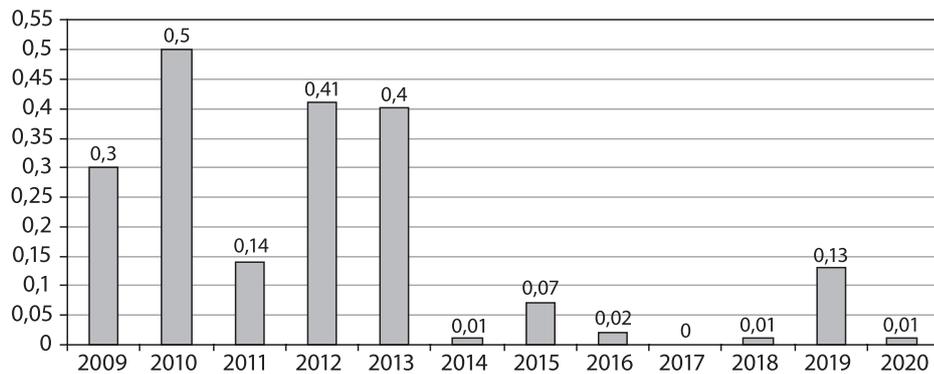


Figure 11. Incidence de la rubéole sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest en 2009–2020

Etude d'étiologie de la grippe à Saint-Petersbourg en 2019–2020

A été poursuivie l'observation pluriannuelle d'incidence de la grippe et des infections respiratoires aiguës virales (IRAV) à Saint-Petersbourg (Fig. 12).

A Saint-Petersbourg presque chaque année on observait les montées du taux d'incidence de la grippe et des IRAV. En 2019 l'intensité d'incidence de la grippe et des IRAV a été élevée, presque égale au taux de 2018. En 2020 l'incidence a considérablement baissé et depuis le mois de mars elle s'est stabilisée au niveau interépidémique. Les enregistrements des cas de la grippe et des IRAV se sont trouvés fortement influencés par la pandémie de COVID-19 commencée en Russie.

En 2019 le seuil épidémique d'incidence de la grippe et des IRAV à Saint-Petersbourg (11 045 cas par jour) a été franchi le 09.01.2019.

Le nombre maximum de cas (14 245) a été enregistré au cours de la 8-ème semaine. En mars le dépassement du seuil a été enregistré plusieurs fois avec la valeur maximale de 11 335 cas suivie d'une baisse jusqu'à 8000–9000 cas par jour vers la fin du mois, tout comme dans la période interépidémique.

L'analyse de la structure d'incidence par catégories d'âge a révélé le taux élevé dans la catégorie de 3 à 6 ans (maximum 7,03 par 100 enfants de cette catégorie). Dans

la catégorie d'âge de 0 à 2 ans et de 7 à 14 ans le taux a été plus faible avec les valeurs respectives de 4,76 et 3,87. Le taux d'incidence dans la catégorie des adultes a été insignifiant — 0,56 (Fig. 13).

Afin d'étudier la structure étiologique de l'infection à partir de la 46-ème semaine de 2018 jusqu'à la 18-ème semaine de 2019 aux malades accédés à l'Hôpital clinique des maladies infectieuses S.P. Botkine on a prélevé les frottis nasopharyngés pour leur examen ultérieur par la méthode PCR TR et par la méthode virologique.

569 échantillons ont été étudiés au total par la méthode PCR au moyen des test-systèmes conçus pour étudier les virus de la grippe des types A et B, paragrippe des types I, II et III, adénovirus, RS-virus, coronavirus, rhinovirus et micoplasma pneumoniae. Ont été révélés 312 échantillons positifs constituant 52,0% avec forte domination des virus de la grippe (260 échantillons positifs).

Tout comme dans la saison épidémique de 2018 les virus de la grippe A(H3N2) dominaient et la fréquence de leur détection a fait 47,7%. Pour la fréquence de détection le virus de la grippe A(H1N1) a été à la deuxième place — 32,1%. Il y a eu aussi les cas isolés de détection des virus de la grippe B.

Pendant l'examen des écouvillons nasopharyngés sur la culture cellulaire MDCK, obtenus de 36 malades de la grippe et des IRAV chez lesquels a été détecté l'ARN du virus de la grippe, on a isolé 24 souches du virus. Dans

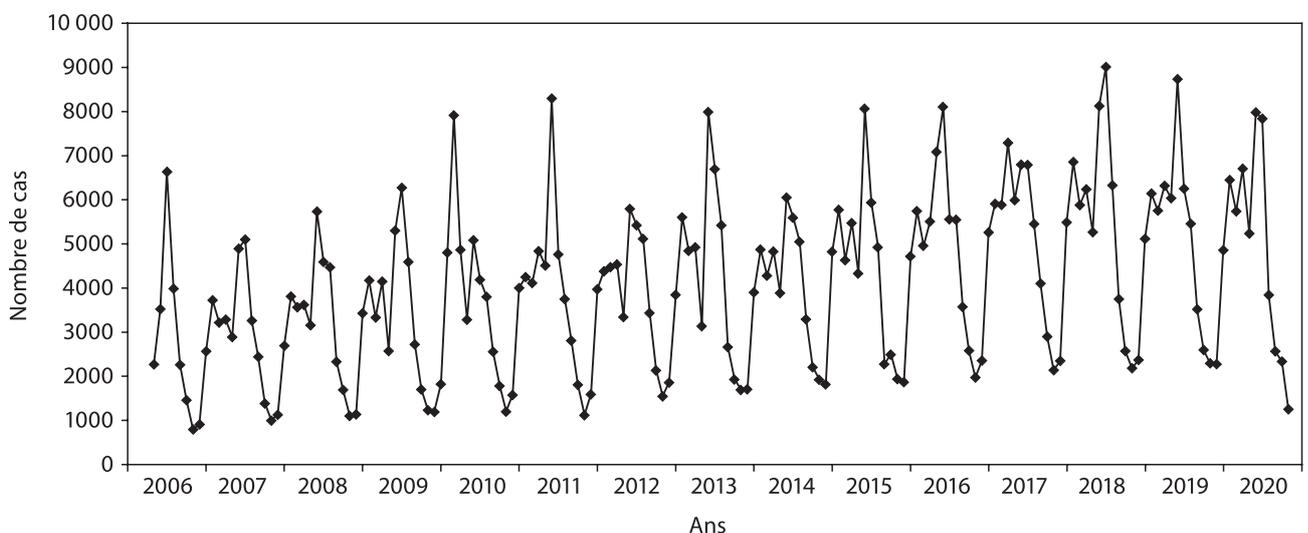


Figure 12. Incidence quotidienne moyenne mensualisée de la grippe et des infections respiratoires aiguës virales à Saint-Petersbourg

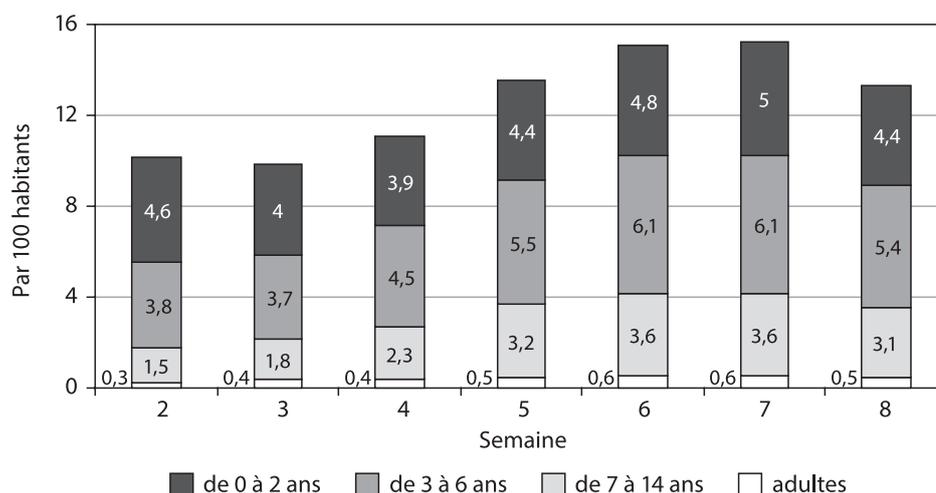


Figure 13. Incidence de la grippe et des IRAV à Saint-Petersbourg pendant la montée épidémique en 2019 dans les différentes catégories d'âge

50% des cas ont été identifiés les virus de la grippe du sérotype A(H1N1) apparentés à la variante pandémique pdm09 du virus de la grippe A(H1N1) et à la souche vaccinale A/Michigan/45/15. Une partie des isolats (41,7%) appartenait au sérotype A(H3N2) et s'apparentait à la souche A/Singapore/16-0019/16.

Il a été isolé des malades hospitalisés pendant la saison épidémique un virus de la grippe B de la lignée Victoria dont les propriétés antigéniques ne correspondaient pas à celles de la souche vaccinale B/Colorado/06/17. La souche du virus de la grippe B/SPb/22/19, isolée au laboratoire, a interagi jusqu'à 1/16 du titre homologique avec l'antisérum de rat préparé pour la souche vaccinale de la grippe B/Colorado/06/17. Isolée en 2019, la souche du virus de la grippe B, qui avait 3 délétions, représentait un autre groupe antigénique qui ne circulait pas avant en Russie. La souche du virus de la grippe B/SPb/22/19 de la lignée Victoria pour ses propriétés antigéniques était sensiblement différente de la souche faisant partie de la composition du vaccin grippal inactivé.

En 2020 le dépassement du seuil épidémique a été enregistré trois fois en février avec le nombre maximum de 12 533 cas par jour.

Lors de l'analyse de la structure d'incidence de la grippe et des IRAV par catégories d'âge il a été établi que, tout comme en 2019, le taux le plus élevé a été enregistré dans la catégorie de 3 à 6 ans (maximum 5,63 par 100 personnes de cette catégorie d'âge). Dans la catégorie de 0 à 2 ans le taux maximum était 4,05 et dans la catégorie de 7 à 14 ans — 3,99. Le taux d'incidence dans la catégorie des adultes a fait au maximum 0,59.

En 2020 a été poursuivie l'étude de la structure étiologique des maladies provoquées par les infections respiratoires virales. A partir de la 46-ème semaine de 2019 jusqu'à la 22-ème semaine de 2020 aux malades accédés à l'Hôpital clinique des maladies infectieuses S.P. Botkine on a prélevé les frottis nasopharyngés pour leur examen ultérieur au sujet de détection du matériel génétique des virus respiratoires. Au total 1580 échantillons ont été étudiés, dont 727 (46,0%) se sont avérés positifs.

Pendant la saison épidémique 2020 la part des virus de la grippe parmi tous les virus respiratoires a fait 57,6%. Les virus de la grippe B dominaient avec la fréquence de leur détec-

tion 29,7%. Les virus de la grippe B lignée Yamagata étaient détectés le plus souvent laissant à la deuxième place ceux de la grippe A(H1N1) — 23,5%. Dans un petit nombre de cas ont été détectés les virus de la grippe A(H3N2) et les virus non typés de la grippe A. En dehors des virus de la grippe ont été identifiés certains autres virus respiratoires.

En 2020 par la méthode virologique sur la culture cellulaire ont été étudiés les écouvillons nasopharyngés de 40 malades chez lesquels par la méthode PCR ont été détectés les virus de la grippe, qui étaient isolés et identifiés dans 23 cas. Leur répartition a été la suivante: A(H3N2) — 1 souche, A(H1N1) — 13 souches, et encore 9 souches de la grippe B lignée Victoria. Il n'a été isolé aucune souche du virus de la grippe B lignée Yamagata.

La caractéristique antigénique des souches isolées du virus de la grippe a été la suivante: 1) le virus de la grippe A(H3N2) SPb/16/20 qui s'apparentait à la souche de référence A/Singapore/16-0019/16, a interagi jusqu'à 1/4 du titre homologique avec le sérum préparé pour la souche de référence; 2) les virus de la grippe A(H1N1)pdm09 antigéniquement étaient proches de la souche vaccinale A/Brisbane/02/18 et ont interagi à 1-1/2 du titre homologique avec le sérum préparé pour la souche vaccinale; 3) les virus de la grippe B lignée Victoria antigéniquement étaient proches de la souche de référence B/Victoria/02/19 et ont interagi à 1-1/2 du titre homologique avec le sérum préparé pour la souche de référence.

Ainsi en 2019-2020 a été déchiffrée l'étiologie des montées épidémiques de la grippe à Saint-Petersbourg. La présence dans la circulation des deux souches du virus de la grippe B, — lignée Yamagata (2019) et lignée Victoria (2020), — de même que l'imprévisibilité de leur apparition appellent, lors des vaccinations, à une utilisation plus étendue du vaccin à quatre composants contenant les virus de la grippe B des deux lignées.

Composante éthique du contrôle du processus épidémique

Pendant la période décrite une attention soutenue a été prêtée à l'étude ultérieure de la composante éthique du contrôle et de la gestion du processus épidémique avec l'accent mis sur la sphère des situations d'urgence. Parmi ces études il convient de dénoter celles relatives à la liqui-

ation globale des infections et à la rédaction du protocole éthique de la pandémie de COVID-19. Les conditions extrêmes de telles situations sont dues, pour beaucoup, à leurs circonstances inconnues et imprévisibles qui appellent à une approche pertinente, opérationnelle et équilibrée aussi bien à l'égard d'une personne prise en particulier qu'à l'égard de la société civile toute entière.

L'élément clé de la compréhension du fond éthique dans la réalisation des programmes de l'OMS de liquidation des infections gérables est l'étude du rôle de l'instrument universel de défense des droits de l'homme et de la dignité humaine qui est le consentement éclairé. Une importance particulière dans ce travail a été accordée à la participation directe des laboratoires subnationaux de l'OMS et leur participation d'auteur en statut de membre du Comité international de bioéthique de l'UNESCO aux programmes de l'OMS de liquidation globale de la poliomyélite et d'élimination de la rougeole et la rubéole. En dehors de la concertation au niveau global la réalisation des programmes de liquidation et d'élimination des infections exige l'utilisation du potentiel scientifique et des ressources économiques, but inaccessible sans l'appui de la société entière. Qui, plus est, doit être confortée par les activités correspondantes dans l'éducation, l'égal accès à la formation des cadres et la transparence dans la vie publique, ce qui, à son tour, suppose l'ouverture, l'objectivité, l'accessibilité, le retour d'information et la réaction rapide pour atteindre un juste équilibre informationnel profit/risque et exclure toute désinformation et désorientation. Pendant la réalisation des mesures concrètes de liquidation des infections l'intégrité éthique a été atteinte sur la base d'assimilation du programme «Mémoire institutionnelle et enseignement tiré» de même que de la prise en compte de la diversité des situations relatives au statut culturel, social, religieux, économique et psychologique différent des populations concernées. Ces circonstances supposent un attachement aux principes éthiques de reconnaissance de la vulnérabilité

de l'homme, du respect de la diversité culturelle, de la justice, de l'équité, de l'égalité en droits et de la pluralité des opinions. Le réel progrès peut être atteint sur le fondement de l'éthique des pratiques transnationales de l'interaction dont le respect contribue à l'échange des nouvelles technologies, formations générales et professionnelles et informations dans le domaine de la bioéthique globale.

Pendant la période en cours une attention particulière doit être concentrée sur la recherche de l'algorithme des décisions et des actes éthiquement corrects dans les conditions de la pandémie de COVID-19, qui ne peut être trouvée que dans le suivi consécutif et la rédaction du commentaire éthique à la pandémie. Dès son début (mars 2020) ont été signalés et analysés les principes éthiques directeurs et procéduraux clés significatifs pour la planification des travaux dans les conditions de la pandémie d'une maladie infectieuse en but d'adopter les décisions éthiques pondérées. Au cours de la validation dynamique de la composante éthique de la situation épidémique, conditionnée par COVID-19, a été exprimée l'opportunité du contrôle d'efficacité des standards recommandés et de la révélation des conflits éthiques imprévus, des causes et conséquences de constitution de la crise éthique face à COVID-19 et des possibilités de sa prévention. Trois impératifs de prévision et résolution des problèmes éthiques dans l'organisation des activités au moment de la pandémie sont au centre de l'attention de la société: planifier, protéger et diriger. En résumant les matériels sur l'éthique de la recherche, réunis dans cette communication, on peut constater que toute réponse sensée du point de vue de la santé publique commence dans les conditions de crise par la science, la morale et la responsabilité civile. L'intégrité conceptuelle des décisions et des actes à tous les niveaux de la gestion dans la situation d'urgence est vérifiée par sa capacité de créer des nouvelles conditions anticipantes pour le développement de la science et de l'éthique combinées et intégrées aux idéaux et aux besoins de la société civile.

Publications

1. Bichurina M., Romanenkova N., Rozaeva N., Kanaeva O. Surveillance for Enterovirus Infection in Russian Federation's North-West // Conference of the polio laboratory network, national poliovirus containment coordinators, national authorities for containment. 24–26 September 2019, Copenhagen, Denmark.
2. Bichurina M.A., Voloshchuk L.V., Go A., Pisareva M.M., Guzhov D.A. Clinical features of rhinovirus infection in hospitalized adult patients during the epidemic season 2017–2018 // *Journal Infectology*. 2020; 12 (4): 19–22. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-19-22
3. Camara J., Antipova A.Yu., Bichurina M.A., Zarubaev V.V., Magassouba N., Lavrentieva I.N. Implementation of the Program of measles elimination in the WHO African Region // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9 (3–4): 449–456. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-449-456
4. Golitsyna L.N., Nguyen T.T., Romanenkova N.I., Luong M.T., Vu L.T., Kanaeva O.I., Bichurina M.A., Novikova N.A. Enterovirus infection in the Socialist Republic of Vietnam // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9 (3–4): 467–475. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-467-475
5. Kubar O.I., Bichurina M.A., Romanenkova N.I. Ethical consideration regarding COVID-19 // *EC Microbiology SI.02*. 2020: 14–15.
6. Kubar O.I., Bichurina M.A., Romanenkova N.I. Ethical Principles for Infectious Disease Eradication // *EC Microbiology*. 2019; 15 (8): 769–770.
7. Kubar O.I., Bichurina M.A., Romanenkova N.I. Second ethical comments towards COVID-19 (one year later) // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (1): 17–24. doi: 10.15789/2220-7619-SEC-1645
8. Kubar O.I., Klingmann I., de Balincourt C., Sampson H. Improving and bringing together approaches to education as a factor for the harmonious development of Good Clinical Practice (GCP) // *Remedium*. 2019; 5: 46–51. doi: 10.21518/1561-5936-2019-5-46-63
9. Kubar O.I. Ethical comments on COVID-19 // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (2): 287–294. doi: 10.15789/2220-7619-ECO-1447
10. Kubar O.I. Ethical interaction of three elements of medicine during COVID-19 // *Bioethics*. 2020; 2 (26): 9–14. doi: 10.19163/2070-1586-2020-2(26)-9-14
11. Kubar O.I. Health and dignity. value of UNESCO's universal ethical principles during pandemic of COVID-19 // *Bulletin of the Commission of the Russian Federation for UNESCO*. 2020; 42: 44–49.
12. Kubar O.I. Search for the ethical point of genetic dilemmas in medicine // *Scientific conference Bioethical problems of genetic technologies development in the Russian Federation*. Moscow, 10–11 November 2020: 24–27.

13. Kubar O.I. Social value of infectious diseases ethics // *Medical Ethics*. 2020; 10 (2): 35–41.
14. Lavrentieva I.L., Khamitova I.V., Camara J., Antipova A.Yu., Bichurina M.A., Magassouba N.F., Nikishov O.N., Kuzin A.A., Semenov A.V. The Status of humoral immunity to parvovirus B19 in population of certain geographical regions // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97 (3): 233–241. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-3-5
15. Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu., Bichurina M.A., Khamitova I.V., Nikishov O.N., Kuzin A.A. Parvovirus infection markers in persons with exantemal diseases and in risk groups // *Journal Infectology*. 2019; 11 (3): 110–117. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-110-117
16. Mamaeva T.A., Zheleznova N.V., Bichurina M.A., Naumova M.A., Govoruhina M.V., Toptygina A.P. Evaluation of age-related distribution of measles cases with primary and secondary immune response in Russian Federation, 2010–2016 // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (4): 717–728. doi: 10.15789/2220-7619-EOA-1407
17. Pečič G., Karačić S., Mikirtichan G.L., Kubar O.I., Cheng-tek Tai M., Morishita N., Vuletić S., Tomašević L. Religious objections to vaccination or religious justifications to refuse vaccination: is it really true? // *Medicine and Health Care Organization*. 2020; 5 (1): 58–84.
18. Romanenkova N., Rozaeva N., Bichurina M. Diagnostics of poliomyelitis and acute flaccid paralysis in some territories of the Russian Federation // *Conference of the polio laboratory network, national poliovirus containment coordinators, national authorities for containment*. 24–26 September 2019, Copenhagen, Denmark.
19. Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Bichurina M.A. Peculiarities of enterovirus infection on 14 territories of Russia in 2018 // *Morbidity, etiology and prevention of enterovirus infection. Information bulletin*. 2019; 6: 30–32.
20. Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Bichurina M.A., Kanaeva O.I., Chkhyndzheriya I.G., Shishkina L.V., Madoyan A.G., Valdaitseva N.V. Epidemiological aspects of enterovirus infection in the Russian Federation during the period of 2018–2019 // *Journal Infectology*. 2021; 13 (1): 108–116. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-108-116
21. Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Bichurina M.A., Kanaeva O.I., Chkhyndzheriya I.G. Vaccine associated paralytic poliomyelitis and acute flaccid paralysis on some territories of Russia during 20 years // *Journal Infectology*. 2019; 11 (3): 102–109. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-102-109
22. Stojkovic V.D., Bichurina M.A., Lavrentieva I.N., Filipovic-Vignjevic S.B., Bancevic M.D., Zheleznova N.V., Antipova A.Y. Rise in 2017–2018 measles morbidity in Serbia and Northwest Russia // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (4): 729–734. doi: 10.15789/2220-7619-RIM-1342
23. Voloshchuk L.V., Go A.A., Pisareva M.M., Guzhov D.A., Bichurina M.A., Petrova P.A. Clinical and laboratory characteristics of influenza infection in hospitalized adult patients during the 2018–2019 epidemic season // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (1): 191–196. doi: 10.15789/2220-7619-CAL-1467
24. Yusupov R.M., Fedorchenko L.N., Naumov V.B., Kubar O.I. Interparliamentary session recommendations on issues of nanotechnology ethics for legislative support member States of the Commonwealth of Independent States // *Scientific Dialogue: Issues of medicine. XXV International scientific conference*. 15 Jul 2020: 6–15. doi: 10.18411/sciencepublic-15-07-2020-02

LABORATOIRE DE VIROLOGIE EXPÉRIMENTALE

Chef du laboratoire: I.N. Lavrentieva

Chercheurs: V. Zarubaev, A. Antipova, A. Slita, A. Volobueva, E. Sinegubova, R. Kadyrova, S. Belyaevskaya, A. Garshinina, Ya. Esaulkova, A. Mourylyova, O. Platova

Co-contractors: M. Bichurina, A. Semenov, I. Khamitova, Yu. Ostankova

Perfectionnement de la surveillance virologique des infections virologiques diffusées par gouttelettes pendant la réalisation du programme d'élimination de la rougeole et de la rubéole en Fédération de Russie

Pendant la réalisation du programme de l'OMS d'élimination de la rougeole et de la rubéole dans les différentes régions du monde, y compris en Fédération de Russie, il convient d'effectuer un diagnostic de laboratoire de ces maladies et d'autres maladies exanthématiques, parmi lesquelles l'infection à parvovirus (IPV) revêt une importance médicale particulière.

Pourtant l'absence de la statistique officielle des cas de l'IPV en Fédération de Russie ne permet pas d'évaluer en pleine mesure l'étendue de l'infection à parvovirus B19 (PVB19). L'existence d'un taux important (50% et plus) de formes asymptomatiques contribue à la propagation de l'infection, y compris dans les groupes de risque parmi les receveurs de sang, des tissus et des organes, malades atteints des maladies infectieuses et oncologiques chroniques. Les informations sur l'influence de l'infection à PVB19 sur l'évolution de la maladie principale dans ces groupes des patients sont peu nombreuses et contradictoires. Les données sur les variantes génétiques de PVB19, circulant dans la région, sont limitées.

Dans la période de 2019–2020 ont été obtenus des nouveaux résultats et généralisés les résultats obtenus précédemment en but de caractériser la propagation et les particularités moléculaires et génétiques de l'agent de l'IPV parmi les personnes en bonne santé et dans les groupes de risque du District fédéral Nord-Ouest.

Objectifs de la recherche:

1. caractériser la propagation de l'IPV sur les territoires administratifs du District fédéral Nord-Ouest;
2. évaluer la fréquence des erreurs du diagnostic primaire de l'IPV;

3. étudier l'immunité collective au PVB19 parmi les habitants de Saint-Petersbourg, dans les groupes organisés (donneurs de sang) et parmi les travailleurs migrants;
4. apprécier l'influence de l'infection à PVB19 sur l'évolution des maladies principales dans les groupes de risque (personnes atteintes des maladies onco-hématologiques);
5. obtenir les isolats du PVB19 circulant sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest et effectuer leur analyse phylogénétique.

Matériels et méthodes de la recherche

Matériels de la recherche

Il a été étudié au total 2093 échantillons de sérum et/ou plasma sanguin des personnes hypothétiquement en bonne santé de même que des personnes atteintes des maladies exanthématiques et onco-hématologiques âgées de 7 mois à 70 ans et résidant sur les territoires administratifs du District fédéral Nord-Ouest.

Les échantillons obtenus provenaient des collections du laboratoire virologique du Centre régional de supervision de la rougeole et de la rubéole du District fédéral Nord-Ouest, du laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur, de l'établissement public de la santé «Hôpital municipal clinique No. 30» et de la clinique de l'Institut de recherche en oncologie pédiatrique, hématologie et transplantologie R.M. Gorbatcheva» à Saint-Petersbourg. Toutes les personnes examinées ont accordé leur consentement éclairé écrit à la participation à la recherche. La caractéristique des groupes des personnes examinées est présentée au Tabl. 6.

Les diagnostic, l'examen clinique des malades, l'examen hématologique complet, l'analyse urinaire générale, l'analyse biochimique sanguine ont été effectués par les spécialistes des établissements médicaux concernés.

Il a été effectué au total 3187 tests de laboratoire. 1162 échantillons ont été étudiés pour identifier la présence des IgM, 931 échantillons — pour identifier la présence des IgG-anticorps et 1087 échantillons — pour identifier la présence de l'ADN PVB19. 7 échantillons ont été séquencés.

Tableau 6. Caractéristique statistique des groupes examinés au laboratoire

Caractéristique du groupe	Nombre de personnes
Echantillons de sang des personnes hypothétiquement en bonne santé résidant à Saint-Petersbourg	817
Echantillons de sang des travailleurs migrants des Républiques de Tadjikistan et d'Ouzbékistan séjournant en Fédération de Russie en vertu de leurs visas de travail	114
Echantillons de sang des malades ayant des manifestations exanthématiques du processus infectieux et résidant sur les territoires administratifs du District fédéral Nord-Ouest	1044
Echantillons de sang des malades atteints de l'IPV, hospitalisés à «l'Hôpital municipal clinique No. 30»	64
Echantillons de sang des patients ayant subi la greffe allogénique (allogreffe) des cellules souches hématopoïétiques (GCSH) provenant de «l'Institut de recherche en oncologie pédiatrique, hématologie et transplantologie R.M. Gorbatcheva» (Saint-Petersbourg)	54
TOTAL	2093

Tableau 7. Séquences nucléotidiques des amorces utilisées en complément pour le séquençage de la région NS1/VP1 PVB19

Amorce	Séquence nucléotidique 5'→3'
PVB19 1F	CAATTGTACAGACACCAGTA
PVB19 1R	ACTTAGCCAGTTGGCTATACCT
PVB19 2F	CCCGCGCTCTAGTACGCCCA
PVB19 2R	TTGCGGGGGCCAGCTTGTA

Méthodes de la recherche

Analyse immuno-enzymatique. La détection qualitative des IgM-anticorps au PVB19 a été effectuée en utilisant l'ensemble de réactants du test-système «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgM» (EUROIMMUN, Allemagne) en conformité aux prescriptions du fabricant. La présence des IgM-anticorps au PVB19 dans le sérum sanguin a été interprétée comme IPV en stade aigu.

La détection quantitative et qualitative des IgG-anticorps au PVB19 a été effectuée en utilisant l'ensemble de réactants pour diagnostic «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgG» (EUROIMMUN, Allemagne) en conformité aux prescriptions du fabricant.

Méthodes moléculaires génétiques. L'extraction des acides nucléiques (ADN) à partir du plasma sanguin a été effectuée en utilisant l'ensemble de réactants commercialisé pour diagnostic «AmpliPrime Ribo-prep» (Institut central de recherches en épidémiologie de Rospotrebnadzor, Moscou) en conformité aux prescriptions du fabricant.

Réaction en chaîne par polymérase (PCR). La détection et/ou l'estimation quantitative de l'ADN PVB19 et l'évaluation de la charge virale des échantillons et pools dans l'analyse de la sensibilité de la méthode élaborée ont été effectuées par la méthode PCR avec détection hybridisée fluorescente en temps réel en utilisant l'ensemble de réactants commercialisé pour diagnostic «AmpliSens® Parvo-

virus B19-FL» (Institut central de recherches en épidémiologie de Rospotrebnadzor, Moscou) en conformité aux prescriptions du fabricant au format qualitatif ou quantitatif.

Pour l'amplification et le séquençage du produit ont été utilisées les amorces spécifiques (Sintol, Russie). Les séquences des amorces et des sondes fluorescentes ont été empruntées des sources publiées de même qu'à l'aide du programme NCBI/Primer-BLAST conformément aux recommandations universellement admises (Tabl. 7).

La purification des produits d'amplification et de la réaction de séquençage a été effectuée faisant recours à deux méthodes:

1. utilisant l'ensemble de réactants commercialisé Qiaquick PCR Purification kit (Qiagen, Germany) en conformité aux prescriptions du fabricant;
2. par précipitation alcoolique en présence de l'acétate de sodium.

La qualité de purification des produits d'amplification a été analysée en diluant le précipité dans 30 µl de la solution tampon TE et visualisée dans le gel d'agarose. La concentration de l'ADN a été mesurée selon la méthode standard recommandée par le fabricant — par le fluoromètre Qubit 2.0.

Séquençage de l'ADN PVB19. Pour le séquençage ont été utilisés les échantillons de plasma sanguin ayant la charge virale de non moins 10^2 UI/ml. Le fragment purifié de l'ADN ayant la concentration 50–100 ng a été utilisé pour les réactions de séquençage à partir des amorces directes et inverses dans trois répétitions pour chaque couple d'amorces de chaque échantillon. Pour la réaction ont été utilisées les amorces PVB19 permettant d'analyser la région NS1/VP1 (locus NS1 — VP1u) recommandées pour le géno- et sous-génotypage du PVB19 de la longueur de près de 994 paires de base (pb) en conformité à l'isolat J35 (AY386330) présenté dans la base de données internationale GenBank, ensemble avec d'autres amorces complémentaires.

Tableau 8. Détection des IgM-anticorps au PVB19 dans le sérum sanguin des malades atteints des maladies exanthématiques sur les territoires administratifs du District fédéral Nord-Ouest (2014–2017)

Année	2016		2017		2018		2019		Total		
	n*	dont IgM+ PV B19	n	dont IgM+ PV B19	n	dont IgM+ PV B19	n	dont IgM+ PV B19	n	dont IgM+ PV B19/% M±m	
République Carélie	1	0	13	2	19	6	15	5	48	13/27,1±6,4	
République Komi	2	0	36	4	19	4	21	4	78	12/15,4±4,1	
Oblast d'Arkhangelsk	0	0	22	1	23	2	23	0	68	3/4,4±2,5	
Oblast de Vologda	12	7	30	3	32	5	25	2	99	17/17,2±3,8	
Oblast de Kaliningrad	6	3	23	4	20	2	19	4	68	13/19,1±4,8	
Oblast de Léningrad	10	1	36	8	29	7	32	10	107	26/24,3±4,2	
Oblast de Mourmansk	1	1	13	2	17	4	16	0	47	7/14,9±5,2	
Oblast de Novgorod	0	0	13	1	16	3	29	7	58	11/18,9±5,1	
Oblast de Pskov	0	0	10	0	13	1	13	2	36	3/8,3±4,6	
Saint-Petersbourg	37	11	139	25	135	21	123	29	434	86/19,8±1,2	
District autonome de Yamalo-Nénetsie	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0/-	
TOTAL	Chiffres absolus.	69	23	336	50	323	55	316	63	1,044	191
	% M±m		33,3±5,7		14,9±1,9		17,0±2,01		19,9±2,3		18,3±0,3

Pour le contrôle complémentaire des échantillons on a fait recours à deux systèmes analytiques avec deux réactifs correspondants utilisés conformément aux prescriptions du fabricant: analyseur génétique GenomeLab GeXP (Beckman Coulter Inc., USA) et analyseur génétique ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, USA).

Analyse phylogénétique. Pour attribuer les isolats du PVB19 à des génotypes a été choisi le fragment du génome incluant le fragment conservé des séquences NS1 et VP1 des gènes (locus NS1 — VP1u), 994 pb. L'analyse primaire des fragments obtenus au cours du séquençage a été effectuée à l'aide du programme NCBI Blast confronté avec les séquences nucléotidiques des échantillons de référence présentés dans la base de données internationale GenBank.

L'homogénéisation des séquences nucléotidiques a été effectuée dans le programme MEGA 7.0 utilisant l'algorithme ClustalW. Pour la construction des arbres phylogénétiques et l'analyse phylogénétique ultérieure ont été évalués les distances entre les séquences obtenues par la méthode d'addition des voisins (Neighbour-joining) permettant d'effectuer l'optimisation de l'arbre conformément au critère de «l'évolution minimum équilibrée» utilisant le modèle «Maximum Composite Likelihood». Pour l'évaluation de l'authenticité des arbres construits a été effectué le bootstrap de 1000 répétitions.

Le traitement statistique des données a été effectué à l'aide du package de logiciels MS Excel, Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc). A été utilisé le critère χ^2 de Pearson. La valeur du critère χ^2 a été comparée avec les valeurs critiques pour le nombre correspondant de degrés de liberté. Au cas, où la valeur obtenue du critère χ^2 excédait la valeur critique, on pouvait conclure de l'existence d'un lien statistique réciproque entre le facteur de risque étudié et l'issue au niveau correspondant de signification.

A titre d'indice du lien étroit entre les exposants quantitatifs x et y, ayant une distribution normale, a été utilisé le coefficient de corrélation r_{xy} de Pearson. L'évaluation de la signification statistique du lien corrélaté a été effectuée à l'aide du critère t. Les valeurs du coefficient de corrélation r_{xy} ont été interprétées conformément à l'échelle Chedoke. A titre du seuil d'authenticité des différences a été choisie la valeur de probabilité $p < 0,05$.

Résultats

1. Détection des cas de l'IPV sur les territoires administratifs du District fédéral Nord-Ouest, manifestations cliniques de l'infection et erreurs du diagnostic clinique

La détection des cas de l'IPV sur les territoires administratifs du District fédéral Nord-Ouest en 2016–2019 permet de conclure sur l'étendue de la propagation de l'infection au Nord-Ouest de la Fédération de Russie et confronter ces résultats avec ceux obtenus auparavant (2009–2012). Ce district est composé de 11 sujets de la Fédération de Russie.

Globalement en 2016–2019 les anticorps spécifiques IgM PVB19 ont été détectés dans 18,9% d'échantillons étudiés. Suivant les années la fréquence de détection des cas de l'IPV aiguë était différente. Le taux minimum de malades (14,9%) a été enregistré en 2017, le taux maximum (33,3%) — en 2016. Les échantillons positifs provenaient de dix territoires administratifs sur onze, exception faite pour le District autonome de Yamalo-Nénésie (Tabl. 8).

Le plus souvent les IgM-anticorps au PVB19 ont été détectés dans le sérum sanguin des malades dans la République Carélie et l'oblast de Léningrad: 27,1% et 24,3% respectivement, le moins souvent — dans les oblasts de Pskov (8,3%) et Arkhangelsk (4,4%). Ces données sont en corrélation avec celles obtenues en 2009–2012 et témoignent d'une vaste propagation de l'IPVB19 dans le District fédéral Nord-Ouest.

Le niveau des détections positives le plus élevé est enregistré dans le District en 2012 et 2016 (33,3% et 45,5% respectivement), qui excède largement ceux de 2009, 2010 et 2011 (5,4%, 14,5% et 14,0% respectivement) mais aussi ceux de 2017, 2018 et 2019 (14,9%, 17,0% et 19,9%). Ces chiffres permettent de supposer qu'en 2012 et 2016 on a été en présence d'une montée épidémique de l'IPV sur les différents territoires du District fédéral Nord-Ouest, ce qui correspond au cycle épidémique de 3–6 ans typique pour la propagation naturelle de l'infection.

Parmi les personnes malades dominaient les enfants de 3 à 6 ans et de 7 à 14 ans: 25,3% et 33,3% respectivement du nombre de personnes examinées dans ces catégories d'âge. Parmi les personnes de plus de 30 ans l'IPV statistiquement a été détectée avec authenticité plus fréquemment ($p < 0,05$) chez les femmes que chez les hommes (17,2% et 8,7% respectivement).

Pour évaluer le degré de sévérité et la fréquence des manifestations cliniques de la maladie on été envisagés les principaux symptômes cliniques et syndromes des patients adultes atteints de l'IPV (âge moyen 35,2 ans) accédés à l'Hôpital clinique des maladies infectieuses de Saint-Petersbourg. Il est établi que dans 78,6% de cas la maladie avait une évolution de gravité modérée, dans 14,3% de cas — sans gravité, et dans un cas (7,1%) — très grave (Tabl. 9).

Chez toutes les personnes hospitalisées a été notée la présence du syndrome d'intoxication infectieuse généralisée, principalement d'expression modérée. La fièvre a été observée chez 92,2% et l'exanthème détectée chez 85,7% de patients. Les délais d'apparition de l'éruption variaient dans les limites du 1-er au 14-ème jour de la maladie. L'éruption sur le revêtement cutané portait principalement le caractère maculopapulaire, accompagnée dans 14,3% de cas des éléments hémorragiques. Chez une partie des malades a été observée la présence des syndromes respiratoires sous forme de rhinite (26,8%), pha-

Tableau 9. Fréquence et durée des principaux symptômes cliniques et syndromes au cas de l'IPV

Main clinical symptoms and syndromes	Frequency (in % of occurrence)	Duration (days), $M \pm m_x$
Fièvre (durée)	92,9	6,8 \pm 1,08
Fièvre fébrile	85,7	7,3 \pm 1,05
Syndrome d'intoxication infectieuse généralisée	100	7,1 \pm 0,99
Rhinite	28,6	4,7 \pm 1,89
Pharyngite	85,7	4,4 \pm 0,87
Bronchite	14,3	8,0 \pm 1,0
Toux	14,3	8,5 \pm 1,5
Exanthème	85,7	10,3 \pm 2,02
Hépatomégalie	57,1	–
Splénomégalie	42,9	–

ryngite (85,7%) et bronchite (14,3%). A l'admission à l'hôpital selon les résultats de l'examen et de l'échographie de la cavité abdominale chez une partie des patients ont été révélées l'hépatomégalie (57,1%) et la splénomégalie (42,9%).

La fréquence des complications au cas d'IPV a fait 28,6%. Dans leur structure dominaient les pneumonies (14,3%) et les complications relatives aux organes ORL: sinusite (14,3% de patients) et eustachite aiguës (7,1% de cas).

Chez tous les enfants examinés l'évolution de la maladie se déroulait en forme légère. Le tableau clinique restant le même: température subfébrile, éruption d'abord sur le visage (syndrome des «joues giffées»), ensuite sur les extrémités, plus exprimée à l'effort physique. Aucune complication n'a été détectée.

Dans aucun cas de la maladie le diagnostic «infection à parvovirus» ou «érythème infectieux» n'a été établi à l'issue de l'examen primaire. Parmi les erreurs du diagnostic clinique dominait la formule «exanthème d'étiologie obscure» (chez 46% de patients).

L'analyse de la structure des diagnostics primaires de 192 malades atteints de l'IPV a démontré que les cliniciens éprouvent des difficultés pour diagnostiquer l'IPV. Au cours de la période d'observation le diagnostic clinique correct n'a été établi que dans 4% de cas. Les diagnostics erronés les plus fréquents ont été la rubéole (34%) et les infections respiratoires aiguës (20%), de même que les infections virales d'étiologie obscure (14%). Aussi erronés et fréquents (22%) ont été les diagnostics caractérisant l'affection comme non infectieuse et n'appelant pas à des manifestations antiépidémiques: «toxidermie», «dermatite allergique», «exanthème d'étiologie obscure».

2. Détection des marqueurs de l'IPV dans les échantillons de sang des habitants de Saint-Petersbourg hypothétiquement en bonne santé

Tenant compte du fait que la prévention spécifique de l'IPV n'est toujours pas élaborée, on peut juger de la propagation de l'IPV dans une population selon les indices de l'immunité humorale. L'ADN du PVB19 se conserve dans le sang aussi assez longtemps (de quelques semaines à quelques années). Ces deux marqueurs de laboratoire peuvent servir aussi bien pour évaluer l'immunité collective d'une population (IgG-anticorps), que pour détecter les cas de maladie subie assez récemment (l'ADN du virus).

Les échantillons de sang des habitants de Saint-Petersbourg hypothétiquement en bonne santé ($n = 317$) ont été

Tableau 10. Détection des IgG spécifiques au PVB19 dans les échantillons de sang des habitants de Saint-Petersbourg hypothétiquement en bonne santé dans les différentes catégories d'âge

Age (nombre d'années)	Nombre absolu d'échantillons étudiés	Dont IgG + au PVB19	
		Nombre absolu	Taux (%), $M \pm m$
18–20	18	6	33,3±11,11
21–30	68	40	58,8±5,97
31–40	78	40	51,3±5,66
41 et plus	153	111	72,5±3,61
TOTAL	317	197	62,1±2,72

obtenus des personnes âgées de 18 à 87 ans (âge moyen 42,3±12,09, âge médian 39,0 ans) et réparties en 4 catégories d'âge. Les anticorps IgG spécifiques au PVB19 ont été détectés dans toutes les catégories d'âge (Tabl. 10).

Il a été détecté au total 62% de personnes séropositives au PVB19 avec tendance à augmentation de leur taux dans les catégories d'âge aînées ($r = 0,164$, $p = 0,003$). Il est établi la prédominance des échantillons contenant l'ADN parmi les personnes de 18–30 ans chez lesquelles ont été enregistrées aussi les échantillons à titre de copies le plus élevé, ce qui témoigne de la circulation plus active du virus dans la catégorie de moins de 30 ans.

L'immunité collective au PVB19 dans un collectif de travail composé des professeurs et étudiants d'un des établissements d'éducation supérieure de Saint-Petersbourg s'est constituée autrement. Ont été étudiés 500 échantillons de sang des personnes âgées de 18 à 60 ans (âge moyen — 25,2 ans, âge médian — 21 ans). Un nombre élevé de personnes séropositives au PVB19 y a été enregistré déjà parmi les étudiants de 18–20 ans. Leur taux a fait 85,2±2,38% et s'est maintenu ensuite sans changements statistiquement significatifs dans toutes les catégories d'âge examinées ($df = 3$, $\chi^2 = 3,966$, $p = 0,266$).

Le plus grand nombre d'ADN des échantillons positifs au PVB19 a été obtenu dans la catégorie d'âge de 18 à 20 ans (11,1±7,41%). Dans la même catégorie ont été enregistrées les valeurs maximum de la teneur d'ADN PVB19 ($\geq 10^6$ UI/ml).

Ainsi dans les conditions du contact prolongé la constitution intense de l'immunité collective au PVB19 a eu lieu déjà parmi les personnes de la première catégorie d'âge (18–20 ans) due à la circulation cachée de l'agent dans cette population. Cette hypothèse est confirmée par le fait que dans l'échantillon de sang contenant l'ADN au PVB19 en concentration $1,1 \times 10^8$ UI/ml ont été détectés les anticorps IgM et IgG spécifiques au virus. Le taux des étudiants de 18–20 ans séropositifs au PVB19 (85,2%) excédait sensiblement l'indice de séroprévalence dans la même catégorie d'âge des habitants de Saint-Petersbourg hypothétiquement en bonne santé (33,3%).

3. Détection des marqueurs de l'IPV dans les échantillons de sang des travailleurs migrants d'Asie Centrale, résidant temporairement à Saint-Petersbourg

Dans ce chapitre sont présentés les résultats d'étude de l'immunité humorale au PVB19 chez les travailleurs migrants d'Asie Centrale titulaires du visa de travail, résidant à Saint-Petersbourg, effectuée pour évaluer l'importance de cette population dans la propagation de l'IPV.

Pour la détection des marqueurs de laboratoire de l'IPV ont été étudiés 114 échantillons de sang des travailleurs migrants des Républiques d'Ouzbékistan et de Tadjikistan à l'âge de 18 à 56 ans (âge moyen — 33,4 ans, âge médian — 33,5 ans).

Au total le nombre et le taux d'échantillons IgG positifs a fait 54 sur 114 soit 47,4±4,68%. Les échantillons de sang ont été répartis en 3 catégories d'âge. Les anticorps IgG spécifiques ont été détectés dans chacune d'elles (Tabl. 11).

Les échantillons IgG-positifs, obtenus des personnes de 18 à 30 ans, ont constitué 38,0±6,8% du nombre global d'échantillons étudiés. Dans la catégorie d'âge de 40 ans et plus ont été authentiquement révélées les différences ($p = 0,05$) de séroprévalence entre les travailleurs migrants

d'Asie Centrale résidant temporairement à Saint-Petersbourg (47,4%) et les habitants de la ville y résidant de manière permanente (72,5%).

4. Etude de l'influence de l'infection au PVB19 sur l'évolution de la maladie principale chez les malades atteints des affections onco-hématologiques

On apprend de la littérature spécialisée que l'IPV peut aggraver l'évolution des maladies accompagnées d'immunodéficience (oncologiques, hématologiques et autres).

L'objectif principal, tel que décrit dans ce chapitre, a été l'identification de la charge virale PVB19 par la méthode PCRTR chez les patients avant la greffe allogénique des cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) et peu après elle, de même que l'analyse des liens avec les niveaux des anticorps au PVB19 chez les patients après allo-GCSH.

Au total on a examiné 54 patients à l'âge médian 7,2 ans (0,6–19 ans) auxquels a été effectuée l'allo-GCSH. La plupart des malades (51 sur 54) de ce groupe a été observée pendant 2 mois après l'allo-GCSH. La majeure partie du groupe examiné a été composée des malades de la leucémie myéloblastique aiguë (n = 20; 37%) et de la leucose aiguë à lymphoblastes (n = 14; 26%). Un tiers de patients (33%) a été au stade de rémission après le traitement effectué auparavant. L'hémogramme, l'uroscopie, l'analyse biochimique du sérum sanguin etc faisaient partie des examens de laboratoire. La détection de l'ADN du PVB19, des virus herpétiques (CMV, EBV, HSV) et des poliovirus (BK, JC) a été effectuée avant l'allo-GCSH (0 jours) mais aussi 30 et 60 jours après la greffe.

La teneur moyenne de l'ADN et les niveaux des IgG-anticorps au PVB19 au moment de la greffe n'étaient pas en corrélation avec l'âge des patients examinés ni avec le statut de la maladie, l'état général des patients ou la présence des infections virales complémentaires.

La comparaison des niveaux moyens de la charge virale de l'ADN PVB19 ou de la concentration des IgG-anticorps au parvovirus pendant 30–60 jours après la thérapie intensive et l'allo-GCSH n'a révélé aucun changement dans le temps. La corrélation existe pourtant entre les résultats de ces examens de laboratoire et les manifestations cliniques chez les patients. Par exemple, les valeurs significatives de la charge virale ont été enregistrées avant l'allo-GCSH chez 28% de patients et 30 et 60 jours après l'allo-GCSH chez 29% et 30,4% respectivement, c'est-à-dire près de 70% de patients ont manifesté les résultats négatifs pendant la période après l'allo-GCSH. Avant l'allo-GCSH les IgG au PVB19 ont été révélés chez 37 patients (68,5%), après 30-ème jour — chez 41 patient (80,4%) et après 60-ème jour — chez 38 patients (77,6%). La révélation de l'ADN PVB19 aussi bien avant qu'après l'allo-GCSH ne s'accompagnait pas de la détection des IgM-anticorps à aucune étape d'observation.

La corrélation positive authentique a été remarquée entre la charge virale et les niveaux des IgG-anticorps au PVB19 selon tous les paramètres d'observation ($r = 0,351$; $p = 0,000008$), étant maximale dans le délai de 60 jours après l'allo-GCSH. Ainsi est démontrée la corrélation hautement authentique entre la charge virale initiale (avant l'allo-GCSH) et les niveaux des IgG-anticorps au parvovirus dans les différents délais d'observation (Fig. 14).

Il convient de remarquer qu'au niveau élevé des IgG au PVB19 on observe les problèmes de compatibilité

Tableau 11. Détection des IgG spécifiques au PVB19 dans les échantillons de sang des travailleurs migrants d'Asie Centrale dans les différentes catégories d'âge

Age (nombre d'années)	Nombre absolu d'échantillons étudiés	Dont IgG + au PVB19	
		Nombre absolu	Taux (%), M±m
18–30	50	19	38,0±6,86
31–40	33	18	54,5±8,67
41 et plus	31	17	54,8±8,94
TOTAL	114	54	47,4±4,68

du greffon qui, généralement, se révèlent plus fréquemment 60 jours après l'allo-GCSH ($r = 0,315$; $p = 0,034$; $n = 46$).

D'autre part, est authentiquement démontrée la corrélation entre la faible teneur en neutrophiles et thrombocytes (en moindre mesure — des hématies) dans le sang des malades et la concentration élevée des IgG-anticorps spécifiques au virus (Fig. 15A, B, C). Ce qui trahit le lien entre la persistance prolongée du parvovirus et le rétablissement ralenti d'hématopoïèse dans le délai de 30–60 jours après l'allo-GCSH.

Les corrélations analogues (moins exprimées) sont aussi remarquées entre la présence initiale du parvovirus et le rétablissement ralenti du taux d'hématies et de thrombocytes dans les sang (respectivement $r = -0,281$; $p = 0,02$; $r = -0,303$, $p = 0,01$).

La présence de l'ADN B19 virale dans le sang au 30-ème jour après l'allo-GCSH dans 100% de cas (14/14) a été associée à neutropénie fébrile, tandis qu'en absence de l'ADN du parvovirus la neutropénie fébrile a été constatée chez 68% de malades (23/34) ($p = 0,016$; $RR = 1,478$; 95% CI: 1,172–1,865).

Ainsi la présence de l'ADN du PVB19 dans les sang des enfants avant la greffe des cellules hématopoïétiques a été accompagnée d'accroissement du niveau des IgG-anticorps dans les sang à tous les moments de l'observation après la greffe étant associée à la neutro- et la trombopénie survenant après la réalisation de l'allo-GCSH.

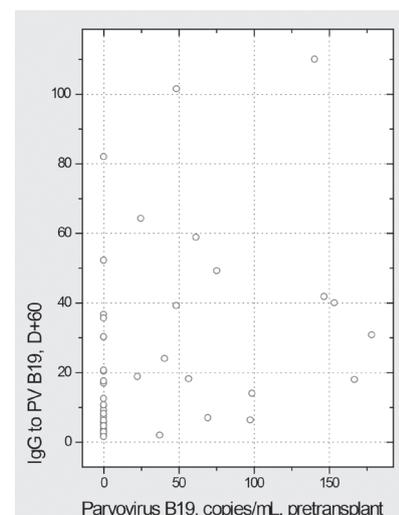


Figure 14. Corrélation entre la charge virale initiale PVB19 (jour 0) et la concentration des IgG-anticorps au parvovirus B19 au 60-ème jour ($r = 0,461$; $p = 0,0004$)

Sur l'axe d'abscisses — concentration du PVB19 (copies/ml), sur l'axe de coordonnées — niveaux des IgG-anticorps 2 mois après l'allo-GCSH.

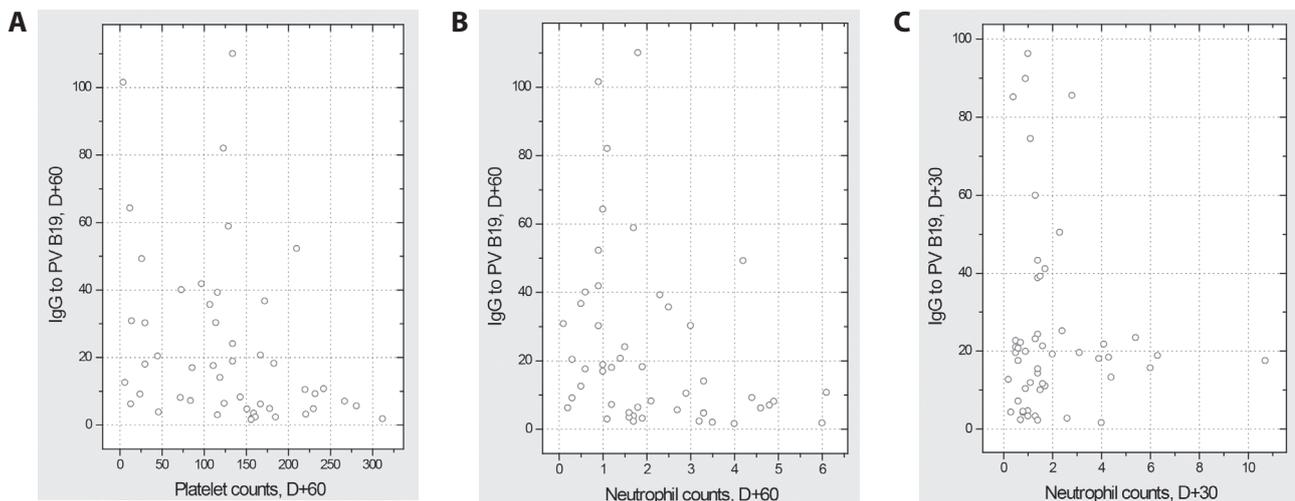


Figure 15. Corrélation entre les caractéristiques hématologiques et le niveau des IgG PVB19 chez les patients après l'allo-GCSH

A. Dépendance du nombre de thrombocytes dans le sang au jour +60 après l'allo-GCSH et les niveaux des IgG-anticorps au PVB19 au jour +60 ($r = -0.422$; $p = 0.001$). **B.** Corrélation négative entre le nombre de neutrophiles dans le sang au jour +60 et les niveaux des IgG-anticorps au PVB19 au jour +60 ($r = -0.422$; $p = 0.002$). **C.** Dépendance du nombre de neutrophiles dans le sang au jour +30 des niveaux des IgG-anticorps au PVB19 au jour +30 ($r = -0.380$; $p = 0.003$).

5. Caractéristique moléculaire génétique des isolats PVB19, obtenus des échantillons de sang des habitants de Saint-Petersbourg et de l'oblast de Léningrad

Pour l'obtention des isolats circulant sur les territoires de la Fédération de Russie il a été étudié 9 échantillons de sang des personnes d'âge différent, hypothétiquement en bonne santé, indépendamment de leur sexe, résidant à Saint-Petersbourg et dans l'oblast de Léningrad. Les séquences génétiques ont été déposées dans la base de données internationale GenBank sous les numéros: MH534950, MH166338, MG779501, MG779500, MG711455, MF481196, MF408298, MF405142, MT543168. Tous les échantillons analysés étaient du génotype 1 sous-type 1A. Pour révéler les liens phylogénétiques ont été utilisés 7 isolats PVB19. Ces séquences nucléotidiques peuvent être divisées en deux sous-groupes: 6 isolats (85,7%) faisaient partie du sous-groupe 1A2 et un isolat (14,3%) — du sous-groupe 1A1. Les relations phylogénétiques entre les isolats étudiés et les séquences de référence sont représentées sur le Fig. 16.

Les séquences obtenues dans cette recherche sont étroitement liées avec celles détectées auparavant en 2010–2011 sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest et en 2005–2011 sur le territoire de la Fédération de Russie dans les travaux d'autres groupes de recherche. Ces données témoignent de la circulation continue du virus. Un certain partitionnement du virus par années laisse pourtant croire en la possibilité de son importation réitérée.

Analyse phylogénétique comparée des échantillons étudiés. Les isolats obtenus des personnes hypothétiquement en bonne santé de Saint-Petersbourg et de l'oblast de Léningrad ont été confrontés avec ceux de la République de Kazakhstan et la République de Serbie obtenus auparavant (en dehors de cette recherche). Tous les isolats ont été attribués au génotype 1A.

Dans chaque groupe se sont trouvés les isolats appartenant aussi bien au sous-groupe 1A1 qu'au sous-groupe 1A2 avec la prédominance de tel ou autre sous-génotype dans la population. La confrontation des isolats du PVB19 a révélé la similitude des souches PVB19 dans les sous-groupes 1A1 et 1A2.

En même temps on remarque certaines particularités géographiques dans la répartition des sous-types 1A: prédominance des isolats du sous-type 1A1 obtenus des échantillons de sang des personnes hypothétiquement en bonne santé de la République de Kazakhstan et des isolats du sous-type 1A2, obtenus des échantillons de sang des personnes hypothétiquement en bonne santé de la Fédération de Russie et de la République de Serbie. La détection dans le cadre d'un seul sous-type des isolats proches pour leur composition nucléotidique sur les territoires des différentes régions géographiques peut signifier l'origine commune des isolats, mais aussi témoigner de la propagation des souches du PVB19 due aux processus migratoires et à la mondialisation. La détection des séquences nucléotidiques de l'ADN PVB19, sous-type 1A2, constituant une branche particulière (République de Kazakhstan) peut témoigner de l'endémicité de ces isolats pour le territoire indiqué.

Les résultats obtenus témoignent de la circulation active du PVB19 dans les pays d'Europe et d'Asie.

Conclusion

Ainsi sur l'exemple d'un territoire aussi étendu comme le District fédéral Nord-Ouest de la Fédération de Russie est confirmée la prévalence du parvovirus dans le pays.

Il a été démontré que la constitution de l'immunité collective au PVB19 dépend de tels facteurs comme la densité de la population et la durée des contacts sociaux.

Une tendance s'est manifestée au cours des dernières années — celle de propagation des maladies infectieuses due aux processus migratoires actifs. Chaque année un grand nombre de travailleurs migrants arrive en Russie des pays d'Asie Centrale.

Les travailleurs migrants qui n'ont qu'un faible niveau de l'immunité grégaire sans aucun doute servent de cible facile à l'infection au PVB19. Le resserrement local, qui caractérise les conditions de vie de ces communautés ethniques à Saint-Petersbourg, peut contribuer à la propagation active de l'infection avec implication des résidents permanents de la ville, y compris ceux des groupes de risque, au processus infectieux.

Il est prouvé que l'infection par le PVB19 des patients, atteints des maladies hématologiques, est en corrélation authentique avec l'aggravation de l'évolution de la maladie principale.

Il a été démontré sur le fondement de l'analyse phylogénétique effectuée sur les isolats PVB19 que dans les conditions de leur propagation naturelle les isolats PVB19, obtenus

aussi bien en Fédération de Russie que dans d'autres zones géographiques du monde, sont en grande partie homologues.

Les résultats obtenus témoignent globalement d'une signification médicale importante de l'IPV et de la nécessité d'organiser des recherches ultérieures axées sur les particularités géographiques et sociales de propagation de l'IPV,

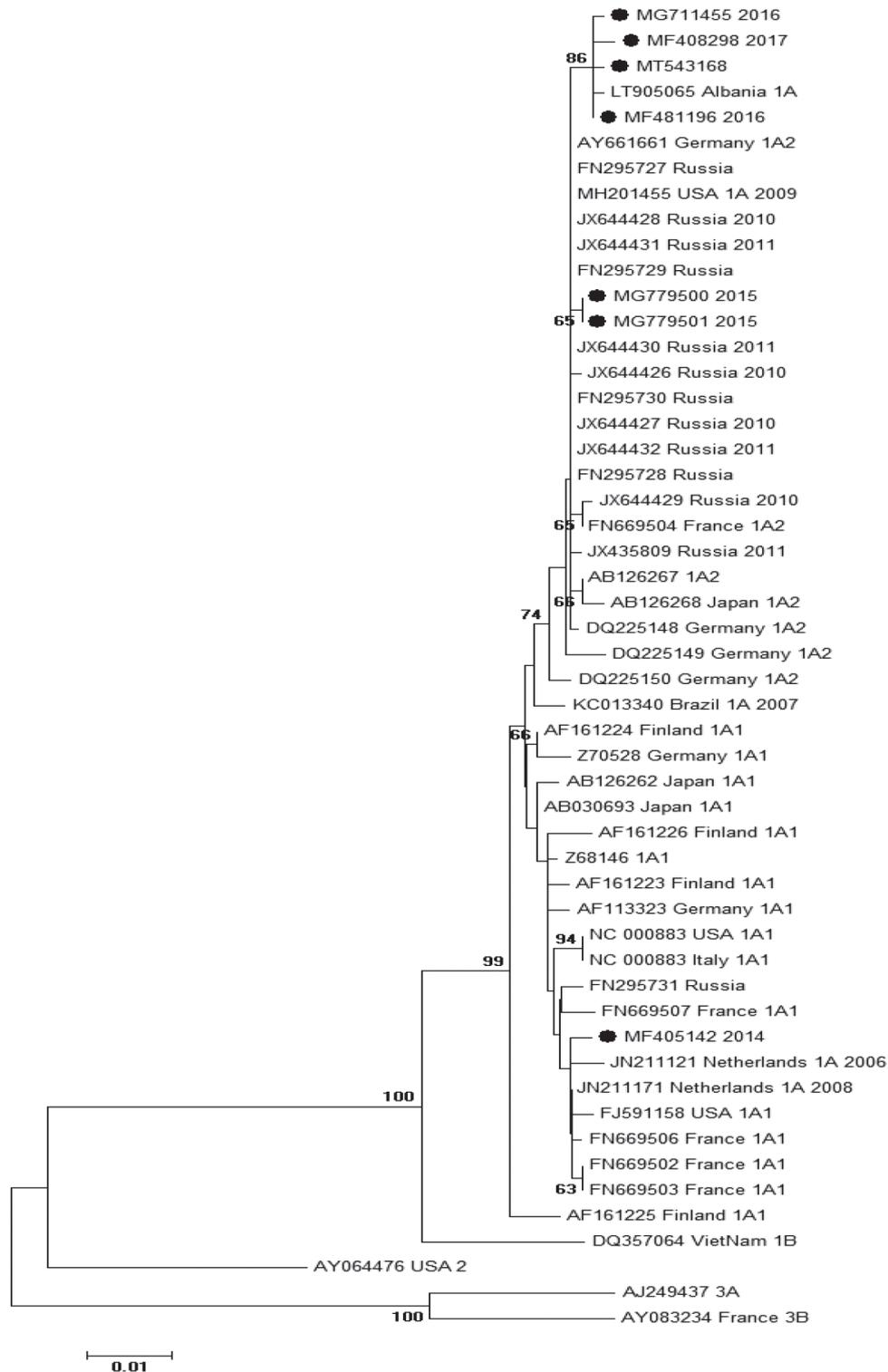


Figure 16. Dendrogramme caractérisant les relations phylogénétiques entre les isolats étudiés du PVB19 obtenus des échantillons de sang des personnes résidant à Saint-Petersbourg et dans l'oblast de Léningrad (●) comparées à celles représentées dans la base de données internationale GenBank avec mention du génotype, de l'origine géographique et de la date de collecte des matières biologiques. Sont données les valeurs bootstrap ≥ 60

sur l'influence de l'infection à PVB19 sur l'évolution des maladies comme les anémies chroniques, les états d'immunodéficience et autres, et sur les principes du diagnostic de l'IPV dans les groupes de risque. Sont nécessaires aussi

d'autres recherches moléculaires et génétiques pour élargir nos connaissances sur les caractéristiques biologiques du PVB19, sur les particularités de sa propagation et de son évolution.

Publications

1. Antipova A.Y., Bichurina M.A., Lavrentieva I.N. On the implementation of the WHO Western pacific regional plan of action for measles elimination // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8 (4): 465–472.
2. Bichurina M.A., Lavrentyeva I.N., Zheleznova N.V., Romanenkova N.I., Kubar O.I. Solidarity in the concept of vaccinal prevention of infections — a new aspect of ethics // *Ethics of vaccination (criteria for scientific and humanitarian breakthrough)* / Ed by. O.I. Kubar. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2018: 145–158.
3. Bichurina M.A., Zheleznova N.V., Lavrentieva I.N., Antipova A.Y., Kuliashova L.B., Totolian A.A. Study of ELISA test-systems of different formats for detection of measles virus specific IgM in different geographic zones // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8 (2): 230–234. (In Russ.)
4. Camara J., Antipova A.Yu., Bichurina M.A., Zarubaev V.V., Magassouba N., Lavrentieva I.N. Implementation of the program of measles eliminaton in the WHO African Region // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9 (3–4): 449–456.
5. Khamitova I.V., Lavrentyeva I.N., Averyanova M.Yu., Chukhlovina A.B., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Parvovirus B19 incidence, specific antibody response, and delayed hematopoietic recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Cell. Ther. Transplant*. 2018; 7 (1): 36–43.
6. Khamitova I.V., Ostankova Yu.V., Antipova A.Yu., Semenov A.V., Lavrentieva I.N. Molecular-genetic characteristics of Parvovirus B19 isolates circulating in The North-Western Federal District // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018; 6: 55–66.
7. Khamitova I.V., Ostankova Y.V., Antipova A.Y., Lavrentieva I.N. Molecular genetic characteristics of parvovirus B19 isolates circulating in the Northwestern Federal District // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018, 6: 55–61.
8. Kraeva L.A., Tokarevich N.K., Lavrentyeva I.N., Roshchina N.G., Kaftyreva L.A., Kunilova E.S., Kurova N.N., Stoyanova N.A., Antipova A.Yu., Svarval A.V., Zueva E.V., Porin A.A., Rogacheva E.V., Zheltakova I.R., Khamitova I.V., Timofeeva E.V., Bepalova G.I. Infection of labour migrants from Central Asia and residents of St. Petersburg and their susceptibility to various infectious diseases // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8 (1): 61–70. (In Russ.)
9. Lavrentieva I.N., Antipova A.Y., Bichurina M.A., Khamitova I.V., Nikishov O.N., Kuzin A.A. Markers of parvovirus infection in individuals with exanthemic diseases and in risk groups // *Journal Infectology*. 2019; 11 (3): 110–117. (In Russ.)
10. Lavrentieva I.N., Khamitova I.V., Camara J., Antipova A.Y., Bichurina M.A., Magassouba F.N., Nikishov O.N., Kuzin A.A., Semenov A.V. The status of humoral immunity to Parvovirus B19 in population of certain geographical regions // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97 (3): 233–241. (In Russ.)
11. Lavrentyeva I.N., Khamitova I.V., Slita A.V., Levkovski A.E., Diallo A.A., Diallo A.K., Sow T.C., Naydenova E.V., Agafonov D.A., Senichkina A.M. Impact of coinfection of PV B19 on the course and prognosis of malaria caused by plasmodium falciparum // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8 (3): 383–387.
12. Nikishov O.N., Kuzin A.A., Zobov A.E., Lavrentieva I.N., Antipova A.Y., Ostankova Y.V., Khamitova I.V., Nikishov S.N. Results of a study of parvovirus B19 (Parvoviridae, Parvovirinae, Erythroparvovirus, Primate erythroparvovirus 1) prevalence and circulation activity in socially significant categories of the population // *Vopr. Virusol*. 2020; 65 (3): 143–149.

Elaboration des moyens de prévention et thérapie des infections virales a impact social

Etant donné l'actualisation de l'infection à coronavirus, pendant la période couverte par le rapport le laboratoire a étudié le modèle de l'infection provoquée par le coronavirus OC43 dans la culture cellulaire. Au cours du travail dans la lignée cellulaire a été choisie la culture la plus permissive sur laquelle ont été optimisées les conditions de cultivation et déterminées les caractéristiques de croissance du virus.

Le modèle obtenu a servi pour analyser les propriétés de l'éventail des corps chimiques composés sur la base d'alcaloïde naturel de la cytosine (Fig. 17) et identifier 9 compo-

sés manifestant une forte activité antivirale. L'indice de sélectivité de celui, qui était le plus prometteur, est 89. Ainsi le modèle élaboré permet d'effectuer le screening de l'activité antivirale des composés chimiques à l'égard de l'infection à coronavirus.

On a poursuivi le travail de recherche et d'élaboration des nouveaux inhibiteurs synthétiques bas-moléculaires des virus de la grippe. A été démontré le haut potentiel des dérivés de l'alcool naturel de base du ginsénole (Fig. 18). A l'égard du plus actif de ces dérivés il a été démontré l'effet inhibiteur ciblé agissant sur l'activité fusogène de l'hémagglutinine virale, qui explique sa capacité de bloquer la re-

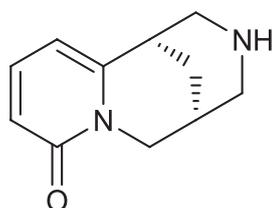


Figure 17. Structure de la cytosine

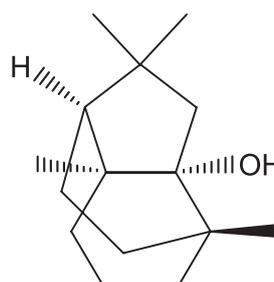


Figure 18. Structure du ginsénole

production du virus de la grippe aux stades les plus précoces du cycle viral. Il est important que l'activité du composant leader s'est manifestée aussi bien à l'égard de la souche de la grippe résistante à la rimantadine (Fig. 19A) qu'à l'égard de celle résistante à l'oseltamavir (Fig. 19B), ce qui témoigne de sa capacité de surmonter l'antibiorésistance des virus représentant un grave problème pour l'emploi des nouveaux produits dans la pratique clinique.

A été également étudiée la capacité du virus de la grippe d'acquisition de la résistance au dérivé du ginsénole et les propriétés de la souche résistante obtenue. La variante résistante du virus a été obtenue par le passage sérique du virus en présence des concentrations croissantes du composé. Il a été démontré qu'au cours de 8 passages dans la culture cellulaire les valeurs de IC₅₀ du produit anti-grippal, passé en présence du produit, ont augmenté de 15 fois comparées à celles de IC₅₀ pour le virus de référence. Ce qui est le témoignage de la capacité du ginsamid dérivé, comme aussi d'autres produits antigrippaux du mécanisme direct d'action, d'induction de la résistance aux médicaments.

Les propriétés pathogénétiques du virus antibiorésistant ont été étudiées dans les tests sur le modèle de la pneumonie grippale chez les souris blanches. Les groupes des souris ont été infectés par les doses égales du virus initial (embrional), passivé dans la culture cellulaire pure sans ajout d'aucun produit, et virus passivé en présence du ginsénole dérivé. A titre de critères de pathogénicité

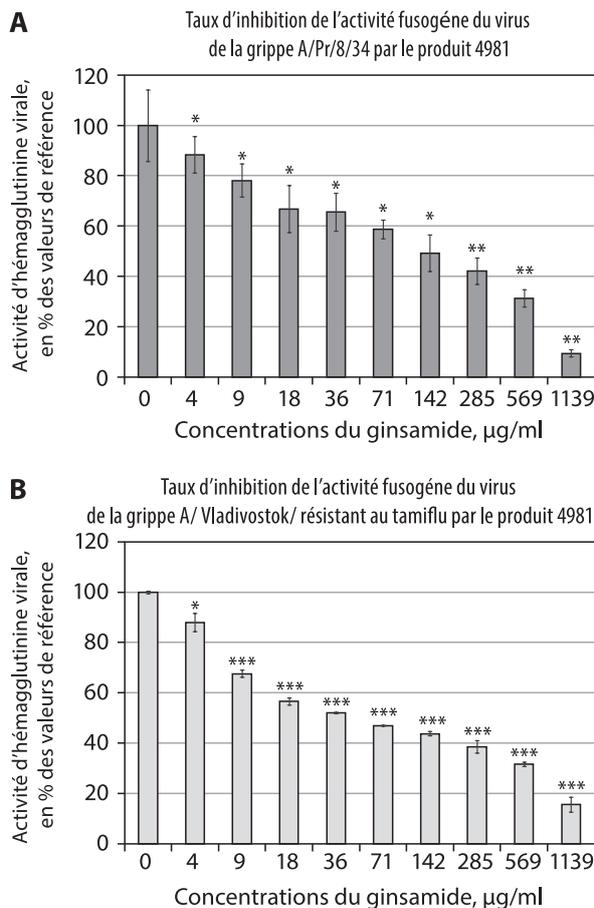


Figure 19. Activité anti-fusogène directe du dérivé du ginsénole à l'égard de l'hémagglutinine du virus de la grippe A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (A) et de la souche de la grippe A/Vladivostok/02/09 (H1N1) résistante à l'oseltamavir (B)

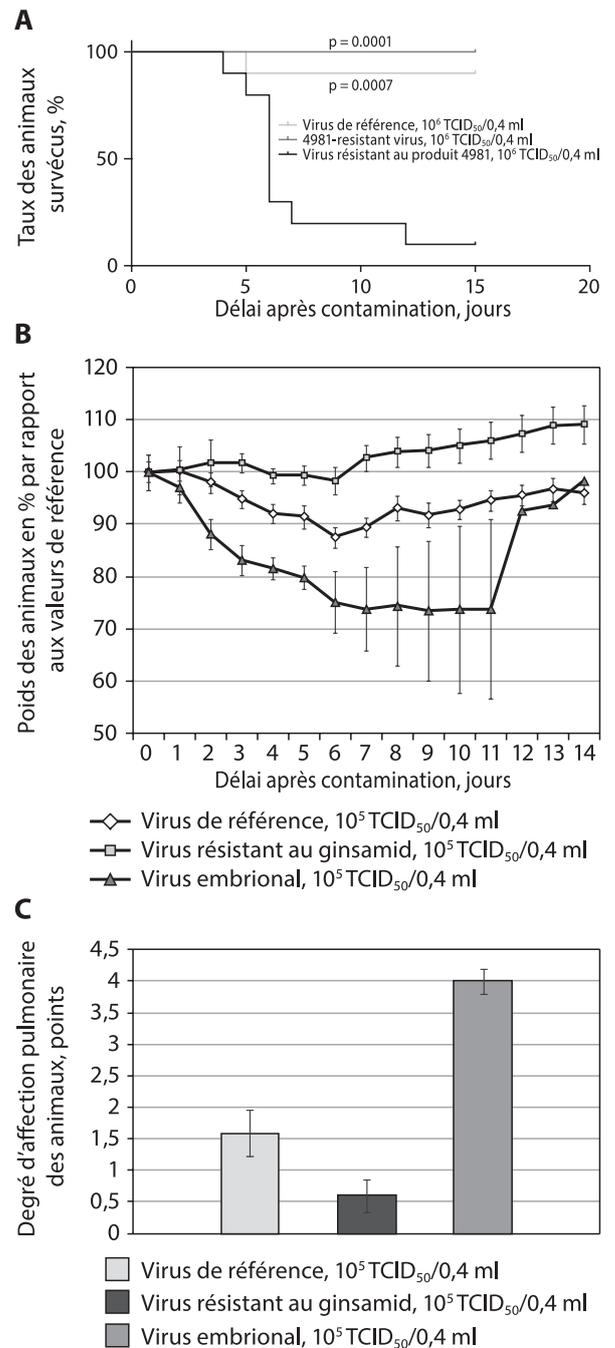


Figure 20. Evolution des issues fatales des animaux de laboratoire (A), évolution de leur poids (B) et degré d'affection pulmonaire (C) au cours de la pneumonie grippale provoquée par les virus (embrional, de référence et résistant au dérivé du ginsénole) de la grippe A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

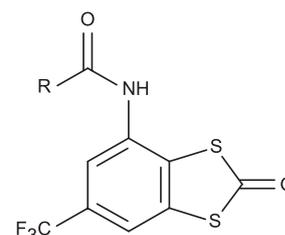


Figure 21. Structure générale des composés — dérivés des benzodithioles

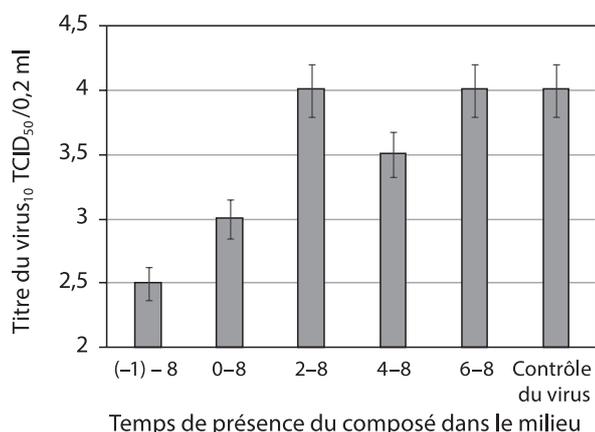


Figure 22. Activité infectieuse du virus de la grippe A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) en fonction du moment d'apport du composé 4d dans le milieu de culture

on a étudié le taux de mortalité spécifique des animaux, l'évolution de leur poids de même que les dimensions des foyers de la pneumonie post-grippale dans les poumons. Les recherches effectuées ont démontré qu'au cours de la passivation dans la culture cellulaire MDCK la pathogénicité du virus diminue comparée à celle du virus embryonal. Statistiquement ceci s'est manifesté par une baisse significative de la mortalité des animaux (Fig. 20A), la normalisation de leurs caractéristiques poids (Fig. 20B), de même que par la diminution des dimensions des foyers d'affection pulmonaire au stade de la pneumonie post-grippale (Fig. 20C).

On a poursuivi la recherche des inhibiteurs efficaces de la reproduction du virus de la grippe entre les banques des composés chimiques d'autres classes structurales. Ainsi au cours des recherches a été démontré un haut potentiel des composés des classes d'azoloazines et des dérivés de verdazil à l'égard du Cocksackievirus B3. A été également démontrée une forte activité inhibitrice des composés de la classe des benzoditioles et azoloazines contre le virus de la grippe.

Dans la série des benzoditioles (Fig. 21) ont été étudiés 33 composés dont 14 (42%) avaient l'index de sélectivité supérieur à 10. L'index de sélectivité du composé leader avec le substitut pipéridique était 29.

Pour une étude plus détaillée de l'activité du composé-leader de ce groupe 4d a été organisée une série d'expériences d'évaluation de son influence sur la production

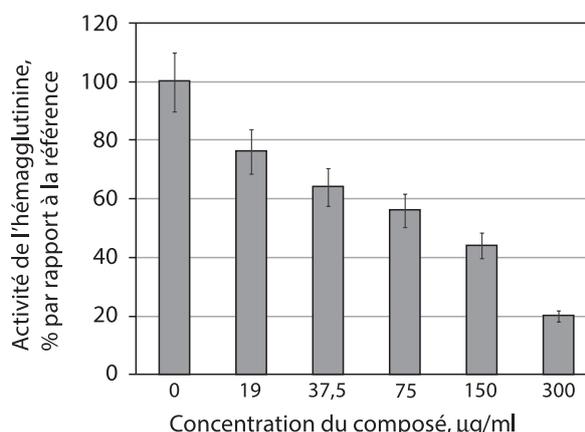


Figure 23. Activité inhibitrice du composé 4d à l'égard de l'hémagglutinine du virus de la grippe A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

du virus dans la culture cellulaire en fonction du moment de son apport. Les résultats obtenus sont présentés sur le Fig. 22.

Comme il s'en suit des données présentées, le composé 4d a fait preuve de sa plus forte activité aux stades précoces du cycle viral (0–2 heures après contamination), qui témoigne de ce que ses cibles les plus probables étaient les protéines virales, jouant le rôle déterminant à ce stade de la reproduction virale — HA et M2. Afin de vérifier cette hypothèse a été étudiée la capacité du composé 4d d'inhiber l'activité fusogène de l'hémagglutinine virale. Les données obtenues sont présentées sur le Fig. 23.

Comme il s'en suit des données présentées, le composé 4d a fait preuve, en fonction de sa dose, de l'activité inhibitrice à l'égard de l'hémagglutinine virale, ce qui explique son activité antivirale et permet d'envisager le groupe de benzoditioles dérivées comme prometteur pour affinement ultérieur des structures chimiques en but d'identification des substances aux propriétés pharmacologiques optimales.

A été caractérisée l'activité antigrippale des composés à la base des dérivés de la purine provenant des différentes banques des composés chimiques. Il a été démontré qu'en présence d'une activité inhibitrice virale modérée des composés de ce groupe ils sont capables de bloquer la reproduction aussi bien du virus de la grippe A que celui de la grippe B, ce qui témoigne de leur vaste potentiel d'activité et de l'intérêt de poursuivre l'étude des propriétés biologiques des composés de ce groupe.

Publications

- Andreeva O.V., Garifullin B.F., Zarubaev V.V., Slita A.V., Yesaulkova I.L., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. Synthesis of 1,2,3-triazolyl nucleoside analogues and their antiviral activity // *Mol. Divers.* 2020; 25 (1): 473–490. doi: 10.1007/s11030-020-10141-y
- Efremova M.M., Molchanov A.P., Starova G.L., Muryleva A.A., Slita A.V., Zarubaev V.V. 1,3-Dipolar cycloaddition of N-allyl substituted polycyclic derivatives of isoindole-1,3-dione with nitrones and nitrile oxides: an experimental and theoretical investigation // *Tetrahedron.* 2020; 76 (15): 131104. doi: 10.1016/j.tet.2020.131104
- Elkina N.A., Burgart Y.V., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Maslova V.V., Triandafilova G.A., Solodnikov S.S., Muryleva A.A., Misiurina M.S., Slita A.V., Zarubaev V.V., Saloutin V.I. Competitive routes to cyclizations of polyfluoroalkyl-containing 2-tolylhydrazinylidene-1,3-diketones with 3-aminopyrazoles into bioactive pyrazoloazines // *J. Fluor. Chem.* 2020; 240: 109648. doi: 10.1016/j.jfluchem.2020.109648
- Esaulkova Ya.L., Muryleva A.A., Sinegubova E.O., Belyaevskaya S.V., Garshinina A.V., Kireeva M.A., Volobueva A.S., Slita A.V., Kadyrova R.A., Zarubaev V.V. Mechanisms of antiviral activity of sage-leaved rock-rose extract (*Cistus salvifolius*) against human respiratory viruses // *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020; 65 (7–8): 8–17. (In Russ.) doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-8-17
- Ilyina I.V., Patrusheva O.S., Zarubaev V.V., Misiurina M.A., Slita A.V., Esaulkova I.L., Korchagina D.V., Gatilov Y.V., Borisevich S.S., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Influenza antiviral activity of F- and OH-containing isopulegol-derived octahydro-2H-chromens // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020; 31: 127677. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127677

6. Khomenko T.M., Zarubaev V.V., Lantseva K.S., Volobueva A.S., Slita A.V., Borisevich S.S., Korchagina D.V., Komarova N.I., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. New type of anti-influenza agents with benzo[d][1,3]dithiol core // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020; 30 (24): 127653. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127653
7. Shcherbakov K.V., Artemyeva M.A., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Volobueva A.S., Misiurina M.A., Esaulkova I.L., Sinogubova E.O., Zarubaev V.V. 7-Imidazolyl-substituted 4'-methoxy and 3',4'-dimethoxy-containing polyfluoroflavones as promising antiviral agents // *J. Fluor. Chem.* 2020; 240: 109657. doi: 10.1016/j.jfluchem.2020.109657
8. Ulomskiy E.N., Ivanova A.V., Gorbunov E.B., Esaulkova I.L., Slita A.V., Sinogubova E.O., Voinkov E.K., Drokin R.A., Butorin I.I., Gazizulina E.R., Gerasimova E.L., Zarubaev V.V., Rusinov V.L. Synthesis and biological evaluation of 6-nitro-1,2,4-triazoloazines containing polyphenol fragments possessing antioxidant and antiviral activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020; 30 (13): 127216. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127216
9. Volobueva A.S., Egorova A., Galochkina A.S., Ekins S., Zarubaev V.V., Makarov V.A. The Evolution of Pleconaril: modified O-alkyl linker analogs have biological activity towards Coxsackievirus B3 Nancy // *Molecules.* 2020; 25 (6): E1345. doi: 10.3390/molecules25061345
10. Volobueva A.S., Zarubaev V.V., Lantseva K.S. Development of antiviral therapeutics for Coxsackievirus type B3 infection // *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020. 2021; 11 (1): 57–67. doi: 10.15789/2220-7619-DOA-1273
11. Zarubaev V.V., Garshina A.V., Slita A.V., Belyaevskaya S.V., Lavrentieva I.N. Antiviral activity of Kagocel on the model of experimental lethal influenza infection // *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020; 65 (1–2): 15–20. (In Russ.) doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-15-20
12. Zarubaev V.V., Slita A.V., Sinogubova E.O., Muryleva A.A., Lavrentieva I.N. Antiviral activity of enisamium iodide against influenza and ARVI viruses in vitro on various cell lines // *Ter. Arkh.* 2020; 92 (11): 45–50. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000872

LABORATOIRE D'IDENTIFICATION DES PATHOGÈNES

Chef du laboratoire: Alyona Svarval

Chercheurs: N. Roschina, L. Kouliashva, D. Starkova, R. Ferman

1. Notre travail avait comme objectifs l'étude des particularités séroépidémiologiques d'infection de la population de Saint-Petersbourg par *H. pylori* dans la période actuelle, des propriétés moléculaires biologiques des souches *H. pylori* circulant sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest de même que l'étude de leur sensibilité aux produits antibactériens et probiotiques.

Afin d'étudier la prévalence de l'infection à *H. pylori* parmi les enfants de Saint-Petersbourg en 2007–2018 a été organisé le screening de 1969 enfants et adolescents de l'âge de 0 à 19 ans pour détecter la présence de l'infection à *H. pylori* (961 personne en 2007–2011 et 1008 personnes en 2012–2018). Ont été examinées les personnes ne présentant pas les manifestations cliniques de l'infection à *H. pylori* et résidant à Saint-Petersbourg. Le screening de détection des anticorps à *H. pylori* et CagA *H. pylori* a été effectué par la méthode IFA au moyen des test-systèmes fabriqués par DRG (Allemagne) et Biohit (Finlande). Les résultats du screening témoignent de ce que globalement 39,54±1,6% d'enfants et adolescents examinés possédaient en 2007–2001 les anticorps à l'antigène bactérien *H. pylori*. Cependant les anticorps à la protéine CagA *H. pylori*, associée à la toxine, ont été détectés chez 37,77±1,6% d'enfants et adolescents examinés au cours de ces années. En 2012–2018 les résultats du screening témoignent de ce que globalement 19,54±1,2% d'enfants et adolescents examinés possédaient les anticorps à l'antigène bactérien *H. pylori*. Les anticorps à la protéine CagA *H. pylori*, associée à la toxine, ont été détectés chez 17,76±1,2% de personnes examinées. Ainsi la situation épidémique actuelle à l'égard de l'infection *H. pylori* peut être caractérisée par la baisse d'inféctiosité dans la jeune génération. C'est-à-dire l'étude effectuée a révélé les indices de ce qu'on appelle «l'effet de cohorte» observé dans certains pays de l'Europe Occidentale, de l'Amérique du Nord et du Japon. Il est nécessaire de continuer l'étude de ces particularités de la situation épidémique actuelle.

A été effectué l'analyse du polymorphisme génomique des souches de *H. pylori*, isolées à partir des malades des différents groupes à Saint-Petersbourg. On a établi une hétérogénéité génétique de 58 souches *H. pylori*: 40 (68,9%) souches étaient *cagA*-positives, 37 (63,8%) — *oipA*-positives; le gène *vacA* a été révélé dans les différentes variantes alléliques dans toutes les souches (100%). Chez les patients atteints de la gastrite chronique le taux de *cagA*+ souches *H. pylori* a fait 57,1%, chez les patients souffrant de la maladie ulcéreuse duodénale et du cancer de l'estomac — 82,6% et 100% respectivement. Pratiquement à parts égales les souches *oipA*+ ont été détectées chez les patients atteints de la gastrite chronique (57,1%) et de la maladie ulcéreuse (60,9%). Les allèles dominants du gène *vacA* étaient *vacAs1* (82,7%), *vacAm1* (53,4%) et *vacAi1* (60,3%). Toutes les souches *cagA*-positives étaient porteuses de l'allèle *vacAs1* et, inversement, toutes les souches du génotype *vacAs2* se caractérisaient par l'absence du gène *cagA*. Le taux des souches du génotype *cagA*+/*vacAs1* chez les malades

atteints de la gastrite chronique a fait 57,1% contre 82,6% et 100% chez les malades souffrant de la maladie ulcéreuse et du cancer de l'estomac. Sur 23 souches isolées à partir des personnes atteintes de la maladie ulcéreuse une seule possédait le génotype *vacAs2* (*cagA*-). Il a été révélé neuf génotypes combinés parmi lesquels le plus fréquent était *cagA*+/*oipA*+/*s1/m1/i1* (37,9%), qui a réuni 22 souches isolées à partir des patients atteints de la gastrite chronique, la maladie ulcéreuse duodénale et le cancer de l'estomac.

En étudiant l'antibiorésistance des souches isolées de *H. pylori*, on a établi que 40 (30%) d'entre elles étaient résistantes à la clarithromycine, 31 (23,3%) — à la lévofloxacine, 6 (4,5%) — à l'amoxicilline, 1% (0,8%) — à la tétracycline. Comme résultat de séquençage de la région du gène 23S rRNA Clar des isolats de *H. pylori* on a détecté les mutations ponctuelles dans les positions suivantes: G1513A, A1821G, G1826A, T1830C, A2142G, A2143G, T2182C, T2244C. La mutation T2244C a été détectée dans toutes les souches *H. pylori* résistantes à la clarithromycine. Ainsi a été révélé le haut niveau de résistance des souches *H. pylori* à la clarithromycine et à la lévofloxacine ce qui suggère la nécessité d'effectuer un test individuel de leur sensibilité avant de choisir le schéma de traitement d'éradication. L'analyse des mutations ponctuelles dans la région 23S rRNA a révélé l'hétérogénéité génétique des isolats *H. pylori* résistant à la clarithromycine. Le 18.12.2019 dans la GenBank ont été déposées les séquences nucléotidiques du gène *Helicobacter pylori* 23S ribosomal RNA gene (*Helicobacter pylori* strain HP30Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822715.1; *Helicobacter pylori* strain HP246Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822718.1; *Helicobacter pylori* strain HP64Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822719.1; *Helicobacter pylori* strain HP156Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822724.1; *Helicobacter pylori* strain HP80Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822794.1; *Helicobacter pylori* strain HP199Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822799.1; *Helicobacter pylori* strain HP202Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822927.1; *Helicobacter pylori* strain HP229Rus 23S ribosomal RNA gene, partial sequence GenBank: MN822928.1).

En tenant compte de l'acquisition de la résistance de *H. pylori* aux antibiotiques employés pour son éradication, reste d'actualité la question de la recherche des nouveaux médicaments qui pourraient exercer une action bactéricide ou bactériostatique contre ce microbe. L'objectif de notre travail a été d'étudier l'influence de la metformine sur la croissance de *H. pylori* *in vitro*. Pour les besoins de la recherche ont été sélectionnées 4 souches de *H. pylori* aux propriétés typiques. Il a été révélé que la metformine dans les concentrations de plus de 1 mg/ml exerce une action inhibitrice sur la croissance de *H. pylori*. La possibilité de son utilisation comme produit anti-hélicobactérien appelle à une étude ultérieure.

A été poursuivie l'étude de l'influence des probiotiques et auto-probiotiques sur la croissance de *H. pylori*. Il est connu que les probiotiques utilisés pour le traitement de *H. pylori* ne sont pas toujours efficaces. Ils peuvent exercer une faible action anti-hélicobactérienne et être rapidement éliminés de l'organisme. Les auto-probiotiques, microorganismes non pathogènes obtenus de l'organisme du patient et qui lui sont introduits ensuite en but thérapeutique, possèdent plusieurs avantages par rapport aux probiotiques: tolérance immunologique et absence de réaction de rejet par le microbiote. On a étudié l'influence exercée par les souches probiotiques *Enterococcus faecium* L3 (L3), *Enterococcus faecium* SF-68 (SF) et 10 souches auto-probiotiques *Enterococcus faecium* (AP), isolées de l'estomac et de l'intestin des patients atteints de l'infection à *H. pylori*, sur la croissance des souches *H. pylori*. Les zones d'inhibition de croissance (3–15 mm) ont été déterminées après l'incubation de *H. pylori* dans les conditions micro-aérophiles. Les souches *H. pylori* ont manifesté une sensibilité différente aux probiotiques et auto-probiotiques. L3, SF et AP ont inhibé la croissance de *H. pylori* à 79%, 64% et 60–78% respectivement. Deux souches des auto-probiotiques *Enterococcus faecium* étaient plus actives que les probiotiques (diamètre de la zone d'inhibition 13–15 mm). Les résultats de cette étude révèlent une plus forte activité des souches probiotiques *Enterococcus faecium* L3 (L3), *Enterococcus faecium* SF-68 (SF) et des 10 souches auto-probiotiques *Enterococcus faecium* (AP), de même que la nécessité de sélection des produits les plus actifs contre une souche concrète de *H. pylori*.

Par la méthode PCR ont été révélés cinq INDEL-marqueurs dans l'ADN de 20 souches *H. pylori* isolées à Saint-Petersbourg. On a effectué le classement des INDEL-génotypes révélés ensemble avec 21 souche provenant de la base de données GenBank et construit l'arbre phylogénétique par la méthode MST (minimal spanning tree) au moyen du package de logiciels Bionumerix 7.6. Pour 20 souches de Saint-Petersbourg on a révélé 13 génotypes individuels dont 17 souches font partie de la classe de différenciation européenne (*hpEurope*), 2 souches — de celle de *hspEAsia* (SP980, SP994) et encore une — de *hspWAfrica* (SP981). Le génotype le plus fréquent, révélé dans la classe européenne, comprend six souches de Saint-Petersbourg et deux souches provenant de la base de données GenBank. Cette recherche a été effectuée ensemble avec «l'Institut fédéral antipesteux de Rostov-sur-le-Don» de Rospotrebnadzor.

2. A été poursuivie l'étude de la situation épidémique actuelle relative aux infections sexuellement transmissibles dans le District fédéral Nord-Ouest et des populations des agents pathogènes sur la base des approches génomique et protéogénomique.

On a continué l'étude de la gamme des génotypes de l'ADN du virus du papillome humain (VPH) (types 16, 26, 31, 33, 35, 38, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82), de la fréquence de leur incidence et de la charge virale. A cet effet ont été examinées 578 personnes de l'âge de 18 à 50 ans. L'identification de l'ADN du virus du papillome humain du haut risque cancérigène dans 3 groupes phylogénétiques avec l'évaluation de la charge virale globale a révélé la positivité de 20% d'échantillons étudiés. Le groupe VPH phylogénétique, détecté le plus fréquemment, a été A9 (génotypes 16, 31, 33, 35, 52, 58) — dans 7,14% de cas, suivi par le groupe VPH phylogénétique A7 (génotypes 18, 39,

45, 59) — dans 6,9% de cas, et le groupe VPH phylogénétique A5,6 (génotypes 51, 56) — dans 5,9% de cas. L'étude ultérieure a révélé que dans la structure des génotypes VPH chez les femmes à Saint-Petersbourg prévalait le génotype 16, les génotypes 51, 53 et 56 faisant partie du groupe dominant. Chez les hommes on détectait le plus souvent les génotypes 16, 52, 53. Chez les femmes l'infection par un seul génotype a été révélée dans 55,9% de cas, par 2 et plus génotypes — dans 42,86% de cas. Chez les hommes l'infection par un seul génotype constatée dans 57,14% de cas, l'infection multiple par 2 et plus génotypes — dans 42,86% de cas. La charge virale chez les femmes variait entre 1,6 et 7,7 Ig VPH par 10^5 cellules. Chez les hommes elle était de 1,9 à 5,5 Ig VPH par 10^5 cellules. La catégorie d'âge ciblée comme groupe de risque est celle de 20–29 ans (la fréquence de détection du VPH à haut risque cancérigène dans cette catégorie excédait 50%). Ainsi ont été obtenues des nouvelles connaissances sur les génotypes dominants du virus du papillome humain, sur la fréquence de leur incidence dans les différentes catégories d'âge chez les femmes et chez les hommes à Saint-Petersbourg. Elles seront utiles pour planifier et élaborer les manifestations de surveillance épidémiologique, traitement et prévention de l'infection au VPH.

A été poursuivi l'examen épidémiologique de la prévalence des infections à virus herpétique (HSV1,2, HHV6, EBV, CMV) dans la population de Saint-Petersbourg. L'examen a été effectué par la méthode PCR TR. Le sang, la salive et le matériel biologique du tractus urogénital ont servi de matière d'étude. L'isolement de l'ADN a été effectué à l'aide du kit de réactants «ADN-sorb-AN» (AmpliSens, Moscou). Pour les besoins de la recherche on a utilisé également les kits de réactants «AmpliSens HSV I, II-FL» et «AmpliSens EBV/CMV/HHV6-screen-FL» (AmpliSens, Moscou).

410 personnes de 18 à 50 ans ont été examinées au sujet de la présence d'herpes simplex virus des types 1,2 dans le matériel biologique de leurs tractus urogénitaux. HSV1,2 a été détecté dans 8 échantillons (1,95%).

Ont été examinées 1134 personnes atteintes des différentes formes d'infections herpétiques. Le virus HHV6 a été détecté chez 704 examinés (62,08%), le virus EBV — chez 432 examinés (38,09%) et le virus CMV — dans 54 cas (4,76%). Le plus souvent on observait la coinfection conjointe par les virus HHV6 et EBV ($p < 0,005$). L'étude des particularités de contamination par l'infection herpétique en fonction des catégories d'âge a établi que les enfants de 0 à 6 ans composent le groupe le plus vulnérable. Dans ce groupe le virus de l'herpès du type 6 a été détecté le plus souvent (dans 68,38% de cas), le virus EBV — dans 38,4% et le virus CMV — dans 24,7% de cas. Le taux d'incidence du cytomégalovirus chez les enfants de 0 à 6 ans est le plus élevé parmi toutes les catégories d'âge. Chez les personnes jeunes et d'âge moyen (18–44 ans) le plus souvent on trouvait la contamination par les virus HHV6 et EBV avec les taux respectifs de 66,04% et 39,9%, qui étaient les taux les plus élevés dans la catégorie des personnes adultes. L'étude des particularités séroépidémiologiques de l'infection à virus d'herpès (confrontation des données de séropositivité et d'émission du virus), le perfectionnement des méthodes de dépistage précoce des infections de ce groupe sont nécessaires pour élaborer les mesures de leur prévention et thérapie.

Ensemble avec l'Institut de la Médecine Expérimentale (Saint-Petersbourg) ont été poursuivies les recherches vi-

sant l'étude de l'activité antivirale des entérocoques et probiotiques sur le modèle biologique (cultures cellulaires Vero et Hep-2). Il a été démontré que les entérocoques et la souche *Enterococcus faecium* L3 affaiblissent la reproduction du virus de l'herpès simplex du 2-ème type de façon similaire à l'activité antivirale de l'acyclovir.

On sait que les transformations disbiotiques, provoqués par les microorganismes hypothétiquement pathogènes, augmentent le risque des infections sexuellement transmissibles qui, à leur tour, entraînent des conséquences de reproductivité défavorables, y compris celles relatives à des fausses couches. Le microbiote du vagin a été étudié avant d'effectuer la fécondation *in vitro* dans les groupes des femmes différenciés en fonction de l'issue d'utilisation des techniques de procréation assistée (TPA). Pour déterminer la composition qualitative et quantitative des microorganismes du biocénose vaginal a été utilisée la méthode de la réaction polymérisée en chaîne quantitative multi-amorces en temps réel (PCR-TR) avec emploi du kit de réactants «Femoflor-16» (produit par le «Groupement de re-

cherche et production ADN-technologie», Russie). La composition du microbiote du vagin a révélé les différences entre les groupes comparés. Dans le groupe des femmes, dont la grossesse clinique n'était pas survenue, la quantité de *Ureaplasma urealiticum/Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp. s'est avérée en moyenne plus élevée que celle des femmes ultérieurement tombées enceintes. *Mycoplasma hominis* mais aussi *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp. n'ont été découverts que chez les femmes ayant subi la TPA non réussie. Il a été aussi établi que dans le groupe des patientes qui, suite à la procréation assistée, ne sont pas tombées enceintes, dans la structure du microbiote du vagin dominaient les représentants des microorganismes anaérobies obligatoires et facultatifs, notamment, *Gardnerella* spp., *Atopobium* spp., *Prevotella* spp., qui sont les principaux agents de la vaginose bactérienne. Cette recherche a été effectuée ensemble avec l'Université Nord-Ouest de la médecine d'Etat I.I. Metchnikov du Ministère de la Santé de Russie.

Publications

1. Ermolenko E.I., Molostova A.S., Gladyshev N.S., Svarval A.V., Dubosarsky Yu.S., Kolomina E.A., Gusev A.S., Varzin S.A. An integrated approach to diagnostics and therapy // *Proceedings of the 14th Russian scientific-practical conference with international participation Health as the Basis of Human Potential: Challenges and Solutions*. St. Petersburg, November 21–23, 2019; 14 (2): 574–585. (In Russ.)
2. Gladyshev N.S., Molostova A.S., Svarval A.V., Varzin S.A., Ermolenko E.I. Gastric and non-gastric diseases associated with *Helicobacter pylori* infection // *Proceedings of the 14th Russian scientific-practical conference with international participation Health as the Basis of Human Potential: challenges and solutions*. St. Petersburg, November 21–23, 2019; 4 (2): 535–548. (In Russ.)
3. Kouliashva L., Roschina N., Nikitina T.V., Sultantov V.S. Anti-protozoal Activity of Conifer Green Needle Complex against *Trichomonas vaginalis* // *Natural Product Communications*. 2019; 14 (1): 147–150.
4. Kuleshov K.V., Svarval A.V., Kaftyreva L.A. *Helicobacteriosis* // *L125 Laboratory diagnostics of infectious diseases* / Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology, 2020: 196–199. (In Russ.) doi: 10.36233/978-5-9900432-0-6
5. Lebedeva E.A., Rishchuk S.V., Dushenkova T.A., Mokhov A.S., Desyatova M.V., Ermolenko E.I., Leontyeva G.F., Svarval A.V., Shchedrkin E.E., Kolodzhieva V.V., Nilova L.Yu., Orishak E.A., Goncharov A.E. Altered microbiota in the female reproductive tract as a risk factor for failure of assisted reproductive technologies // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (2): 365–370. doi: 10.15789/2220-7619-CIT-1551
6. Molostova A.S., Gladyshev N.S., Svarval A.V., Ferman R.S., Karaseva A.B., Lavrenova N.S., Kashchenko V.A., Varzin S.A., Ermolenko E.I. Diagnosis of helicobacteriosis: issues and prospects // *The Medical Alphabet*. 2020; 17: 54–59. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2020-17-54-59
7. Pegasheva I.L., Pavlovich I.M., Gordienko A.V., Chirsky V.S., Erokhina A.A., Svarval A.V. Influence of the pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* (*CagA* and *vacA*) on precancerous changes in the gastric mucosa in patients with chronic gastritis // *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 165 (5): 67–71. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-61-71
8. Svarval A.V., Starkova D.A., Roschina N.G., Ferman R.S., Gladyshev N.S. Epidemiology and laboratory diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Analytical review. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2020. 60 p. (In Russ.)
9. Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V., Ermolenko E.I., Suvorov A.N., Svarval A.V. A vaccine against *Helicobacter pylori*: Myth or reality? // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9 (3–4): 457–466. (In Russ.)

LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE MOLÉCULAIRE (DU PÔLE D'USAGE COLLECTIF)

Chef du laboratoire: Areg Totolian

Chercheurs: N. Arsentieva, O. Batsunov, V. Drobychevskaya, E. Zueva, N. Lyubimova, Yu. Ostankova, O. Petrova

Le Laboratoire d'immunologie moléculaire s'occupe des recherches dans le domaine d'immunologie clinique, en particulier des maladies infectieuses. Les champs d'intérêt du laboratoire s'étendent également sur l'étude des agents infectieux. Le chef du Laboratoire est le directeur de l'Institut, académicien de l'Académie des sciences de Russie, docteur en médecine, professeur Areg A. Totolian. Le collectif du Laboratoire est composé des chercheurs de haute qualification dans les différentes spécialités médico-biologiques: médecins, biologistes, y compris généticiens et immunologues, spécialistes en biotechnologie. Sur la base du Laboratoire fonctionne le Pôle d'usage collectif de l'Institut Pasteur. Le support matériel et technique de son travail de recherche est composé d'un ensemble d'appareils qui permettent d'effectuer les recherches au niveau moderne: cytofluorimètres à flux NovoCyte (ACEA Biosciences) et FACS Canto II (Becton Dickinson), analyseur multiplex utilisant la technologie xMAP (Luminex) MagPix (Millipore), spectromètre de masse MALDI-TOF Microflex (Bruker Daltonics), analysant le temps de vol, avec désorption/désionisation laser à matrice, analyseur génétique GenomeLab XP (Beckman-Coulter) avec système d'analyse génétique Pyromark Q24 (Qiagen), équipement pour électrophorèse 2D Ettan IPGphor 3 IEF System et Ettan DALSix Large Vertical System (GE Healthcare), station de travail automatisée Biomek 4000 (Beckman Coulter), séquenceur génomique NextSeq et d'autres types d'équipements.

Les chercheurs du laboratoire prennent part aux projets de recherche suivants:

On organise l'étude et l'analyse comparée de la teneur en cytokines et chimiokines, impliquées à la réponse immunitaire, dans le sang périphérique des malades de l'hépatite chronique virale B, y compris dans les groupes des patients atteints de la fibrose du foie aux différents stades. On étudie les mécanismes d'évolution de la maladie en sa forme chronique et les particularités de la réponse immunitaire au virus de l'hépatite B. Au cours du travail on étudie l'expression des récepteurs chimiokines sur les différentes sous-populations des lymphocytes. L'étude ultérieure de l'expression des récepteurs chimiokines et marqueurs d'activation à la surface des cellules clés du système immunitaire, participant au contrôle de l'infection virale, permettra de mieux comprendre les mécanismes d'interaction du microorganisme et du système immunitaire. A été élaboré l'algorithme, qui permet de soupçonner, avec l'efficacité diagnostique de 89,4%, l'hépatite chronique B ou l'hépatite chronique C comme cause de développement du stade initial de la fibrose F0-F1 selon la teneur des cytokines IFN γ , CCL2/MCP-1 et CCL8/MCP-2 au plasma sanguin.

On mène aussi le travail de définition de la concentration des cytokines/chimiokines au plasma sanguin des malades atteints des affections hépatiques auto-immunes. Les résultats des recherches sur cette thématique ont été présentés à des différentes conférences scientifiques.

On continue la recherche des marqueurs de laboratoire des lésions du foie des différentes genèses. La réalisation de ce projet de recherche est prévue pour plusieurs an-

nées et comprend deux approches méthodiques: génomique et protéomique. On poursuit également l'étude des marqueurs de lésion du foie chez les personnes malades de l'hépatite chronique C atteintes des fibroses du foie en différents stades. Ces marqueurs ont été obtenus au cours de la thérapie antivirale avec utilisation des schémas de traitement contenant l'interféron. On a mesuré la concentration des cytokines/chimiokines au plasma sanguin. Ces études ont confirmé le rôle des cytokines/chimiokines TNF α , CCL2/MCP-1 et CXCL11/ITAC au processus d'activation du niveau cellulaire de l'immunité et d'élimination du virus de l'hépatite C de l'organisme. Ont été révélés les facteurs pronostiques positifs relatifs à l'efficacité de la thérapie avec utilisation des interférons. S'appuyant sur la définition des concentrations de plusieurs cytokines/chimiokines au plasma sanguin des patients par la méthode d'analyse multiplex il est devenu possible de préciser les particularités d'immunopathogenèse de l'hépatite chronique C, de même qu'isoler et proposer les chimiokines CXCL10/IP-10 et CCL20/MIP3 α en qualité des marqueurs biologiques d'efficacité de la thérapie des patients avec F3-F4 et l'infection au VHC récidivante pendant le traitement.

Selon les résultats de la recherche a été soutenue une thèse de doctorat en médecine sur le thème «Critères clinico-immunologiques d'évaluation de l'efficacité de la thérapie antivirale de l'hépatite chronique C».

Dans le cadre des recherches sur l'élimination des hépatites virales est effectuée l'évaluation de l'importance du processus migratoire dans la prévalence des hépatites virales, y compris du VHB HBsAg-négatif, qui ne sont pas typiques pour la région receveuse des génotypes/sous-génotypes.

Encore une orientation de ces recherches est l'évaluation de l'extension du VHB HBsAg-négatif (occulte) aussi bien dans les populations et les différents groupes de risque, que parmi les donneurs de sang, ce qui revêt une importance particulière à cause d'une forte rémanence du pathogène même dans les conditions des faibles charges virales. A été élaborée la méthode de détection de l'ADN du VHB dans le sang périphérique sous faible charge virale au moyen de la PCR en temps réel et évaluée son importance dans l'identification de l'hépatite virale B HBsAg-négative. Selon la méthode élaborée à la première étape est effectuée l'amplification de l'ADN du VHB avec utilisation des oligonucléotides flanquant la partie du génome 2932-3182...1-1846 nt, selon l'isolat Mart-B47 (HE974377.1) présenté dans la base de données internationale GenBank, et à la deuxième étape — deux paires d'oligonucléotides pour deux régions (gène S et gène X) du génome du virus et des sondes nucléotidiques correspondants marqués en fluorescence, complémentaires aux parties des fragments amplifiés, portant les fluorophores à l'extrémité 5' et les inhibiteurs non-fluorescents à l'extrémité 3'. Le canal correspondant au fluorophore FAM sert à détecter le produit d'amplification de l'ADN du VHB de la région S, et le canal correspondant au fluorophore ROX, — le produit d'amplification de l'ADN du VHB de la région X. La sensibilité

de cette méthode dans l'extraction de l'ADN à partir de 100 µl de plasma a fait 10 UI/ml. L'obtention du cycle limite Ct selon un seul fluorophore FAM ou ROX peut témoigner en faveur de la présence de l'ADN du VHB dans l'échantillon avec la charge de moins de 10 UI/ml. La détection du VHB y est possible en réitérant le test PCR de l'échantillon correspondant avec l'extraction de l'ADN du VHB du volume plus important de plasma (200–1000 µl). La méthode élaborée permet d'identifier les différentes variantes génétiques du VHB, aussi bien typiques que rarement rencontrées sur le territoire de la Fédération de Russie, circulant plutôt dans d'autres régions du monde. Cette méthode peut être utilisée pour détecter le VHB dans les groupes de risque, dans les populations mais aussi dans le screening des donneurs de sang pour sécuriser les transfusions sanguines.

En décembre 2019 les informations ont paru sur une nouvelle maladie dont le β -coronavirus SARS-CoV-2 s'est avéré le facteur étiologique. En peu de temps l'infection provoquée par ce virus s'est propagée pratiquement dans tous les pays du monde causant la pandémie de la nouvelle maladie appelée COVID-19 (coronavirus disease 2019). Les chercheurs du Laboratoire se sont mis à étudier intensément l'influence de cette nouvelle affection sur l'homme. Sur la base du Laboratoire a été effectuée l'évaluation de l'immunité grégaire à SARS-CoV-2 dans la population de Saint-Petersbourg et de l'oblast de Léningrad pendant l'épidémie de COVID-19. Dans la ville de Saint-Petersbourg 2713 personnes âgées de 1 an à 70 ans et plus ont été examinées au sujet de la présence des anticorps spécifiques contre SARS-CoV-2. Dans l'oblast de Léningrad ont été examinées 2713 personnes de la même catégorie d'âge.

D'autre part ont été collectées et déposées à la banque les matières biologiques prélevées des malades atteints de la nouvelle infection à coronavirus qui suivaient le traitement au Centre thérapeutique de cette infection à la «Première université d'Etat de médecine de l'académicien I.P. Pavlov» à Saint-Petersbourg. Actuellement on poursuit l'étude des caractères immunitaires des malades en phase aiguë, des personnes guéries et définites.

Ensemble avec d'autres laboratoires de l'Institut Pasteur on effectue les recherches dans le cadre des projets suivants. Analyse génomique des souches des virus de l'hépatite B circulant sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest de la Fédération de Russie (ensemble avec le Laboratoire des hépatites virales). On effectue le séquençage et l'analyse phylogénétique comparée des souches du VHB. La définition des séquences Cor/preCor et preS/S des régions du génome du VHB permet de génotyper le virus isolé et d'étudier la résistance (primaire et secondaire) du VHB aux produits antiviraux. L'accumulation des données sur l'épidémiologie moléculaire du VHB fait partie du programme d'élimination de l'hépatite virale aiguë B sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest. Selon les résultats de séquençage des souches du VHB a été préparée pour la soutenance une thèse de doctorat en biologie.

On effectue l'évaluation de la prévalence des mutations de la pharmaco-résistance du virus de l'hépatite C dans les régions NS3, NS5a, NS5b chez les patients sous thérapie antivirale d'action directe.

Ensemble avec le laboratoire de virologie expérimentale on poursuit la détection des marqueurs de l'infection à parvovirus et de la rougeole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest, y compris dans les groupes de risque, pour évaluer la propagation de l'infection. Il a été démontré que

l'infection à parvovirus est largement répandue au Nord-Ouest de la Russie. Les résultats obtenus parlent en faveur de l'opportunité des examens de laboratoire des femmes enceintes, ayant contacté les malades exanthématiques, pour détecter les marqueurs de l'infection à parvovirus. Ils mettent également l'accent sur les marqueurs de l'infection à parvovirus, sur l'importance du screening du sang transfusé au sujet de l'ADN PVB19 avec la «réforme» des pools caractérisés par une forte charge virale, sur la nécessité de mise en oeuvre du diagnostic de laboratoire différencié entre la rubéole et l'infection à parvovirus.

En coopération avec la «Première université d'Etat de médecine de l'académicien I.P. Pavlov» du Ministère de la santé de la Fédération de Russie a été effectuée l'étude des particularités du profil cytokinique des patients atteints de la sarcoïdose pulmonaire. La sarcoïdose est une affection inflammatoire d'étiologie inconnue qui se manifeste par l'atteinte des poumons et d'autres organes où on observe la formation des granulomes sans caractères nécrotiques. En même temps s'effectue l'activation des cellules du système immunitaire, notamment des lymphocytes T, et la production d'un large spectre de cytokines. Par la méthode d'analyse multiplex sur la base des sphères magnétiques xMAP on a déterminé le niveau de 46 cytokines/chimiokines au plasma sanguin des malades atteints de la sarcoïdose. La révélation des caractères du profil cytokinique des patients affectés de la sarcoïdose peut témoigner de leur rôle important dans les processus de formation et de l'issue des granulomes.

Dans le cadre de réalisation de la disposition du Gouvernement de la Fédération de Russie sur la Coopération technico-scientifique russo-guinéenne les chercheurs du Laboratoire étudient la prévalence des marqueurs sérologiques et moléculaires biologiques des hépatites virales (A, B, C, D, E) et de l'infection au VIH parmi les habitants conventionnellement en bonne santé et dans les groupes de risque en République de Guinée. On effectue l'analyse de la structure génotypique/sous-génotypique et des mutations des virus révélés. Est évaluée la prévalence de l'hépatite virale B HBsAg-négative (occulte).

En dehors de cela par la méthode de l'analyse multiplex xMAP ont été révélées les différences interpopulationnelles de la teneur en cytokines/chimiokines du plasma sanguin chez les habitants de la République de Guinée et les citoyens de la Fédération de Russie. Pour la première fois ont été définies les limites de la teneur normale d'un large spectre des cytokines/chimiokines du plasma sanguin des habitants de la République de Guinée. Les différences de la teneur en cytokines/chimiokines peuvent s'expliquer par les différents environnements, circulation des maladies infectieuses, contenu du microbiote intestinal, particularités des revêtements cutanés et de la muqueuse, de même que par les disparités génétiques.

Les recherches dans le cadre de la coopération entre la Fédération de Russie et la République du Vietnam sont aussi consacrées en premier lieu à de telles maladies à impact social comme les hépatites virales et le VIH. On effectue l'évaluation de la prévalence des marqueurs des hépatites virales entérales et parentérales et l'analyse de la structure génétique des virus de l'hépatite et du VIH au Vietnam.

Le Pôle d'usage collectif poursuit la coopération scientifique avec les organismes suivants:

- «Institut de recherche en médecine expérimentale» de la Filiale Nord-Ouest de l'Académie des sciences de médecine de Russie (service d'immunologie), Saint-Petersbourg;

- «Université d'Etat de médecine pédiatrique de Saint-Petersbourg» (département des maladies infectieuses des adultes et de l'épidémiologie), Saint-Petersbourg;
 - «Université d'Etat de médecine de Saint-Petersbourg I.P. Pavlov» (département des maladies infectieuses, de la pneumologie, de l'oto-rhino-laryngologie, Centre de la médecine moléculaire), Saint-Petersbourg;
 - «Université d'Etat russe de médecine» (département de la pédiatrie), Moscou;
 - «Académie de médecine militaire S.M. Kirov» du Ministère de la défense de la Fédération de Russie (département des maladies infectieuses), Saint-Petersbourg.
- L'agenda du Laboratoire comprend l'écriture et la présentation à la soutenance de deux thèses de doctorat en biologie, qui sont en état de travail.
- Le collectif du Laboratoire participe activement à la présentation des résultats de ses recherches à des plus importantes conférences russes et internationales.

Publications

1. Arsenyeva N.A., Batsunov O.K., Kudryavtsev I.V., Semyonov A.V., Totolian A.A. CD32a receptor and its role in well-being and disease // *Med. Immunol.* 2020; 22 (3): 433–442. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-CRI-2029
2. Arsenyeva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Semyonov A.V., Totolian A.A. Analysis of plasma cytokine profile in healthy residents of the Republic Of Guinea // *New features of current infections in the Republic of Guinea / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2020: 98–108.*
3. Arsenyeva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Semyonov A.V., Totolian A.A. Cytokine profile features of blood plasma in healthy residents of the Republic of Guinea // *Med. Immunol.* 2020; 22 (4): 765–778. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-AOB-2073
4. Arsenyeva N.A., Semyonov A.V., Zhebrun D.A., Vasilyeva E.V., Totolian A.A. The role of the chemokine receptor CXCR3 and its ligands in some immunopathological conditions // *Medical Immunology (Russia).* 2019; 21 (4): 617–632. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632 **Scopus, RSCI, HAC**
5. Basina V.V., Arsenyeva N.A., Batsunov O.K., Lyubimova N.E., Semyonov A.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Features of chemokine receptors CXCR3 and CCR6 expression and their ligands in the peripheral blood of patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy with pegylated interferons // *Med. Immunol.* 2019; 21 (1): 107–120. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-107-120 **Scopus**
6. Basina V.V., Arsenyeva N.A., Lyubimova N.E., Semyonov A.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Clinical and immunological characteristics of difficult cases of chronic hepatitis C during antiviral therapy // *Bulletin of the Yaroslav the Wise Novgorod State University.* 2020; 3 (119): 25–31. doi: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).25-31 **RSCI, HAC**
7. Basina V.V., Peradze Kh.D., Avdovskaya A.K., Petrova O.A. Surgical complications in patients with salmonellosis: case series analysis // *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy.* 2019; 1 (30): 28–33. (In Russ.) **RSCI**
8. Batsunov O.K., Arsenyeva N.A., Lyubimova N.E., Esaulenko E.V., Semyonov A.V., Totolian A.A. The content of some cytokines and chemokines in the blood chronic hepatitis B patients in the early stages of liver fibrosis // *Med. Immunol.* 2020; 22 (2): 291–300. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-COC-1964
9. Lavrentyeva I.N., Antipova A.Yu., Bichurina M.A., Khamitova I.V., Nikishov O.N., Kuzin A.A. Markers of parvovirus infection in individuals with exanthemic diseases and risk groups // *Journal Infectology.* 2019; 11 (3): 110–117. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-110-117 **Scopus**
10. Lavrentyeva I.N., Bichurina M.A., Antipova A.Yu., Khamitova I.V., Zheleznova N.V., Magassuba N.F., Camara J. Epidemiological surveillance of measles and other exanthemic infections in the Republic of Guinea and other African countries. *Analytical Review. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2019. 64 p.* (In Russ.)
11. Lavrentyeva I.N., Khamitova I.V., Camara J., Antipova A.Yu., Bichurina M.A., Magassouba F.N., Nikishov O.N., Kuzin A.A., Semyonov A.V. Humoral immunity to B19 parvovirus in the population of certain geographic regions // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 97 (3): 233–241. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-3-5
12. Lavrentyeva I.N., Khamitova I.V., Slita A.V., Levkovskiy A.E., Diallo A.A., Diallo A.K., Sow T.C., Naydenova E.V., Agafonov D.A., Senichkina A.M. Impact of coinfection of PV B19 on the course and prognosis of malaria caused by *Plasmodium falciparum* // *New features of current infections in the Republic of Guinea / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute: 209–212.*
13. Lazareva N.M., Baranova O.P., Kudryavtsev I.V., Arsenyeva N.A., Lyubimova N.E., Ses T.P., Ilkovich M.M., Totolian A.A. Features of the cytokine profile in sarcoidosis // *Med. Immunol.* 2020; 22 (5): 993–1002. doi: 10.15789/1563-0625-FOC-2064
14. Lyubimova N.E., Semyonov A.V. Frequency of protective alleles of the CCR5 and CCR2 genes in the sample groups of children in St. Petersburg // *Topical Issues of HIV infection. Mother-child Health Protection: conference proceedings. September 14–15, 2020. St. Petersburg: Person and Their Health Publishing House, 2020: 33–39.* (In Russ.)
15. Milyukhina I.V., Usenko T.S., Senkevich K.A., Nikolayev M.A., Timofeyeva A.A., Agapova E.A., Semyonov A.V., Lyubimova N.E., Totolian A.A., Pchelina S.N. Plasma cytokine profile of patients with GBA-associated Parkinson's disease // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019; 168 (10): 404–408. (In Russ.) **WoS**
16. Nikishov O.N., Kuzin A.A., Zobov A.E., Lavrentyeva I.N., Antipova A.Yu., Ostankova Yu.V., Khamitova I.V., Nikishov S. N. Research findings of prevalence and parvovirus B19 activity of circulation (Parvoviridae, Parvovirinae, Erythroparvovirus, Primate erythroparvovirus 1) in socially significant categories of the population // *Problems of Virology.* 2020; 65 (3): 143–149. (In Russ.) doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-3-143-149
17. Ostankova Yu.V., Nogoybayeva K.A., Zuyeva E.B., Kasymbekova K.T., Tobokalova S.T., Semyonov A.V. Phylogenetic analysis and characterization of full-length hepatitis delta virus genome sequences isolated from patients with chronic viral B/D hepatitis in the Kyrgyz Republic // *Problems of Especially Dangerous Infections.* 2020; (1): 124–132. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-124-132.
18. Ostankova Yu.V., Semyonov A.V., Totolian A.A. Quantitative assessment method of covalently closed circular HBV DNA in liver biopsy slide // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2019; 64 (9): 565–570. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-565-570 **Scopus**
19. Ostankova Yu.V., Semyonov A.V., Zuyeva E.B., Totolian A.A. Hepatitis B virus detection and molecular genetic characterization in HIV-infected patients in Arkhangel // *Problems of Virology.* 2019; 64 (3): 105–111. (In Russ.) doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-3-105-111 **Scopus**
20. Ostankova Yu.V., Semyonov A.V., Serikova E.N., Zuyeva E.B., Schemele A.N., Naydenova E.V., Scherbakova S.A., Boumbaly S., Barry M., Boiro M.Y., Totolian A.A. HBV genotype prevalence in Russian-Guinea hospital patients in Kindia, the Republic of Guinea // *New features of current infections in the Republic of Guinea / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2020: 120–126.*

21. Ostankova Yu.V., Semyonov A.V., Zuyeva E.B., Gabdrakhmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Diversity of hepatitis B virus genetic variation in military personnel // *Journal Infectology*. 2019; 11 (3): 46–53. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-46-53 **Scopus**
22. Ostankova Yu.V., Semyonov A.V., Zuyeva E.B., Nogoybayeva K.A., Kasymbekova K.T., Tobokalova S.T., Totolian Areg A. Prevalence of clinically significant virus mutations in patients with chronic viral hepatitis B // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (1): 61–66. (In Russ.)
23. Ostankova Yu.V., Semyonov A.V., Zuyeva E.B., Totolian A.A. Prevalence of occult hepatitis B among HBsAg-negative persons with HIV in Veliky Novgorod // *HIV Infection and Immunosuppression*. 2019; 11 (1): 64–70. (In Russ.) doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-64-70 **Scopus**
24. Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Zuyeva E.B., Serikova E.N., Schemelelev A.N., Boumbaly S., Balde T.A.L., Semyonov A.V. Primary mutations of hepatitis C drug resistance in patients with newly diagnosed HIV infection // *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2020; (3): 97–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-97-105
25. Peradze Kh.D., Petrova O.A., Tsertsvadze G. K. Erysipelas in the clinical practice of infectious disease doctor and surgeon // *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2019; 4 (33): 16–21. (In Russ.)
26. Popova A.Yu., Yezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Chkhindzheriya I.G., Grechaninova T.A., Agapov K.A., Arsentyeva N.A., Bazhenova N.A., Batsunov O.K., Danilova E.M., Zuyeva E.V., Komkova D.V., Kuznetsova R.N., Lyubimova N.E., Markova A.N., Khamitova I.V., Lomonosova V.I., Vetrov V.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., Totolian A.A. Herd immunity to SARS-CoV-2 in St. Petersburg during the COVID-19 epidemic // *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2020; (3): 124–130. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
27. Popova A.Yu., Yezhlova E.B., Melnikova A.A., Istorik O.A., Mosevich O.S., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Cherniy M.A., Balabysheva N.S., Loginova I.S., Vladimirova O.S., Samoglyadova I.S., Vasev N.A., Rumyantseva S.V., Chupalova E.Yu., Selivanova G.V., Muravyova M.V., Timofeyeva L.V., Khankishiyeva E.N., Tylichevskaya V.D., Nikitenko N.D., Kostenitskaya T.I., Virkunen N.V., Klimkina I.M., Kuzmina T.M., Degtyarenko N.V., Bazunova A.I., Filippova L.A., Palchikova N.A., Kukshkin A.V., Arsentyeva N.A., Batsunov O.K., Bogumilchik E.A., Voskresenskaya E.A., Drobyshevskaya V.G., Zuyeva E.V., Kokorina G.I., Kurova N.N., Lyubimova N.E., Ferman R.S., Khamdulayeva G.N., Khamitova I.V., Khorkova E.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., Totolian A.A. Assessment of herd immunity to SARS-CoV-2 in Leningrad Oblast during the COVID-19 epidemic // *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2020; 3: 114–123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123
28. Porin A.A., Makarova M.A., Balde R., Buaro M.Y., Boumbaly S., Matveyeva Z.N., Zuyeva E.V., Kaftyreva L.A. Campylobacteriosis. Antimicrobial resistance of thermotolerant *Campylobacter* isolated in the Republic of Guinea // *New features of current infections in the Republic of Guinea* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute: 173–178.
29. Samoïlov A.E., Stoyanova N.A., Tokarevich N.K., Evengard B., Zueva E.V., Panferova Y.A., Ostankova Y.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Kovalev E.V., Litovko A.R., Goncharov A.U., Semenov A.V., Khafizov K., Dedkov V.G. Lethal outcome of Leptospirosis in Southern Russia: characterization of *Leptospira interrogans* isolated from a deceased teenager // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (12): 4238.
30. Schemelelev A.N., Ostankova Yu.V., Zuyeva E.B., Boumbaly S., Balde T.A., Semyonov A.V. Characterization of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among HIV/HBV coinfecting patients from the Republic of Guinea // *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2019 3: 118–124. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2019-3-118-124 **Scopus**
31. Schemelelev A.N., Ostankova Yu.V., Zuyeva E.B., Khanh, Thu Huinh Kh., Semyonov A.V. Genotypic and pharmaco-resistant characteristics in HIV patients in the Socialist Republic of Vietnam // *HIV Infection and Immunosuppression*. 2020; 12 (2): 56–68. (In Russ.) doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-56-68
32. Semyonov A.V., Ostankova Yu.V., Schemelelev A.N., Serikova E.N., Zuyeva E.B., Boumbaly S., Balde T.A.L., Totolian Areg A. Characterization of HBV and HIV among HIV/HBV co-infected patients from the Republic of Guinea // *New features of current infections in the Republic of Guinea* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2020: 127–133.
33. Semyonov A.V., Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Zuyeva E.B., Totolian Areg A. Optimization of the algorithm for diagnosing markers of chronic hepatitis B in newly diagnosed patients with HIV infection // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (9): 574–579. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-574-579
34. Semyonov A.V., Ostankova Yu.V., Zuyeva E.B., Serikova E.N., Schemelelev A.N., Boumbaly S., Barry M., Boiro M.Y., Totolian Areg A. Hepatitis B epidemiology in African countries // *New features of current infections in the Republic of Guinea* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2020: 134–142.
35. Semyonov A.V., Ostankova Yu.V., Zuyeva E.B., Serikova E.N., Schemelelev A.N., Naydenova E.V., Scherbakova S.A., Boumbaly S., Barry M., Boiro M.Y., Totolian Areg A. Hepatitis B markers prevalence in Russian-Guinea hospital patients in Kindia, the Republic of Guinea // *New features of current infections in the Republic of Guinea* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2020: 143–148.
36. Semyonov A.V., Ostankova Yu.V. Occult (latent) hepatitis B: problems of laboratory diagnostics // *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019; 8 (3): 60–69. (In Russ.) doi: 10.24411 / 2305-3496-2019-13010 **RSCI**
37. Usenko T.S., Nikolayev M.A., Miliukhina I.V., Bezrukova A.I., Senkevich K.A., Gomzyakova N.A., Beltseva Y.A., Zalutskaya N.M., Gracheva E.V., Timofeyeva A.A., Petrova O.A., Semyonov A.V., Lubimova N.E., Totolian A.A., Pchelina S.N. Plasma cytokine profile in synucleinopathies with dementia // *J. Clin. Neurosci*. 2020; 78: 323–326. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.058 **WoS**
38. Voytenkova E.V., Zbrovskaya A.V., Suzhayeva L.V., Zuyeva E.V., Kaftyreva L.A. Difficulties in identification of *Comamonas kerstersii* strains isolated from intestinal microbiota of residents of the Republic of Guinea // *New features of current infections in the Republic of Guinea* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute: 184–186.
39. Yakovlev A., Sulima D., Larionov V., Koryagin V., Sharipova M., Fedunyak I., Musatov V., Kachenya G., Doguzhiyeva E., Sokolova O., Gorchakova O., Semyonov A., Zuyeva E., Ostankova Yu., Prosvernitsyn S., Kiyashko S., Chornoguz Yu., Valutite D. Low-level aviremic replication of HCV RNA in PBMC/WBC immune blood cells as one of the results of primary interferon-free DAA regimens in real clinical practice in AVT-naïve patients with chronic HCV RNA viremia // *Doctor*. 2020; (2): 57–64. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2020-02-13
40. Zhdanov K.V., Semyonov A.V., Karyakin S.S., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Zuyeva E.B., Sidorov R.S., Saulevich A.V., Bulankov Yu.I., Lyashenko Yu.I., Ivanov K.S. S MadCAM-1 as an immunological marker in the intestine-liver system in chronic hepatitis C patients and obese patients // *Journal Infectology*. 2019; 11 (2): 63–70. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-63-70 **Scopus**

LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES INFECTIEUSES ET NON INFECTIEUSES

Chef du laboratoire: Liudmila Lyalina

Chercheurs: V. Vetrov, V. Kaziakhmedova, V. Zagouzov

En 2019–2020 le Laboratoire d'épidémiologie des maladies infectieuses et non infectieuses a pris part à la réalisation des travaux de recherche selon les thématiques suivantes:

- Suivi d'incidence de COVID-19 sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Fédération de Russie (2020)
- Fondement épidémiologique et évaluation de l'efficacité de vaccination contre l'infection par le virus du papillome et des néoplasmes malignes, associées au virus du papillome humain (VPH);
- Épidémiologie de la rougeole et la rubéole à l'étape de leur élimination au Nord-Ouest de la Russie;
- Réalisation du programme d'élimination de l'hépatite virale B aiguë sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de Russie;
- Surveillance épidémiologique de la poliomyélite, affections au syndrome de la paralysie flasque aiguë et infection entérovirale (non polio) dans 14 régions de la Russie conformément au Plan national d'action de maintien du statut de la Fédération de Russie comme territoire libre de la poliomyélite.

Nouvelle infection à coronavirus (COVID-19)

En 2020 l'incidence de COVID-19 a adopté le caractère pandémique de sa propagation étant devenue l'objet de préoccupation au niveau étatique et attirant une attention soutenue des organismes de la santé dans la plupart des pays du monde, y compris en Fédération de Russie. Le Comité international de Taxonomie des virus a attribué au nouveau coronavirus la dénomination SARS-CoV-2. Il représente le virus simple brin contenant l'ARN faisant par-

tie de la famille *Coronaviridae* lignée Beta-CoV B. Le virus est classé groupe II de pathogénicité tout comme certains autres représentants de cette famille (virus SARS-CoV, MERS-CoV). Selon les données publiées la séquence génétique de SARS-CoV-2 est similaire au moins à 79% à celle de SARS-CoV.

Le premier cas de COVID-19 a été enregistré en Russie le 1 mars 2020. Les résultats de l'analyse d'incidence de COVID-19 sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest ont démontré que les premiers cas de l'affection étaient dus à leur importation des différents pays étrangers, l'infection se propageant ensuite rapidement dans la population locale. En 2020 on a diagnostiqué 486 908 cas de l'infection, confirmés par l'examen de laboratoire. Leur plus grand nombre a été détecté dans la mégapole de Saint-Petersbourg (242 124 cas), soit 49,7% du nombre total de cas enregistrés au District fédéral Nord-Ouest, dans l'oblast d'Arkhangelsk (43327 cas, soit 8,9%) et dans l'oblast de Mourmansk (36106 cas, soit 7,4%).

L'indice d'incidence de COVID-19 dans le District fédéral Nord-Ouest a fait globalement 3489,9 par 100 mille habitants (95%, intervalle de confiance (IC) 3480,0–3499,7). Au Fig. 24 est présenté le classement des territoires du District fédéral Nord-Ouest selon le niveau d'incidence en 2020.

À l'issue de l'année les plus hauts niveaux d'incidence de COVID-19 ont été enregistrés dans l'oblast de Mourmansk — 4791,4 par 100 mille habitants (95% IC 4741,5–4841,3), à Saint-Petersbourg — 4524,1 par 100 mille habitants (95% IC 4506,1–4541,9) et en République Carélie — 4425,0 par 100 mille habitants (95% IC 4372,3–4477,7). Le taux élevé d'incidence était aussi enregistré dans l'oblast d'Arkhangelsk — 3899,7 par 100 mille habitants (95% IC 3863,2–3936,1), l'oblast

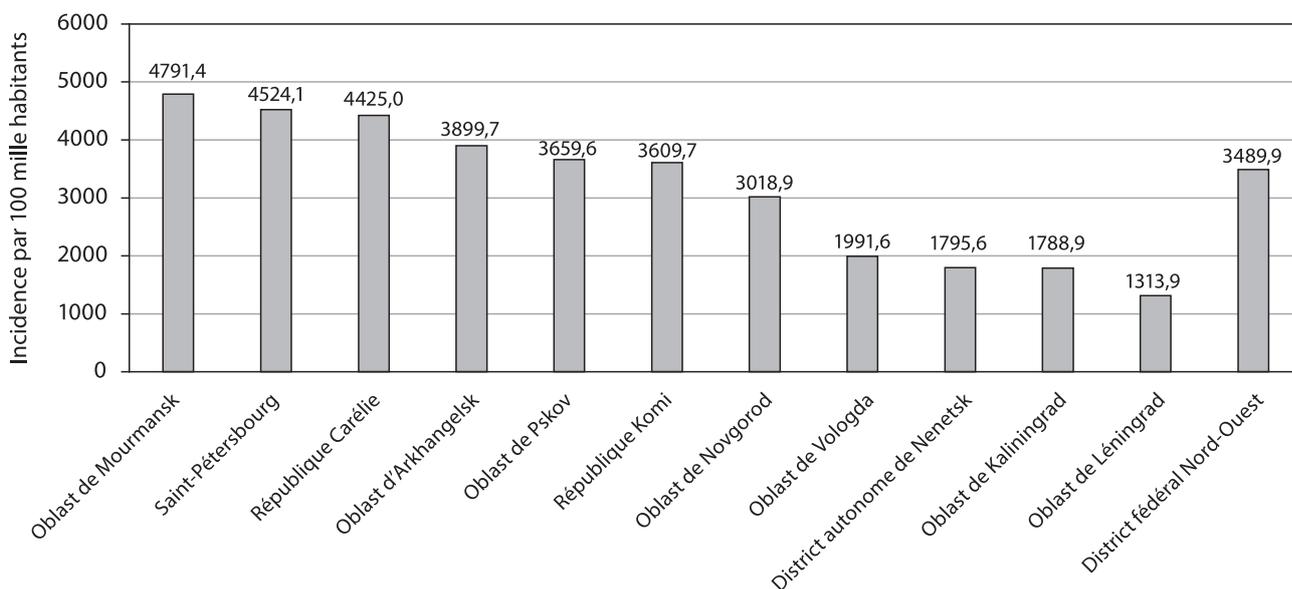


Figure 24. Classement des territoires du District fédéral Nord-Ouest selon le niveau d'incidence de COVID-19 en 2020

de Pskov — 3659,6 par 100 mille habitants (95% IC 3611,9–3707,3), République Komi — 3609,7 par 100 mille habitants (95% IC 3568,3–3651,1) et oblast de Novgorod — 3018,9 par 100 mille habitants (95% IC 2974,4–3063,4). Sur d'autres territoires du District l'incidence de COVID-19 a été plus faible: dans l'oblast de Vologda — 1991,6 par 100 mille habitants (95% IC 1965,6–2017,7), le district autonome de Nenetsk — 1795,6 par 100 mille habitants (95% IC 1669,5–1921,6), l'oblast de Kaliningrad — 1788,9 par 100 mille habitants (95% IC 1762,6–1815,1), l'oblast de Léningrad — 1313,9 par 100 mille habitants (95% IC 1297,4–1330,5).

En 2020 les résultats de l'analyse de létalité de COVID-19 sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest ont révélé au total 10 571 cas mortels de cette infection. Le taux global de létalité dans le District a fait 2,17% (95% IC 2,16–2,18). Le plus grand nombre de décès a été révélé à Saint-Petersbourg (7694 cas, soit 72,8% du nombre total de décès dans le District fédéral Nord-Ouest); suivent après: l'oblast de Mourmansk (651 cas, soit 6,2% de décès), république Komi (575 cas, soit 5,4% de décès). Le classement des territoires du District fédéral Nord-Ouest selon le taux de létalité provoquée par COVID-19 en 2020 est présenté sur le Fig. 25.

Le plus haut niveau de létalité a été enregistré à Saint-Petersbourg — 4,78% (95% IC 4,76–4,80). Dans d'autres régions les taux de létalité ont été les suivants: République Komi — 1,56% (95% IC 1,53–1,59), oblast d'Arkhangelsk — 1,4% (95% IC 1,38–1,42), oblast de Mourmansk — 1,39% (95% IC 1,36–1,42), oblast de Kaliningrad — 1,28% (95% IC 1,26–1,3), oblast de Vologda — 1,27% (95% IC 1,25–1,29), oblast de Novgorod — 1,1% (95% IC 1,07–1,13), oblast de Léningrad — 0,94% (95% IC 0,93–0,95), oblast de Pskov — 0,86% (95% IC 0,84–0,88), République Carélie — 0,61% (95% IC 0,59–0,63). Dans le district autonome de Nenetsk en 2020 n'a été révélé aucun cas de décès provoqué par COVID-19.

Infection par le virus du papillome

La vaccination contre l'infection par le virus du papillome est effectuée en Fédération de Russie depuis 2007 mais elle n'est pas incluse au calendrier national des vaccinations préventives. En 2019–2020 a été poursuivie l'étude des particularités épidémiologiques des affections associées au virus du papillome humain (VPH) sur les territoires du District fé-

déral Nord-Ouest dans les conditions de faible ampleur de la vaccination contre VPH. La vaccination a été effectuée principalement en mobilisant les ressources de la partie informée de la population. En 2019 l'immunisation contre l'infection par le virus du papillome a été incluse aux programmes régionaux de développement de la santé: à Saint-Petersbourg, dans l'oblast de Léningrad, République Carélie et République Komi. Sur la plupart des territoires la vaccination a contribué à la croissance du nombre de personnes immunisées contre l'infection par le virus du papillome. En 2020 à Saint-Petersbourg 1074 personnes ont achevé le cours complet de vaccination (2641 personne en 2019, en grande majorité femmes) et 274 personnes dans l'oblast de Léningrad, où selon les données des rapports des organismes médicaux publics en 2019 n'ont été vaccinées que 6 personnes. Dans les républiques Carélie et Komi le nombre de personnes vaccinées en 2020 a fait respectivement 304 et 118 personnes. Ces mesures ont contribué à la prévention des maladies associées au VPH parmi les personnes vaccinées sans répercussion substantielle sur le taux d'incidence et de diffusion de l'infection au niveau de la population entière.

L'incidence des condylomes ano-génitaux fait partie des critères précoces d'estimation de l'efficacité de vaccination contre le VPH. Sur le Fig. 26 est présentée l'incidence des condylomes ano-génitaux en Fédération de Russie, à Saint-Petersbourg, dans l'oblast de Léningrad et en République Carélie en 10 ans. Le taux d'incidence dans les conditions de la mégapole de Saint-Petersbourg a été toujours plus élevé que celui moyen de la Russie. En 2019 ces taux ont fait respectivement 46,2 et 21,7 par 100 mille habitants. A la même époque dans l'oblast de Léningrad le taux d'incidence des condilomes ano-génitaux a été au niveau de 19,5 et en République Carélie — de 31,4 par 100 mille habitants. Les particularités d'incidence doivent être prises en ligne de compte lors de l'établissement des programmes de vaccination régionaux et l'estimation de leur efficacité.

Les affections dues aux condilomes ano-génitaux ont été enregistrées aussi bien parmi les hommes que parmi les femmes (Fig. 27).

Le plus haut taux d'incidence à Saint-Petersbourg a été enregistré parmi les femmes, et en République Carélie — parmi les hommes. L'essentiel groupe de risque est composé des jeunes gens à l'âge de 18–29 ans. Ces données

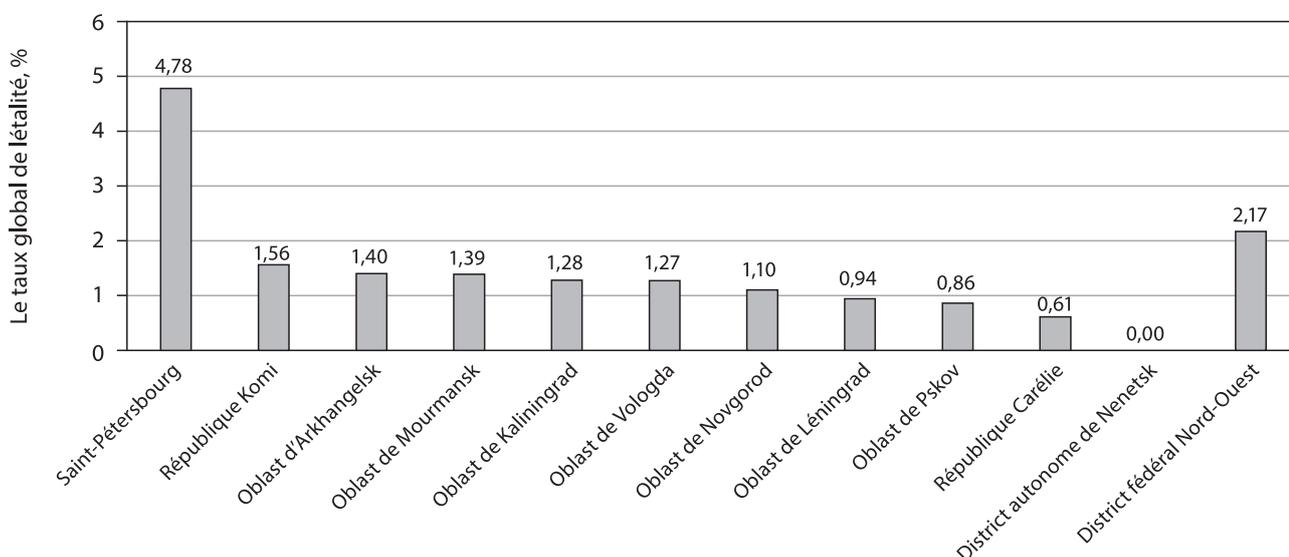


Figure 25. Classement des territoires du District fédéral Nord-Ouest selon le niveau de létalité provoquée par COVID-19 en 2020

témoignent en faveur de l'utilité d'une stratégie de genre neutre dans la vaccination contre le VPH au cas des ressources financières suffisantes.

La prévalence des types du VPH à haut risque cancérogène fait également partie des critères précoces d'estimation de l'efficacité de vaccination contre le virus du papillome humain. Le Fig. 28 présente les résultats d'étude de la prévalence du VPH (globalement de 16 sérotypes) parmi les patients d'un dispensaire antivénérien de Saint-Petersbourg. Pour le diagnostic de laboratoire ont été utilisés les test-systèmes de fabrication russe et la méthode d'examen était la PCR en temps réel. Les résultats de l'étude ont démontré qu'en 2016–2020 la fréquence de détection du VPH variait entre 20,0 et 24,7 par 100 personnes examinées. En 2019 et 2020 aucune variation substantielle du taux de prévalence du VPH parmi les patients n'a été révélée.

Le virus du papillome humain a été détecté chez les patients indifféremment de leur sexe (Fig. 29). La prévalence du VPH chez les hommes a été, en règle générale, plus haute que chez les femmes. En 2020 les taux ont fait 20,4% et 19,7% respectivement avec les inexacitudes insignifiantes ($p > 0,05$). Ces données témoignent aussi de l'utilité d'une approche de genre neutre à la vaccination contre le VPH.

La prévalence des génotypes concrets du VPH des hommes et des femmes n'était pas non plus très différente. A Saint-Petersbourg, dans d'autres régions de la Russie

et à l'étranger le génotype 16 du VPH occupe le premier rang pour sa prévalence. En 2019 son taux de prévalence a fait 9,4% chez les femmes et 7,7% chez les hommes.

Sur d'autres territoires de la Fédération de Russie, où étaient menées les études de ce type, les taux de prévalence des génotypes concrets variaient témoignant de la nécessité d'étudier ces données dans chaque région pour crédibiliser l'actualité du problème, son importance sociale et l'estimation d'efficacité de la vaccination contre l'infection par le virus du papillome humain.

Le cancer du col de l'utérus est un des problèmes d'actualité de la santé publique en Fédération de Russie et sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest. Du point de vue de la vaccination contre le VPH la morbidité du col de l'utérus fait partie des critères tardifs d'estimation de l'efficacité de la vaccination. Sur le Fig. 30 est présentée l'incidence du cancer du col de l'utérus à Saint-Petersbourg, en République Carélie, dans les oblasts de Léningrad et de Kaliningrad en 2010–2019. La tendance la plus exprimée à l'accroissement de la morbidité a été constatée dans l'oblast de Kaliningrad, où en 2019 le taux a fait 31,85 par 100 000 personnes de la population féminine. En République Carélie, à Saint-Petersbourg et dans l'oblast de Léningrad le taux de morbidité a été plus bas soit, respectivement, 21,8; 18,37 et 17,38 par 100 000 personnes de la population féminine.

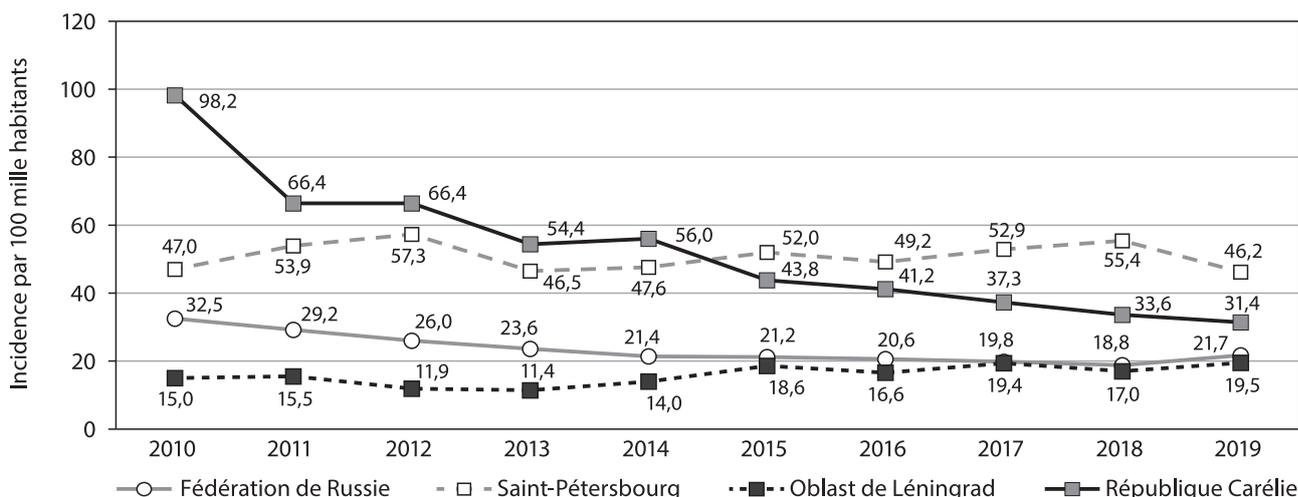


Figure 26. Incidence des condilomes ano-génitaux en Fédération de Russie, à Saint-Petersbourg, en République Carélie et dans l'oblast de Léningrad en 2010–2019

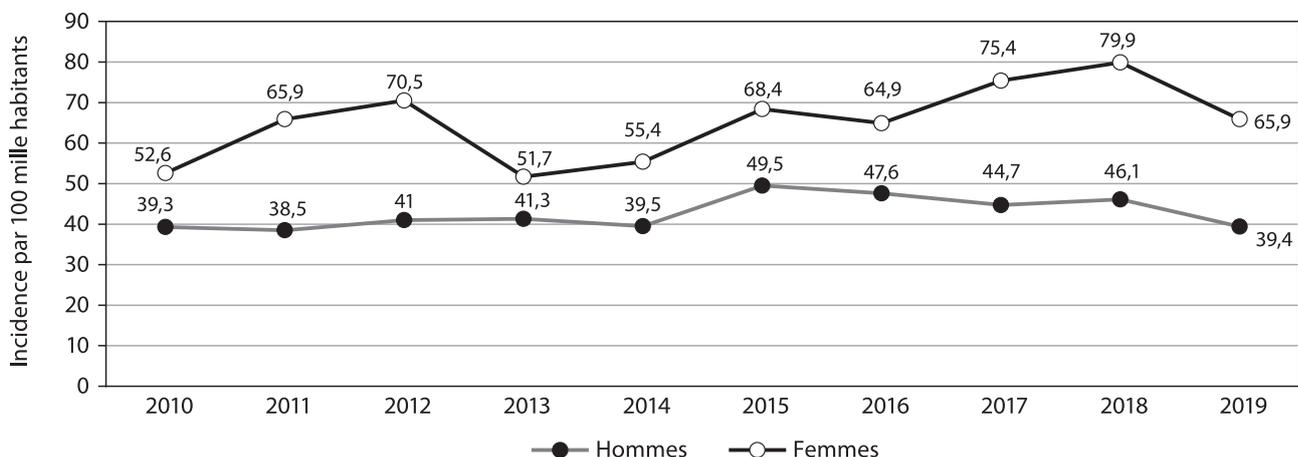


Figure 27. Incidence des condilomes ano-génitaux dans la population masculine et féminine de Saint-Petersbourg, 2010–2019

La rougeole et la rubéole

En 2019–2020 dans le cadre des activités du Centre régional de surveillance de la rougeole et la rubéole à Saint-Petersbourg, fonctionnant sur la base de l'Institut Pasteur, ont été poursuivis les travaux selon le programme d'élimination de la rougeole et la rubéole en Fédération de Russie. Le Centre effectue la supervision de 11 territoires du District fédéral Nord-Ouest avec la population de 13,5 millions d'habitants. Les fonctions des chercheurs permanents de son laboratoire d'épidémiologie des maladies infectieuses et non infectieuses sont composées de:

- collecte de données provenant des régions et rédaction des rapports mensuels d'enregistrement de la rougeole et la rubéole dans le District, envoi de ces rapports au Centre national de recherche et de méthode de surveillance de la rougeole et la rubéole (Moscou);
- visites des territoires supervisés avec contrôles routiniers des activités des établissements de Rospotrebnadzor et des organismes de la santé dans le cadre du programme d'élimination de la rougeole et la rubéole (à cause de l'épidémie de COVID-19 en 2020 les visites étaient annulées);
- octroi des consultations lors des grandes flambées d'infection;

- transfert des données depuis les fiches d'examen épidémiologique des foyers de la rougeole et la rubéole au Système informatique centralisé des maladies infectieuses (CISID);
- analyse d'incidence de la rougeole et la rubéole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie;
- rapports de l'état de surveillance épidémiologique de la rougeole et la rubéole sur les territoires supervisés aux réunions annuelles des spécialistes de la Fédération de Russie;
- rédaction des rapports annuels de réalisation du programme d'élimination de la rougeole et la rubéole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de Russie.

Sur le Fig. 31 sont présentés l'évolution et le taux d'incidence de la rougeole sur le territoire du District fédéral Nord-Ouest globalement en 2000–2020. L'analyse de ces données a révélé l'existence des montées périodiques de morbidité dans le District tous les 3–5 ans en présence des statistiques encourageantes de l'étendue des vaccinations contre la rougeole (plus de 95% selon les données des rapports régionaux). Sur certains territoires du District les cas de la rougeole n'étaient pas enregistrés pendant 10 ans et plus. La dernière montée de morbidité a eu lieu en 2018–2019, et en 2020 a été enregistrée une baisse jusqu'à 0,46 par 100 000 habitants. Depuis juin 2020 aucun cas de la rougeole n'a été enregistré sur les 11 territoires du District

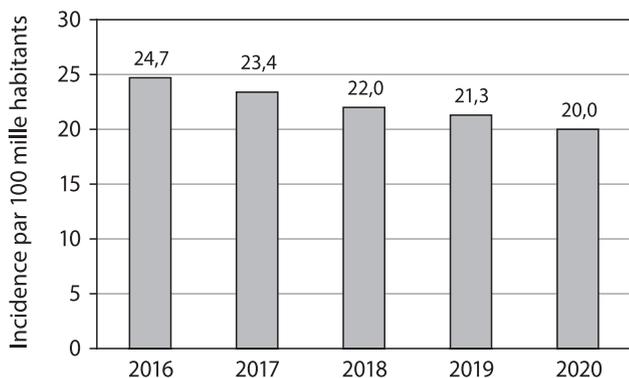


Figure 28. Incidence du VPH (des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 83) parmi les patients d'un dispensaire antivénérien de Saint-Petersbourg, 2016–2020

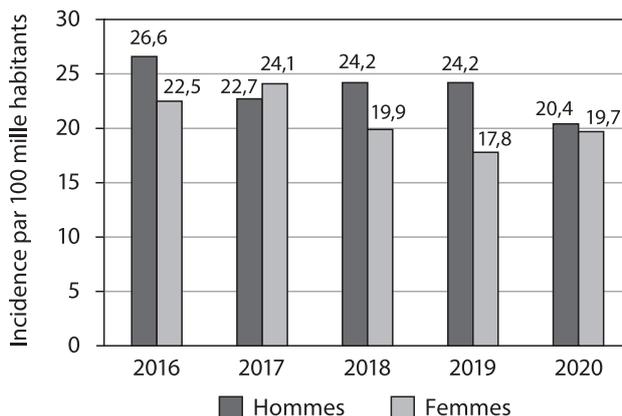


Figure 29. Incidence du VPH à haut risque cancérigène parmi les patients des sexes masculin et féminin d'un dispensaire antivénérien à Saint-Petersbourg, 2016–2020

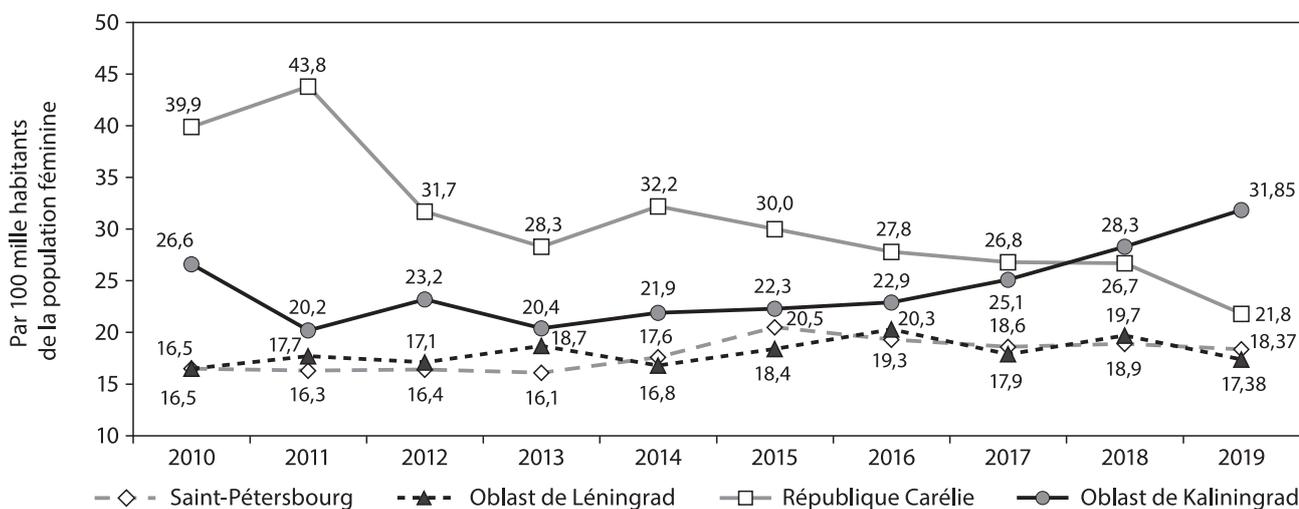


Figure 30. Incidence du cancer du col de l'utérus à Saint-Petersbourg, en République Carélie et dans l'oblast de Léningrad en 2010–2019 (taux «brut»)

dans les conditions de maintien du système de surveillance des maladies exanthématiques.

Dans la structure des catégories d'âge des malades, enregistrés dans le District fédéral Nord-Ouest de Russie en 2019 et 2020, dominait la population adulte de moins de 18 ans et plus (66% et 72%). La part des enfants et adolescents a fait respectivement 34% et 28% (Fig. 32).

L'analyse du statut vaccinal des malades de la rougeole a démontré que sont principalement affectées les personnes non vaccinées à l'anamnèse vaccinale inconnue. En 2020 la part de ces patients a atteint respectivement 76,6% et 20,4% (Fig. 33). La même année parmi les malades

le taux des personnes revaccinées contre la rougeole a diminué jusqu'à 3%.

Depuis 2014 l'incidence de la rubéole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie est moins d'un par 1 million d'habitants, excepté l'année 2019 (Fig. 34).

En 2017 aucun cas de la rubéole n'a été enregistré sur les territoires du District. En 2018 dans l'oblast de Léningrad a été révélé un cas de la personne adulte non vaccinée contre cette infection dans la catégorie d'âge 20-24 ans. En 2019 à Saint-Petersbourg on a diagnostiqué 18 cas de la maladie. Depuis juin 2020 la rubéole n'est plus enregistrée sur aucun des 11 territoires du District.

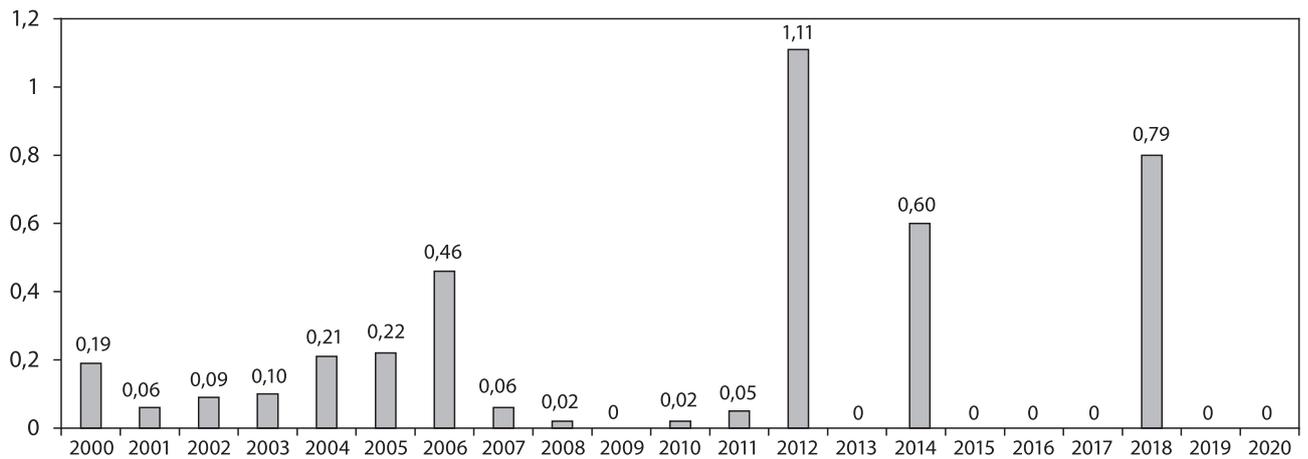


Figure 31. Incidence de la rougeole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de Russie en 2000-2020 (par 100 000 habitants)

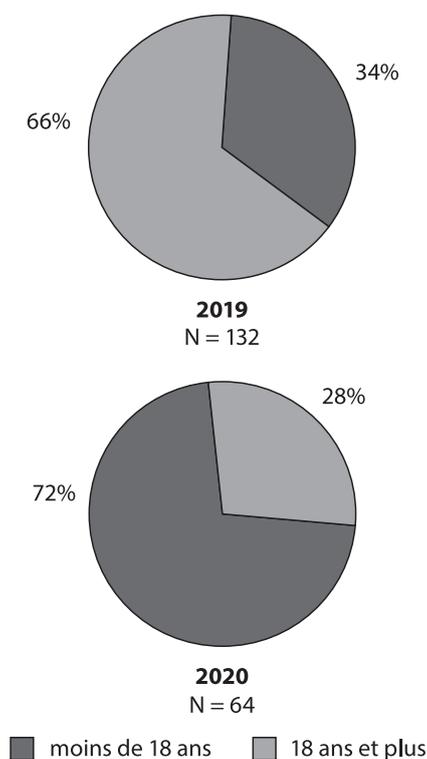


Figure 32. Structure des catégories d'âge des malades de la rougeole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest en 2019 et 2020

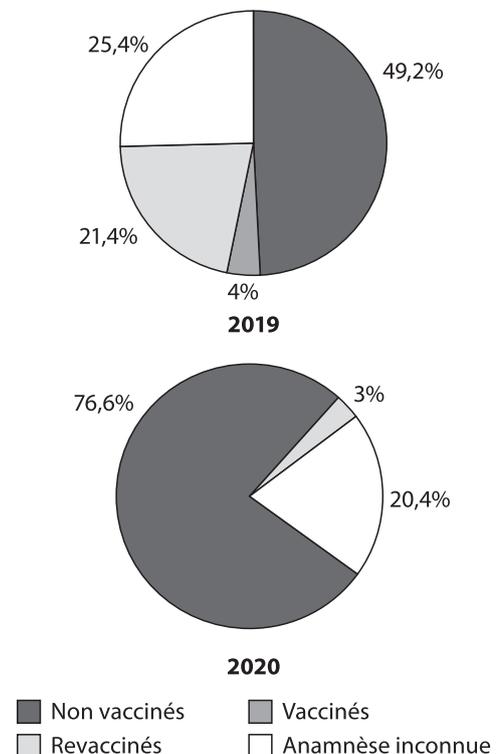


Figure 33. Classement des malades de la rougeole en fonction de leur statut vaccinal sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de la Russie en 2019-2020

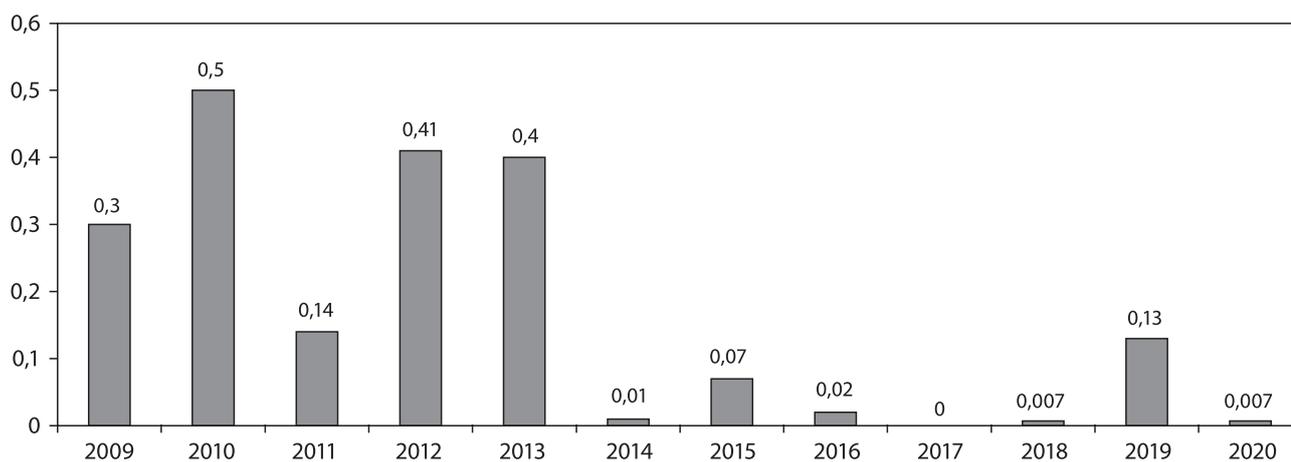


Figure 34. Incidence de la rubéole sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest de Russie en 2009–2020

Publications

1. Kholopov D.V., Lyalina L.V., Khizha V.V., Topuzov E.E. Epidemiological characteristics of malignant neoplasms associated with the human papillomavirus in St. Petersburg in 2011–2018 // *Malignant Tumors*. 2020; 10 (3), s1: 124. (In Russ.)
2. Lyalina L.V., Kaziakhmedova V.V., Kasatkin E.V., Kovelonov A.Yu., Goryaev E.A., Katkiavichene E.V., Yurova A.Yu., Molchanova Zh.R. Clinical and epidemiological substantiation of a gender-neutral approach to vaccination against papillomavirus infection in the territories of Northwest Russia // *Journal Infectology*. 2020; 12 (2), 1: 77. (In Russ.)
3. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Babura E.A., Mikheenko O.P., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Molchanova Zh.R., Gorbatova Ya.V., Kharitonova M.N., Zubova A.N., Pogrebnaya T.N., Danilova V.I., Kukharchuk S.V., Dudinskaya E.V., Arbusova T.V., Lomonosova V.I., Totolian A.A. Herd immunity of SARS-CoV-2 among the population of Kalinigrad region amid the COVID-19 epidemic // *Journal Infectology*. 2020; 12 (5): 62–71. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71
4. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Chkhindzheriya I.G., Grechaninova T.A., Agapov K.A., Arsent'eva N.A., Bazhenova N.A., Batsunov O.K., Danilova E.M., Zueva E.V., Komkova D.V., Kuznetsova R.N., Lyubimova N.E., Markova A.N., Khamitova I.V., Lomonosova V.I., Vetrov V.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., Totolian A.A. Herd immunity to SARS-CoV-2 among the population in Saint-Petersburg during the COVID-19 epidemic // *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 3: 124–130. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
5. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Mel'nikova A.A., Historik O.A., Mosevich O.S., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Cherny M.A., Balabysheva N.S., Loginova I.S., Vladimirova O.S., Samoglyadova I.S., Vasev N.A., Rumyantseva S.V., Chupalova E.Yu., Selivanova G.V., Muraviova M.V., Timofeeva L.V., Khankishieva E.N., Tylchevskaya V.D., Nikitenko N.D., Kostenitskaya T.I., Virkunen N.V., Klimkina I.M., Kuzmina T.M., Degtyarenko N.V., Bazunova A.I., Filippova L.A., Palchikova N.A., Kukshkin A.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Bogumilchik E.A., Voskresenskaya E.A., Drobyshevskaya V.G., Zueva E.V., Kokorina G.I., Kurova N.N., Lyubimova N.E., Ferman R.S., Khamdulaeva G.N., Khamitova I.V., Khorkova E.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., Totolian A.A. Assessment of population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Leningrad Region during the COVID-19 epidemic // *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 3: 114–123. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123

LABORATOIRE DES HÉPATITES VIRALES

Chef du laboratoire: Elena Esaoulenko

Chercheurs: A. Boushmanova, V. Skvoroda, M. Boutskaïa

Hépatites virales aiguës

L'activité du processus épidémique des hépatites virales aiguës (HVA) en Fédération de Russie décroît systématiquement. La baisse de l'incidence concerne presque toutes les unités étiologiques du groupes des HVA excepté l'hépatite E (HE). En 2020 ont été enregistrés 4383 nouveaux cas de l'HVA (3,02 par 100 000 habitants), ce qui représente 10% de toute la structure des hépatites virales en Fédération de Russie dans cette année.

Occupant une position de leader dans la structure générale des HVA, l'hépatite A (HA) est une des plus répandues au monde. De 2009 à 2020 son incidence a diminué pratiquement de 3,8 fois (de 7,3 à 1,9 par 100 000 habitants). Il convient de remarquer que la tendance générale à la baisse d'incidence de l'HA s'observe aussi bien chez les adultes que chez les enfants. En 2020 on a signalé le plus faible taux d'incidence chez les enfants de moins de 14 ans: 3,01 par 100 000 habitants. Mais, tout comme avant, le taux d'incidence des enfants dépasse celui moyen de la population entière: 1,9 par 100 000 habitants. En 2019–2020 dans les sujets de la Fédération de Russie ont été enregistrés 19 foyers épidémiques de l'HA de différente intensivité et 481 personne atteinte. En 2020 en Fédération de Russie on n'a enregistré aucune flambée importante contre trois flambées d'HA (50 personnes et plus) en 2019 avec le nombre total 328 personnes atteintes dont 116 enfants de moins de 14 ans. Le taux des enfants dans l'incidence «flamboyante» a fait en moyenne 35,4%. En 2019 les flambées ont été enregistrées dans le Permski kraï, en République Tatarstan et en République Altaï.

L'enregistrement officiel de l'hépatite E (HE) en Fédération de Russie a commencé en 2013 et le taux d'incidence moyenne annuelle a toujours une tendance à la hausse. Dans l'ensemble du pays on observe les différences territoriales d'intensivité du processus épidémique de l'HE. La détection du virus de l'HE chez les patients des différents districts de la Fédération de Russie témoigne de son expansion générale. Comparé à 2018, en 2019 le taux moyen d'incidence a augmenté constituant 0,12 par 100 000 habitants ($n = 173$). Le cas de contamination par l'HE ont été enregistrés dans 33 sujets et 5 districts fédéraux de Russie. Le district fédéral Central reste risqué avec le taux d'incidence de 0,12 par 100 000 habitants ($n = 173$), notamment les oblasts de Voronezh (taux d'incidence 0,9 par 10 000 habitants, $n = 21$) et de Koursk (taux d'incidence 1,21 par 100 000 habitants, $n = 13$). Sur le territoire de quatre districts fédéraux (du Sud, de la Crimée, d'Extrême Orient et de Caucase du Nord) les cas de l'HE n'ont pas été enregistrés.

En 2019–2020 le taux d'incidence de l'hépatite B aiguë (HBA) a fait preuve de l'évolution positive dans tous les districts fédéraux avec la valeur de moins de 1,0 par 100 000 habitants. On a établi que le taux minimum était observé dans le District fédéral d'Extrême Orient. Vers 2019 l'incidence de l'HBA a diminué pour constituer 0,56 par 100 000 habitants. En analysant les données de classement d'incidence on aperçoit que dans 18 sujets de la Fédération de Russie ce taux a fait 0 par 100 000 habitants, dans 58

sujets il a été dans les limites entre 0,01 et 1,0 par 100 000 habitants, et ce n'est que dans 9 sujets il excédait 1,0 par 100 000 habitants (ville de Moscou, oblast de Koursk, République Crimée, République Ossétie du Nord — Alania, oblast de Rostov, oblast de Saratov, ville de Sebastopol, oblast de Tver, oblast de Tioumen).

En 2019–2020 dans les districts fédéraux l'incidence de l'hépatite C aiguë (HCA) continuait à décroître. En 2019 le taux d'incidence excédant celui moyen de la Russie a été observé dans trois districts fédéraux: District fédéral d'Oural (1,73 par 100 000 habitants), District fédéral Nord-Ouest (1,22 par 100 000 habitants) et District fédéral du Sud (1,15 par 100 000 habitants). Dans la même année ce taux excédait la moyenne dans 27 sujets de la Fédération de Russie. Sur 9 territoires ce dépassement était double et plus que double: oblast de Voronezh (2,36 par 100 000 habitants), oblast de Kalouga (2,08 par 100 000 habitants), République Crimée (2,35 par 100 000 habitants), République Ossétie du Nord (2,71 par 100 000 habitants), oblast de Kourgane (3,09 par 100 000 habitants), oblast de Tioumen (2,32 par 100 000 habitants), district autonome de Yamalo-Nenetsk (2,04 par 100 000 habitants), oblast de Magadane (2,08 par 100 000 habitants), district autonome de Tchoukotsk (2,02 par 100 000 habitants).

Le virus de l'hépatite C (VHC) se caractérise par une grande hétérogénéité génétique exerçant une forte influence sur l'évolution des processus infectieux et épidémique. L'analyse de 50 857 échantillons du VHC, effectuée en 2018–2019, révèle la domination du génotype 1 (24 524 échantillons, soit 48%), y compris du sous-type 1b (12 417 échantillons, soit 50,6%); le deuxième en incidence est le génotype 3 (21 806 échantillons, soit 42,9%); le génotype 2 est révélé dans 4255 échantillons (8,4%); l'incidence des génotypes 5 et 6 étant très rare: respectivement dans 36 (0,1%) et 14 (0%) échantillons.

Hépatites virales chroniques

Dans le processus épidémique des hépatites chroniques virales B et C (HCB, HCC) on n'observe pas de tendances positives significatives. Au cours des dernières années s'est profilée une tendance durable à l'augmentation du nombre total de personnes ayant les hépatismes d'étiologie virale. Il faut reconnaître que tenant compte du nombre de malades au diagnostic confirmé, l'HCC représente pour la Fédération de Russie un problème plus important que l'HCB. Dans la structure étiologique générale des hépatites chroniques virales sa part représente presque 77% de tous les nouveaux cas révélés de la maladie.

En 2020 le nombre total de malades de l'HCC en Fédération de Russie a fait 621 468 personnes (0,5% de la population). L'incidence de l'HCC n'est pas la même dans les limites d'un seul district fédéral. En 2019 les territoires les plus exposés à l'incidence de l'HCC étaient Saint-Pétersbourg avec le taux de 80,79 par 100 000 habitants, Kamtchatski kraï dans le District fédéral d'Extrême-Orient (57,43 par 100 000 habitants), oblast de Novossibirsk dans le District fédéral de Sibérie (61,66 par 100 000 habitants), ville de Moscou

dans le District fédéral Central (52,96 par 100 000 habitants), district autonome de Yamalo-Nenetsk dans le District fédéral d'Oural (48,52 par 100 000 habitants). En 2019 sur les territoires énumérés de ces districts fédéraux les taux d'incidence excédaient celui moyen de la Russie (30,9 par 100 000 habitants) de 2 fois et plus.

L'analyse de l'incidence des nouveaux cas de l'HCB dans les districts fédéraux a révélé leur répartition irrégulière.

Les taux les plus élevés étaient enregistrés dans les districts fédéraux Nord-Ouest et d'Extrême-Orient. En 2019 le taux d'incidence dans le District fédéral Nord-Ouest a été 21,00 par 100 000 habitants. Ce taux excédait celui moyen de la Fédération de Russie de plus de deux fois. Dans la même année la fréquence de détection des nouveaux cas de l'HCB dans le District fédéral d'Extrême Orient a fait 10,28 par 100 000 habitants.

Publications

1. Basina V.V., Arsentyeva N.A., Batsunov O.K., Lyubimova N.E., Semyonov A.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Expression patterns of chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and their ligands in the peripheral blood of chronic hepatitis C patients during antiviral therapy with pegylated interferons // *Medical Immunology (Russia)*. 2019; 21 (1): 107–120. (In Russ.)
2. Basina V.V., Arsentyeva N.A., Lyubimova N.E., Semyonov A.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Clinical and immunological characteristics of difficult chronic hepatitis C cases during antiviral therapy // *Bulletin of the Novgorod State University*. 2020; 3 (119): 25–31. (In Russ.)
3. Batsunov O.K., Arsentyeva N.A., Lyubimova N.E., Esaulenko E.V., Semyonov A.V., Totolian A.A. The content of some cytokines and chemokines in the blood of chronic hepatitis B patients in the early stages of liver fibrosis // *Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22 (2): 291–300. (In Russ.)
4. Bushmanova A.D., Novak K.E., Esaulenko E.V., Ostankova Yu.V., Danilova E.M. Molecular biological methods for diagnosing hepatitis A // *Bulletin of the Novgorod State University*. 2020; 3 (119): 32–38. (In Russ.)
5. Esaulenko E.V., Bushmanova A.D. Epidemiological features of hepatitis A in the Russian Federation // *Topical issues of infectious disease pathology in the South of Russia: proceedings of the XII applied research conference, 2019*: 175–176. (In Russ.)
6. Esaulenko E.V., Dzemova A.A., Trifonova G.F. Chronic hepatitis C in the Northwestern Federal District during the global elimination of viral hepatitis // *Topical issues of socially significant infectious and parasitic diseases: proceedings of the 20th Russian-Italian conference. Veliky Novgorod, 2020*: 76–81. (In Russ.)
7. Esaulenko E.V., Ganchenko R.A. Modeling the epidemiological situation of hepatitis C in the Northwestern Federal District and St. Petersburg until 2030 // *Infect. Dis.* 2020; 18 (3): 48–55. (In Russ.)

LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET DE GÉNÉTIQUE ÉVOLUTIVE

Chef du laboratoire: Igor Mokrousov

Chercheurs: O. Narvskaya, O. Kalinina, A. Vyazovaya, D. Starkova, A. Gerasimova, E. Lichnaya, V. Molchanov, R. Mudarisova, D. Terentierova

Tuberculose et autres mycobactéries

Projets et collaborations

Projets

- Projet de la Fondation russe pour la recherche fondamentale 17-54-30020 «Une approche personnalisée pour lutter contre l'épidémie de VIH et de tuberculose résistante aux médicaments» (projet PI — O. Ogarkov, Centre scientifique pour la santé de la famille et les problèmes de reproduction humaine, Irkoutsk, Russie), 2017–2019.
- Projet de la Fondation russe pour la recherche fondamentale 18-04-01035 «Étude du rôle de l'élément ré-pétitif IS6110 dans la micro- et macroévolution de la lignée phylogénétique 2 de *Mycobacterium tuberculosis*» (PI — E. Shitikov, Centre fédéral de recherche et clinique de médecine physico-chimique, Moscou), 2018–2019.
- Projet de la Fondation russe pour la recherche fondamentale 19-04-00263 «Caractéristiques pathogénomiques et potentiel épidémique des souches hautement résistantes de l'ancienne sous-lignée de *Mycobacterium tuberculosis* Beijing génotype» (PI — I. Mokrousov), 2019–2020.
- Projet conjoint avec l'Institut national de la santé publique et de l'environnement (RIVM, Bilthoven, Pays-Bas) sur la tuberculose résistante aux médicaments, 2018–2020 (co-PI — I. Mokrousov et R. Anthony), 2018–2021.
- Russian Science Foundation, Projet 19-14-00013 («Trajectoire évolutive et épidémique inégale du sous-type paradoxal ancien de la lignée est-asiatique de *Mycobacterium tuberculosis*: fluctuations stochastiques ou corrélations causales?» PI — Igor Mokrousov), 2019–2021.
- Russian Science Foundation, Projet 19-15-00028 («Développement de nouveaux composés efficaces contre *Mycobacterium tuberculosis* résistant aux médicaments en tenant compte de la structure de la population du pathogène» IP — Anna Vyazovaya), 2019–2021.
- Projet soutenu par le programme PTR de l'Institut Pasteur Paris «Réponse transcriptionnelle pour la détection de la résistance antimicrobienne dans la tuberculose» (Coordinateur — An van den Bossche, Belgique; PI russe Igor Mokrousov), 2019–2021.
- Projet de la Fondation russe pour la recherche fondamentale 20-04-00686 «Méthodes d'apprentissage machine en profondeur dans la génomique de *Mycobacterium tuberculosis* pour la construction d'une plate-forme ouverte pour l'analyse des signatures évolutives de l'agent pathogène» (PI — E. Shitikov, Centre fédéral de recherche et clinique de médecine physico-chimique, Moscou), 2020–2022
- Projet de la Fondation russe pour la recherche fondamentale 19-515-55009 (projet conjoint cofinancé par la National Natural Science Foundation China) «Un aperçu intégral du développement de la tuberculose pharmacorésistante chez les adultes par rapport aux enfants: impact de la souche bactérienne et du microbiome envi-

ronnant» (PI — Dr S. Zhdanova, Centre scientifique pour la santé de la famille et les problèmes de reproduction humaine, Irkoutsk, Russie), 2020–2022.

Collaborations internationales

Institut national pour la santé publique et l'environnement, RIVM (2018–2021), Beijing Children's Hospital, Chine (2017–2021), North Estonian Medical Center (Tallinn, Estonia), Biomedical Research and Study Center, University of Riga (Lettvia), Institut Angeloff et Institut de chimie organique avec centre de phytochimie, Académie bulgare des sciences (Sofia, Bulgarie), Laboratoire national de référence de la tuberculose, Hôpital universitaire Shefqet Ndroqi (Tirana, Albanie), Institut de microbiologie, Faculté de Biologie, Université de Varsovie (Pologne), Instituto de Investigação do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa (Lisbonne, Portugal), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (Madrid, Espagne).

Collaborations nationales

Centre fédéral de recherche et clinique de médecine physico-chimique (Moscou), Institut central de recherche en épidémiologie (Moscou), Université médicale d'État d'Omsk, Centre scientifique de la santé familiale et des problèmes de reproduction (Irkoutsk), Institut de recherche de l'Oural en phthysiopulmonologie (Ekaterinbourg), dispensaires antituberculeux à Kaliningrad, Petrozavodsk, Syktyvkar, Mourmansk, Pskov.

Principales directions de recherche et résultats obtenus

Genomic analysis of clinical *M. bovis* BCG isolates

Contexte. Le seul vaccin vivant Bacille Calmette-Guérin (BCG) utilisé pour prévenir la tuberculose infantile sévère comprend des souches génétiquement divergentes avec une efficacité protectrice variable. Le séquençage du génome entier (WGS — whole genome sequencing) a permis d'évaluer la stabilité du génome des souches de BCG et l'impact de l'hétérogénéité spontanée des lots de semences et commerciaux sur l'efficacité des vaccins BCG dans différents pays. Notre étude visait à évaluer les variations de séquence et leurs effets putatifs sur les gènes et les fonctions des protéines dans les lots de semences BCG-1 (Russie) par rapport à leurs isolats de descendance disponibles à partir d'enfants immunocompétents atteints d'une maladie induite par le BCG (principalement l'ostéite).

Résultats. Sur la base des données WGS, nous avons analysé les liens entre les lots de semences 361, 367 et 368 utilisés pour la fabrication de vaccins en Russie à différentes périodes, et leurs neuf isolats de descendance récupérés d'enfants immunocompétents atteints d'une maladie induite par le BCG (Fig. 35). Le catalogue complet des variantes de gènes par rapport au génome de référence (GenBank: CP013741) comprenait 4 polymorphismes mononucléoti-

diques synonymes et 8 non-synonymes et 3 délétions par décalage de cadre. Le lot de semences 361 partageait des variantes avec 2 des 6 isolats descendants qui présentaient des proportions plus élevées de ces polymorphismes dans plusieurs gènes, y compris *ppsC*, *eccD5* et *eccA5* impliqués dans le métabolisme et les processus de la paroi cellulaire et seraient associés à la virulence chez les mycobactéries. Un isolat a conservé des variantes de son lot de semences parent 361 sans que d'autres modifications du profil de séquence ne soient apportées dans les 14 ans.

Conclusions. Les informations génomiques nous ont permis pour la première fois de suivre la diversité du BCG à partir des lots lyophilisés jusqu'aux isolats cliniques descendants. Les variations de séquence de plusieurs gènes du lot de semences 361 n'ont pas modifié la stabilité génomique et la viabilité du vaccin et sont apparues accumulées dans les isolats pendant la survie dans l'organisme humain. L'impact des variations observées dans le cadre de l'association avec le développement de la maladie induite par le BCG doit être évalué en parallèle avec le statut immunitaire et la génétique de l'hôte. Les études génomiques comparatives des lots de semences de BCG et de leurs isolats cliniques descendants représentent une approche bénéfique pour mieux comprendre les bases moléculaires de l'efficacité et des événements indésirables au cours de la survie à long terme du BCG dans l'organisme hôte.

Les cases rectangulaires correspondent aux lots de semences d'origine avec les dates de lyophilisation indiquées entre parenthèses. Les rectangles ombrés représentent les

lots de semences séquencés (les dates de lyophilisation sont indiquées entre parenthèses). Les cercles en pointillés montrent les lots de vaccins commerciaux (non disponibles pour le séquençage) utilisés pour l'immunisation avec les dates d'inoculation entre parenthèses. Les cases carrées indiquent les isolats cliniques BCG séquencés (dates d'isolement de culture BCG indiquées entre parenthèses). De petites cases en échelle de gris représentent des variantes de séquence dans des gènes liés à des protéines particulières (proportions indiquées entre parenthèses) dans les lots de semences 361, 367, 368 et leurs isolats cliniques de descendance.

Analyse moléculaire de la résistance à la bédaquiline à *Mycobacterium tuberculosis*

L'émergence et la propagation de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes et extensivement résistantes aux médicaments (MDR/XDR) sont une préoccupation mondiale et de nouveaux médicaments sont nécessaires. Nous avons analysé la variation génétique lié au développement de la résistance de *M. tuberculosis* à la bédaquiline dans la province russe de Kaliningrad avec un taux élevé de MDR-TB primaire (30,5%).

Le test de sensibilité à la bédaquiline n'est en cours de mise en œuvre en Russie et les données de sensibilité phénotypique n'étaient disponibles pour les isolats étudiés ni dans le laboratoire régional (Kaliningrad) ni dans le centre de référence (Saint-Petersbourg). Cependant, les mutations des gènes *Rv0678c*, *atpE*, *pepQ* étaient fortement corrélées à la résistance à la bédaquiline dans les études

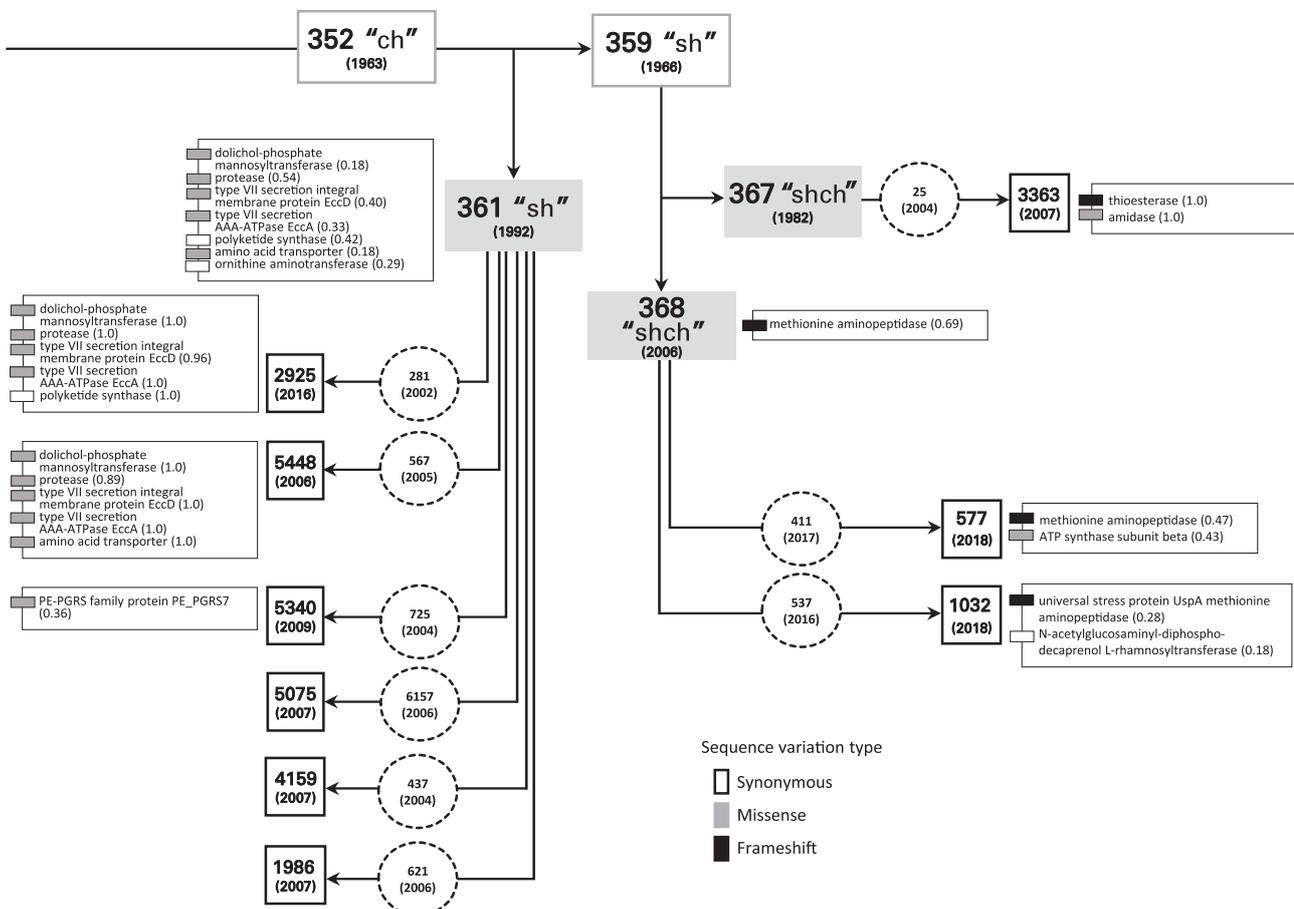


Figure 35. Vue schématique des relations entre les lots de semences parentales de la souche vaccinale BCG-1 (Russie), les lots de vaccins commerciaux et leurs souches cliniques de descendance

précédentes (Somoskovi et al., 2015; Veziris et al., 2017; Zimenkov et al., 2017; de Vos et al., 2019) et nous les avons considérés comme un proxy génotypique suffisamment fiable de la résistance à la bédaquiline.

Au total, 43 isolats de *M. tuberculosis* ont été récupérés chez 11 patients infectés principalement par des souches XDR. Tous les isolats ont été attribués au génotype Beijing. Neuf et deux patients ont été infectés par le clone russe B0/W148 et la souche «Central Asian Outbreak», respectivement. Nous avons identifié dix mutations uniques dans les gènes de résistance à la bédaquiline chez 6 patients. En particulier, cinq mutations étaient des décalages de cadre et trois mutations n'avaient aucun ou peu d'effet sur la structure de la protéine. Des mutations du gène *Rv0678* ont été trouvées dans des isolats de 5 patients, et une mutation dans *atpE* codant pour l'ATP synthase cible de la bédaquiline, a été détectée dans un cas. Hétérorésistance et prévalence fluctuante des mutations étaient observées dans les deux gènes, y compris l'émergence de mutations plusieurs mois après l'arrêt du traitement (Fig. 36).

Les effets des autres mutations dans *Rv0678* et *atpE* sur les structures protéiques ont été évalués en utilisant une analyse structurale *in silico* du potentiel électrostatique autour des acides aminés mutés et de la surface accessible (Fig. 37).

En termes d'épidémiologie moléculaire, la collection étudiée était totalement dominée par le génotype de Beijing, de plus ses clones épidémiques russes et d'Asie centrale B0/W148 et CAO qui ont démontré une capacité à acquérir rapidement des mutations de résistance à la bédaquiline. Cela peut avoir un impact négatif sérieux sur la lutte contre la MDR/XDR-TB en Russie et dans les pays de l'ex-Union soviétique, où ces souches sont endémiquement dominantes.

Surtout, le traitement à la bédaquiline n'a été efficace que chez les patients dont les isolats de *M. tuberculosis* ne présentaient aucune mutation de résistance à la bédaquiline. En revanche, le résultat du traitement a été négatif chez tous les patients avec des isolats mutants *Rv0678* ou *atpE*.

Analyse moléculaire de la résistance à la perchlozone à *Mycobacterium tuberculosis*

Perchlozone® (perchlorate de 4-thiouréido-iminométhylpyridinium [PCZ]) est une nouvelle thiosemicarbazone approuvée en Russie, avec la bédaquiline et le delamanide, pour le traitement de la tuberculose MDR/XDR. PCZ est similaire à la thiacétazone (TAC) et en diffère par la chaîne latérale attachée au groupement thiosemicarbazone. La thiacétazone (TAC) était auparavant utilisée en associa-

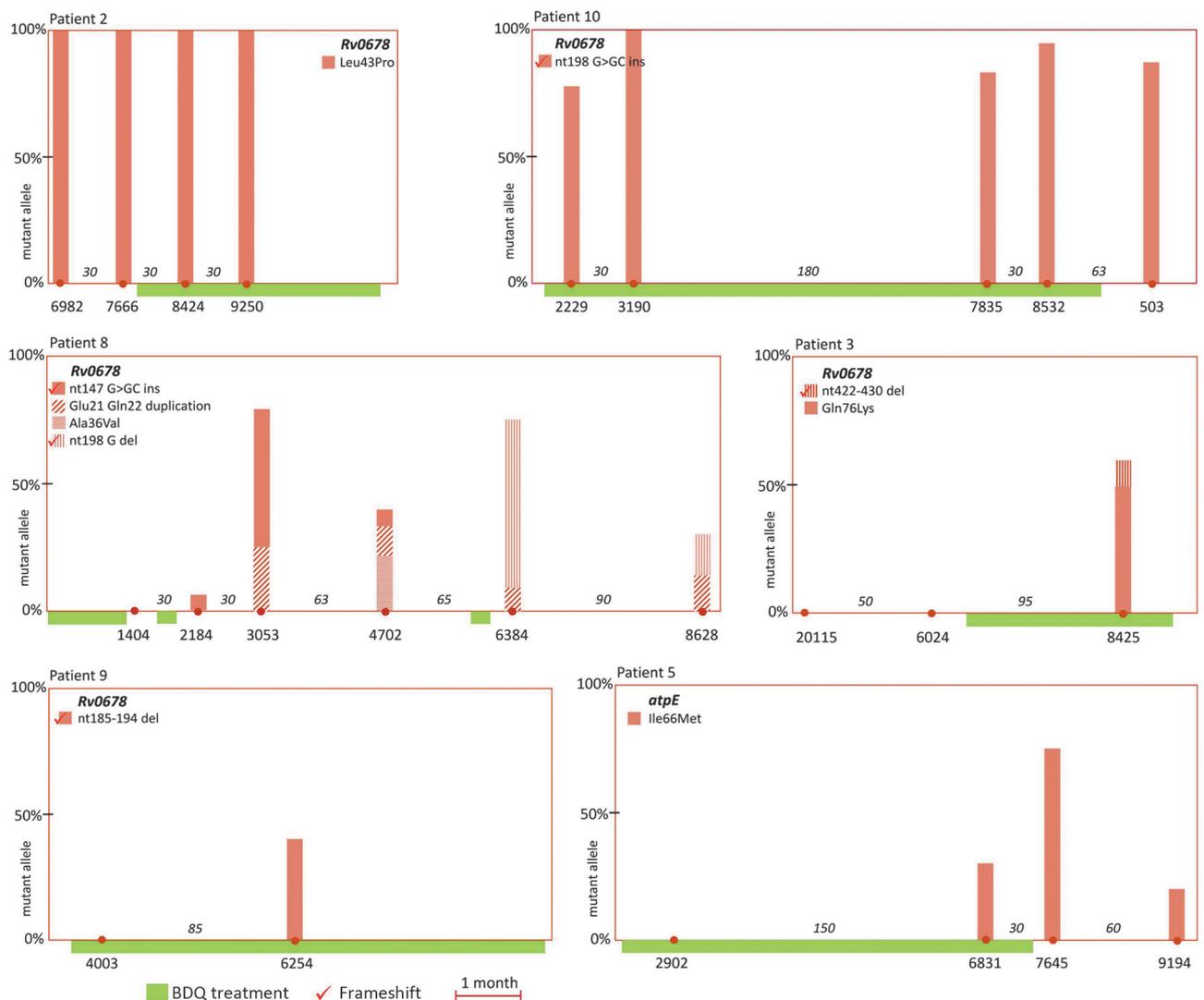


Figure 36. Calendrier de traitement des patients atteints de tuberculose ultrarésistante dont l'issue du traitement était négative et dont les isolats consécutifs de *M. tuberculosis* hébergeaient mutations en *Rv0678* ou *atpE*

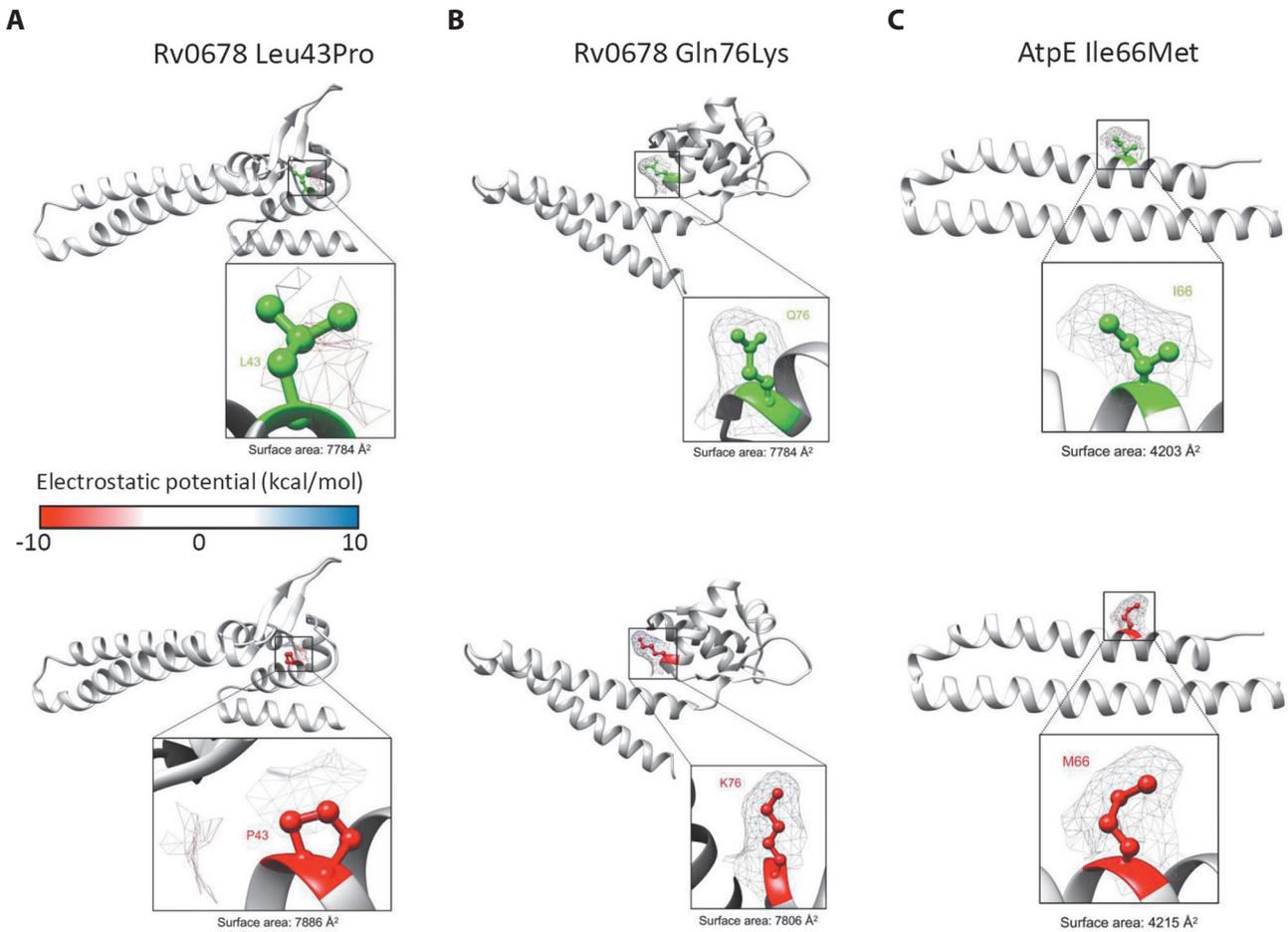


Figure 37. Structures des protéines MmpR5 (Rv0678) et AtpE (Rv1305) dans des formes de type sauvage et mutantes pour certaines des substitutions identifiées dans des isolats de *M. tuberculosis*. A. Rv0678 Leu43Pro; B. Rv0678 Glu76Lys; C. Rv1305 Ile66Met

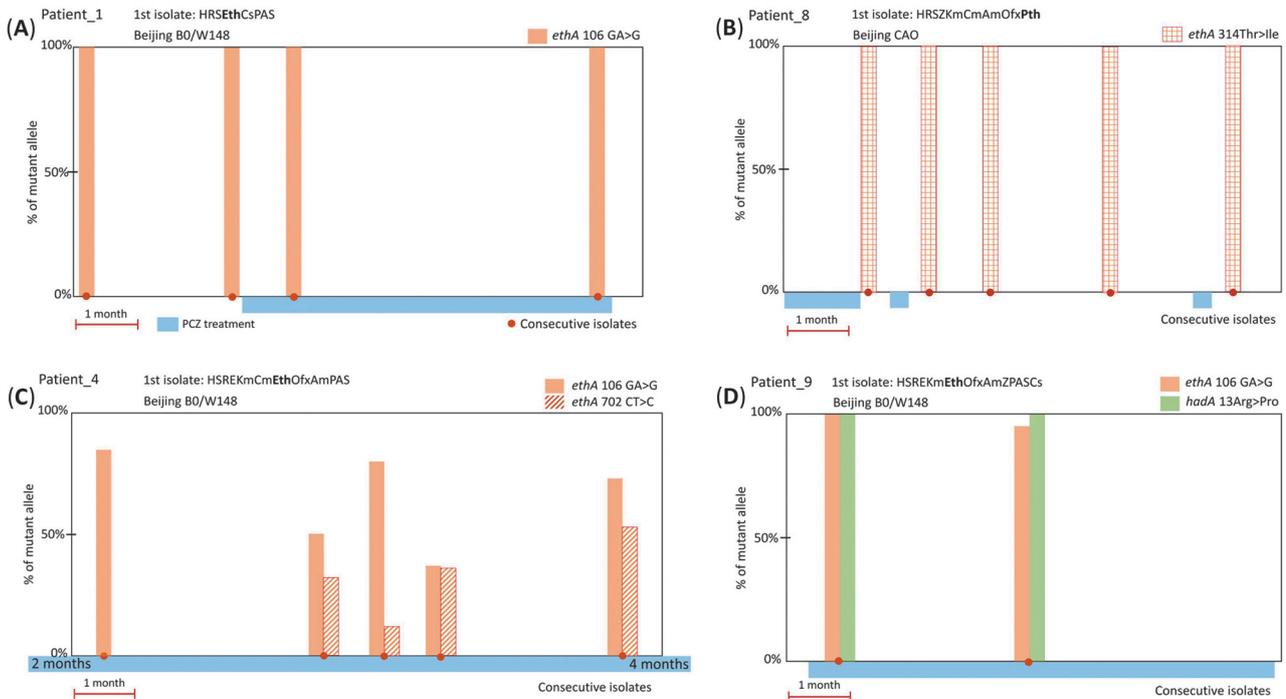


Figure 38. Exemples représentatifs de délais de traitement PCZ et mutations *ethA* ou *hadA* dans des isolats de *M. tuberculosis* (A) Mutation *ethA* 106 GA>G dans les isolats avant le traitement par PCZ (5 patients); (B) Mutation *ethA* 314 ACC>ATC/Thr>Ile (2 patients); (C) Mutation *ethA* 702 CT>C émergée au cours du traitement par PCZ, en plus de *ethA* 106 GA>G préexistant (1 patient); (D) Mutations *hadA* 13 CGG>CCC/Arg>Pro et *ethA* 106 GA>G (1 patient).

tion avec l'isoniazide pour traiter les patients infectés par des souches MDR de *M. tuberculosis*, mais elle a été retirée de la chimiothérapie antituberculeuse en raison de ses effets toxiques secondaires. Le TAC est un promédicament qui est activé par la monooxygénase EthA, et des mutations dans *ethA* sont associées à la résistance au TAC chez *M. tuberculosis*. Lors de l'activation, le TAC se lie au composant HadA du complexe HadABC déshydratase, conduisant à l'inhibition de la biosynthèse de l'acide mycolique. PCZ est un promédicament activé par EthA et inhibe le complexe HadABC. EthA est connu pour activer les médicaments de deuxième ligne éthionamide (ETH) et prothionamide (PTH) tandis que les mutations *ethA* ou *ethR* ont été décrites comme l'un des mécanismes de résistance au ETH/PTH.

Dans cette étude, nous avons cherché à obtenir un aperçu moléculaire de la résistance PCZ, y compris les changements dynamiques dans le génome de *M. tuberculosis* au cours d'un traitement à long terme. À cette fin, nous avons appliqué le séquençage du génome entier de nouvelle génération aux isolats récupérés consécutivement chez des patients ayant reçu du PCZ dans le cadre de leur schéma de chimiothérapie.

Cette étude prospective a inclus des patients admis en 2018–2019 au dispensaire régional de la tuberculose, Kaliningrad, Russie. Au total, 35 isolats ont été récupérés de 9 patients qui ont reçu PCZ. Les premiers isolats disponibles étaient résistants à 6 à 11 médicaments, dont l'ETH ou la PTH.

Nous avons identifié des mutations dans les gènes putativement associés à la résistance à la PCZ, *ethA* ou *hadA*. La plus fréquente était un décalage de cadre *ethA* 106GA>G (7 patients sur 9) et la plupart des autres mutations étaient également probablement présentes avant le traitement par PCZ. Chez un patient, une mutation par décalage de cadre *ethA* 702CT>C est apparue après 6 mois de traitement PCZ (Fig. 38).

En conclusion, la présence fréquente de mutations de résistance croisée à la fois à la PCZ et à l'ETH/PTH présente un résultat particulièrement inquiétant de cette étude. Cette situation soulève une préoccupation majeure en ce qui concerne la non-efficacité de la PCZ dans le traitement d'un nombre important de cas de TB-MDR dont les isolats peuvent être en outre résistants à l'ETH/PTH. Compte tenu de la charge élevée et croissante de la tuberculose-MR en Russie, l'ETH et la PTH sont fréquemment utilisées pour traiter ces patients. Le régime ETH/PTH peut durer au moins 18 à 24 mois, comme recommandé par les directives nationales et internationales, et une résistance à l'ETH/PTH peut apparaître assez fréquemment dans les isolats cliniques, en particulier dans les isolats MDR.

Les schémas thérapeutiques des patients TB-XDR comprennent plusieurs médicaments et la présence de mutations de résistance à la PCZ n'est pas nécessairement associée à un échec du traitement. Cependant, l'inclusion d'un médicament supplémentaire et non efficace dans le schéma thérapeutique n'est pas pratique et peut nuire à la santé et au bien-être du patient. Pour évaluer correctement l'association des mutations identifiées avec la résistance PCZ, une mise en œuvre du test de sensibilité phénotypique PCZ est nécessaire de toute urgence. Une vaste étude prospective de la collection diversifiée de *M. tuberculosis* est justifiée pour formuler les recommandations pour une utilisation optimale de la PCZ en tenant compte d'une éventuelle résistance à l'ETH/PTH des isolats.

Central Asia Outbreak Clade, ou Clade d'épidémie d'Asie centrale (en collaboration avec le Centre fédéral de recherche et clinique de médecine physico-chimique, Moscou)

Le clade «Central Asian Outbreak» (CAO) est une branche du génotype de *Mycobacterium tuberculosis* Beijing qui est associée à une multirésistance, une transmissibilité accrue et une propagation épidémique dans certaines parties de l'ex-Union soviétique. De plus, les flux migratoires entraînent ces souches bien au-delà de leurs zones d'origine. Nous avons cherché à trouver un marqueur moléculaire spécifique du clade Beijing CAO et à développer une méthode simple de sa détection. Sur la base de l'analyse bioinformatique du grand ensemble de données de séquençage du génome entier (WGS) de *M. tuberculosis* ($n = 1398$), nous avons identifié l'insertion d'IS6110 dans la région intergénique *Rv1359-Rv1360* comme un marqueur moléculaire spécifique du clade CAO. Nous avons en outre conçu et optimisé une méthode de PCR multiplex pour détecter cette insertion. La méthode a été validée in silico avec un ensemble de données WGS récemment publié d'Asie centrale ($n = 277$) et expérimentalement, avec des isolats de *M. tuberculosis* provenant de régions européennes et asiatiques de la Russie, de l'ex-Union soviétique et de l'Asie de l'Est ($n = 319$). Le test moléculaire développé peut être recommandé pour le dépistage rapide des collections rétrospectives et pour la surveillance prospective. Le test peut être particulièrement utile dans les pays à forte charge de TB-MR de l'ex-Union soviétique et dans les pays avec des communautés d'immigrants respectives.

Souches hautement résistantes de la sous-lignée ancienne du génotype Beijing de *M. tuberculosis* en Russie

Le génotype Beijing est une lignée cliniquement et épidémiologiquement importante et sous-divisée en souches anciennes/ancestrales et modernes. Dans notre étude précédente en Sibérie occidentale, nous avons identifié des grappes basées sur le VNTR au sein de la sous-lignée ancienne précoce du génotype de Pékin, caractérisées par un taux étonnamment élevé de résistance aux médicaments étendue (XDR). Ici, nous avons analysé les données de séquençage de nouvelle génération afin de mieux comprendre les signatures génomiques sous-jacentes à la résistance aux médicaments de ces souches. Au total, 184 génomes de la sous-lignée ancienne de Pékin de Russie, Chine, Japon, Corée, Vietnam et Thaïlande ont été utilisés pour l'analyse phylogénétique. Le profil de résistance aux médicaments a été déduit génotypiquement. Les isolats russes ont été distribués en deux groupes et étaient tous résistants aux médicaments, principalement pré-XDR et XDR. Le plus grand de ces groupes comprenait uniquement des isolats russes provenant de régions éloignées asiatiques et européennes du pays (Fig. 39). Tous les isolats présentaient une quadruple résistance aux médicaments (à l'isoniazide, à la rifampicine, à l'éthambutol et à la streptomycine) en raison de la signature de 6 mutations (KatG Ser315Thr, KatG Ile335Val, RpoB Ser450Leu, RpoC Asp485Asn, EmbB Glu497Arg, RpsL Lys43Arg). Dans la plupart des échantillons, il a été complété par des mutations supplémentaires et différentes *pncA*, *gyrA* ou *rrs* conduisant au génotype pré-XDR/XDR. L'analyse phylogénomique suggère une origine lointaine de ce cluster résistant russe au début des années 1970, mais les circonstances doivent encore être clarifiées.

La circulation de ces isolats résistants avec une signature mutationnelle identique dans des endroits très éloignés de la Russie souligne l'importance de leur surveillance étroite en vue d'une diffusion potentiellement plus large.

Afin d'étudier l'évolution et l'origine hypothétique de ces grappes résistants russes sur une plus grande échelle de temps, une étude plus approfondie est justifiée avec des collections géographiquement plus diversifiées et plus exhaustives comprenant des isolats sensibles et pré-MDR.

Épidémiologie moléculaire de la tuberculose dans la République de Komi, nord-ouest de la Russie

La situation locale de la tuberculose (TB) est façonnée par l'interaction complexe de multiples facteurs liés à la fois à l'hôte humain et à *Mycobacterium tuberculosis*. Nous avons émis l'hypothèse que l'épidémiologie de la tuberculose dans certaines régions rurales de l'Union soviétique était affectée par la construction des camps de concentration du Goulag et une importante migration entrante.

La République Komi est située dans la partie la plus septentrionale de la Russie européenne. La population est d'environ 850 000 habitants, avec une densité de population de 2,1 habitants au km². La population urbaine est de 78% et les principaux groupes ethniques sont les Russes (60%) et les Komi (25%). Le développement industriel de Komi au 20ème siècle a commencé avec la construction des camps de travaux forcés en 1929 qui ont eu un impact sur la démographie de la région de trois manières. Premièrement, la population a quadruplé au cours des 100 dernières années, passant de 207 000 en 1926 à 830 000 en 2019. Les soi-disant «villes de camp» d'Ukhta, Vorkuta, Pechora, Inta et Sosnogorsk ont émergé des camps du Goulag dans les années 1930–1956. Leur population était initialement composée de prisonniers libérés et de travailleurs employés dans les camps de travaux forcés et a augmenté en raison de la migration entrante d'autres régions de la Russie. Deuxièmement, la structure de la population ethnique a radicalement changé lorsque le pourcentage de la population finno-ougrienne de Komi est passé de 92% en 1926 à 24% en 2010, en raison de l'afflux d'autres régions russes, de l'urbanisation et du développement industriel. Troisièmement, la particularité du système pénitentiaire soviétique (et russe) est que les détenus sont envoyés dans des prisons en dehors de leur région de résidence. A Komi, les anciens détenus sont restés majoritairement dans la région de Komi après leur libération et représentent ainsi une proportion visible de la population actuelle de la région.

Dans cette étude, plus de la moitié (56,2%) des isolats de *M. tuberculosis* ont été attribués au génotype de Beijing, qui est une caractéristique d'autres régions de la Russie (Fig. 40). La MDR a été détectée dans 30,8% des isolats; huit étaient extrêmement résistants aux médicaments. Les principaux sous-types Beijing B0/W148 et 94–32 différaient par le taux de MDR, respectivement 83,3% et 27,2%. Les isolats non-Beijing représentaient cinq génotypes (LAM, Ural, Haarlem, X, T). La proportion de Beijing B0/W148 dans les villes du «camp» était deux fois plus importante que dans les autres districts de Komi. Le génotype Beijing est prédominant (56,2%), et son taux de prévalence a augmenté de 14,3% au cours de la dernière décennie. Les souches de Beijing appartiennent principalement aux principaux clusters russes de sa sous-lignée moderne — B0/W148 (32,9%) et 94–32 (61,1%). La circulation des isolats MDR du génotype Beijing et en particulier de sa grappe B0/W148 a un impact critique et négatif sur la situation actuelle avec la tuberculose-MDR dans la République de Komi. L'augmentation de la prévalence de Beijing B0/W148 associée au MDR dans le milieu urbain dans son ensemble, et dans les «villes de camp», en particulier, met en évidence une capacité de transmission accrue de cette variante russe. Une surveillance moléculaire continue à long terme de la population de *M. tuberculosis* est nécessaire pour confirmer les différences constatées et pour prédire les tendances épidémiques de la tuberculose dans cette région du nord de la Russie.



Figure 39. Vue agrandie et les informations supplémentaires sur les grappes contenant des isolats russes

Structure de la population de *M. tuberculosis* en Albanie (en collaboration avec Dr Silva Tafaj, Laboratoire national de référence sur les mycobactéries, Tirana, Albanie)

L'Albanie est un pays des Balkans avec une incidence modérée à faible de tuberculose (TB) et une prévalence très faible de tuberculose résistante aux médicaments. Ici, nous avons analysé une collection pluriannuelle de *Mycobacterium tuberculosis* à l'échelle du pays afin de détecter d'éventuelles tendances dynamiques de la tuberculose en Albanie, en mettant l'accent sur la résistance aux médicaments et les clones endémiques/épidémiques.

Au total, 743 isolats collectés entre 2007 et 2011 ont été divisés en 107 spoligotypes et 351 types MIRU. Sur la base de l'analyse phylogénétique MIRU-VNTR, les isolats ont été attribués aux lignées/familles suivantes: écotypes animaux (5 isolats de *M. bovis* et 2 *M. caprae*), lignée 2 (5 isolats de Beijing), lignée 3 (1 CAS-Delhi isolat) et, principalement et majoritairement, la lignée 4 (Cameroun, Ouganda, Ghana; NEW-1; Ural, Haarlem, LAM, S, TUR). La plupart des isolats (452/743) étaient situés de façon intermédiaire sur l'arbre VNTR global et ne se regroupaient avec aucun profil de référence; ils étaient éloignés de différentes familles au sein de la lignée 4 et nous les avons désignés comme isolats «non classés L4». La proportion significativement plus élevée de résistance aux médicaments a été observée dans (i) le génotype de Beijing par rapport à tous les autres isolats (60%, $P = 0,008$), (ii) «L4 non classé» par rapport à tous les autres isolats (13,9%, $P = 0,04$) et (iii) SIT2936 par rapport à d'autres «L4 non classés» (34,3%, $P = 0,0006$). L'analyse des collections annuelles a révélé (i) une certaine diminution de «L4 non classifiée» de 65% à 57%; (ii) gradient de LAM en augmentation constante de 3,4 à 13,3%; (iii) prévalence stable de Haarlem (15–20%); et (iv) diminution du TUR avec seulement 1,1% en 2011. La plupart des isolats de LAM

(33/49) et de Beijing (3/5) appartenaient aux types de VNTR spécifiques de la Russie et des pays de l'ex-Union soviétique.

Nos résultats mettent en évidence une nature particulière de la population de *M. tuberculosis* en Albanie qui est dominée par des génotypes locaux et non classés au sein de la lignée 4, et comprend également des génotypes européens et des clones épidémiologiquement pertinents provenant des pays de l'ex-Union soviétique. Dans le même temps, ces clones importés restent sensibles aux médicaments et la prévalence de la résistance aux médicaments dans l'ensemble est faible.

Diversité des espèces de mycobactéries non tuberculeuses chez les patients atteints de mycobactériose dans le nord-ouest de la Russie

Objectif de l'étude: analyser la structure et les tendances des mycobactéries non tuberculeuses (NTM) causant des maladies dans le district fédéral du nord-ouest de la Fédération de Russie.

Au total, 745 souches cliniques de NTM ont été identifiées. Toutes les souches cliniques ont été isolées de patients atteints de mycobactériose en 2012–2018. L'analyse de la structure de la population NTM a montré la prédominance de l'espèce *M. avium* (56,4%) (Fig. 41).

Lors du traitement de patients de Saint-Petersbourg et de la région de Leningrad, 585 souches de NTM ont été isolées et 340 (58,1%) appartenaient au *M. avium*. Moins fréquemment, d'autres types de NTM à croissance lente et rapide ont été détectés: *M. intracellulare* (11,3%), *M. fortuitum* (6,7%), *M. chelonae* (5,8%) et *M. gordonae* (5,0%) et d'autres. Dans la région de Kaliningrad, au cours de la même période, parmi 61 souches de NTM, 61% de *M. avium*, 11% de *M. fortuitum*, 10% de *M. gordonae* ont été trouvés. En République de Carélie, ainsi que dans les régions de Vologda, Pskov et Novgorod, une plus petite proportion de *M. avium* a été isolée. En République de Carélie, *M. avium* (39%), *M. gor-*



Figure 40. Pourcentage du génotype de Beijing dans les populations locales de *M. tuberculosis* dans les districts fédéraux de la Fédération de Russie (https://en.wikipedia.org/wiki/Federation_districts_of_Russia)

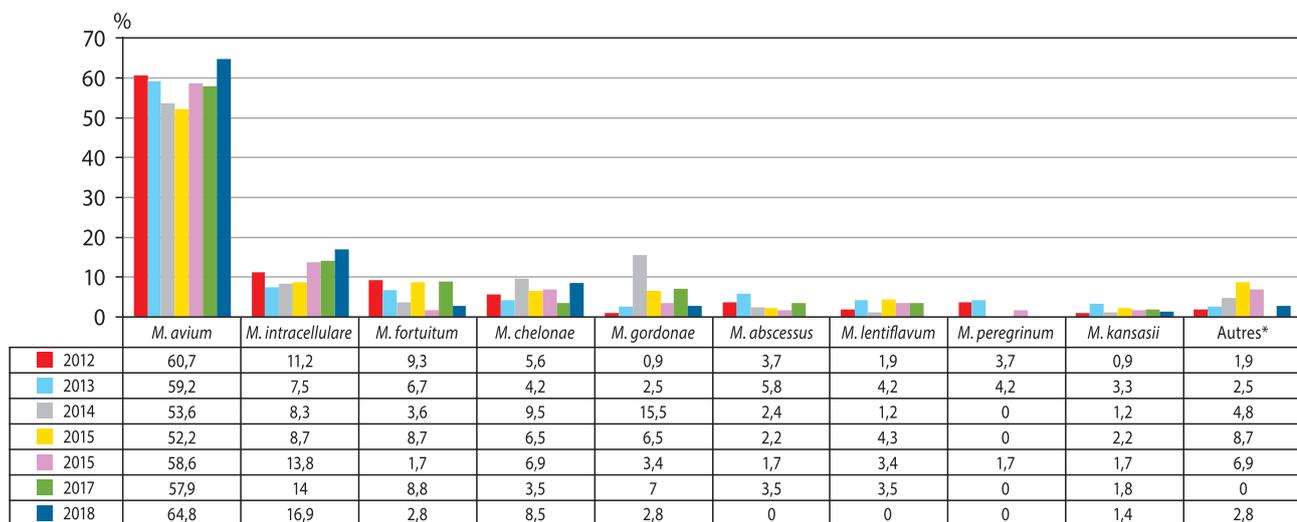


Figure 41. Fréquence d'apparition des espèces NTM chez les patients atteints de mycobactériose à Saint-Pétersbourg et dans la région de Leningrad (2012–2018)

*Autres: mycobactéries à croissance lente — *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. celatum*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*; mycobactéries à croissance rapide — *M. smegmatis*.

donae (26%) ont été trouvés. Dans la région de Pskov, 48% de *M. avium*, 16% de *M. fortuitum*, 12% de *M. peregrinum* ont été isolés; dans l'oblast de Vologda — 40% de *M. avium*, *M. fortuitum* et *M. abscessus* 20% chacun, *M. intracellulare* et *M. peregrinum* 10% chacun; dans la région de Novgorod — 50% *M. avium*, 25% chacun *M. kansasii* et *M. intracellulare*. Contrairement à ces régions, où *M. avium* est l'espèce dominante, d'autres types de NTM ont prédominé en République de Komi et dans la région d'Arkhangelsk: *M. lentiflavum* (44%) et *M. gordonae* (34%) ont dominé en République de Komi et Arkhangelsk respectivement.

Au cours des 12 dernières années, il y a eu une augmentation de la détection des NTM chez les personnes immunocompétentes et infectées par le VIH à Saint-Pétersbourg. Pour la période 2006–2011, seules 22 souches de *M. avium* et 20 souches d'autres espèces NTM (*M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. abscessus* et *M. peregrinum*) ont été isolées, tandis que pour la période 2012–2018 ont déjà été identifiés 306 isolats cliniques de *M. avium* et 224 isolats du grand groupe de NTM (*M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. abscessus*, *M. lentiflavum*, *M. peregrinum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*). Cela peut s'expliquer par le fait que les médecins ont

commencé à accorder plus d'attention au diagnostic étiologique des infections mycobactériennes, en particulier avec l'augmentation de la prévalence des maladies immunosuppressives (pharmacothérapie, maladies pulmonaires, infection par le VIH). Deuxièmement, l'introduction de méthodes moléculaires pour l'identification des mycobactéries dans la pratique de laboratoire clinique a joué un rôle important, ce qui a grandement simplifié le schéma d'identification des NTM. L'augmentation constante de la détection des NTM exige la formation de directives cliniques nationales pour le diagnostic de la mycobactériose de diverses localisations et l'enregistrement de chaque cas d'identification de MNT.

Contrairement à d'autres régions de Russie, dans la région du nord-ouest, le niveau de détection de *M. kansasii* et *M. xenopi* était systématiquement faible. Au cours des 12 dernières années à Saint-Pétersbourg et dans la région de Leningrad, la variété NTM chez les patients ayant un statut immunitaire différent a augmenté mais la proportion de *M. avium* reste stable, dépassant 50%.

Ainsi, nos données indiquent un changement dans la distribution des espèces de NTM tout au long de la période de l'étude, peut-être en raison de processus de migration ou d'un niveau d'examen différent des groupes à risque.

Publications in peer-reviewed journals (Pubmed, Web of Science)

EN ANGLAIS: 24 articles: 13 in Q1

- Acosta F., Norman A., Sambrano D., Batista V., Mokrousov I., Shitikov E., Jurado J., Mayrena M., Luque O., Garay M., Solís L., Muñoz P., Folkvardsen D.B., Lillebaek T., Pérez-Lago L., Goodridge A., García de Viedma D. Probable long-term prevalence for a predominant *Mycobacterium tuberculosis* clone of a Beijing genotype in Colon, Panama // *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 68 (4): 2229–2238. doi: 10.1111/tbed.13875
- Arikawa K., Ichijo T., Nakajima S., Nishiuchi Y., Yano H., Tamaru A., Yoshida S., Maruyama F., Ota A., Nasu M., Starkova D.A., Mokrousov I., Narvskaya O.V., Iwamoto T. Genetic relatedness of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolates from bathrooms of healthy volunteers, rivers, and soils in Japan with human clinical isolates from different geographical areas // *Infect. Genet. Evol.* 2019; 74: 103923. doi: 10.1016/j.meegid.2019.103923
- Bespyatykh J., Shitikov E., Guliaev A., Smolyakov A., Klimina K., Veselovsky V., Malakhova M., Arapidi G., Dogonadze M., Manicheva O., Bespyatykh D., Mokrousov I., Zhuravlev V., Ilina E., Govorun V. System OMICs analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 cluster // *Scientific Reports.* 2019; 9: 19255. doi: 10.1038/s41598-019-55896-z
- Chernyava E., Rotkevich M., Krashennikova K., Lapidus A., Polev D.E., Solovieva N., Zhuravlev V., Yablonsky P., O'Brien S.J. Genomic variations in drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains collected from patients with different localization of infection // *Antibiotics (Basel).* 2020; 10 (1): 27. doi: 10.3390/antibiotics10010027

5. Jagielski T, Mokrousov I. Special Issue on Molecular aspects of mycobacterial infections // *Infect. Genet. Evol.* 2019; 72: 1–3. doi: 10.1016/j.meegid.2019.03.014
6. Mokrousov I, Akhmedova G, Molchanov V, Fundovnaya E, Kozlova E, Ostankova Y, Semenov A, Maslennikova N, Leontev D, Zhuravlev V, Turkin E, Vyazovaya A. Frequent acquisition of bedaquiline resistance by epidemic extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Russia during long-term treatment // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 27 (3): 478–480. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.030
7. Mokrousov I, Akhmedova G, Polev D, Molchanov V, Vyazovaya A. Acquisition of bedaquiline resistance by extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain of Central Asian Outbreak clade // *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25 (10): 1295–1297. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.014
8. Mokrousov I, Sinkov V, Vyazovaya A, Pasechnik O, Solovieva N, Khromova P, Zhuravlev V, Ogarkov O. Genomic signatures of drug resistance in highly resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the early ancient sublineage of Beijing genotype in Russia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56 (2): 106036. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106036
9. Mokrousov I, Vyazovaya A, Levina K, Gerasimova A, Zhuravlev V, Viiklepp P, Kütt M. Spatiotemporal dynamics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Contrasting trends and implications for tuberculosis control in EU high-priority country // *Transbound Emerg. Dis.* 2020; 68 (2): 896–906. doi: 10.1111/tbed.13758
10. Mokrousov I, Vyazovaya A, Pasechnik O, Gerasimova A, Dymova M, Chernyaeva E, Tatarintseva M, Stassenko V. Early ancient sublineages of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: unexpected clues from phylogenomics of the pathogen and human history // *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25 (8): 1039.e1–1039.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.024
11. Mokrousov I. Current topics of molecular mycobacteriology // *Infect. Genet. Evol.* 2019; 73: 132–138. doi: 10.1016/j.meegid.2019.04.027
12. Mokrousov I. Ubiquitous and multifaceted: *SIT53* spoligotype does not correlate with any particular family of *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis (Edinb)*. 2021; 126: 102024. doi: 10.1016/j.tube.2020.102024
13. Mokrousov I, Vyazovaya A, Akhmedova G, Solovieva N, Turkin E, Zhuravlev V. Genetic variation putatively associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to perchlorozone, a new thiosemicarbazone: clues from whole genome sequencing and implications for treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Antibiotics*. 2020; 9 (10): 669. doi: 10.3390/antibiotics9100669
14. Narvskaya O, Starkova D, Levi D, Alexandrova N, Molchanov V, Chernyaeva E, Vyazovaya A, Mushkin A, Zhuravlev V, Solovieva N, Vishnevskiy B, Mokrousov I. First insight into the whole-genome sequence variations in *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) vaccine seed lots and their progeny clinical isolates from children with BCG-induced adverse events // *BMC Genomics*. 2020; 21 (1): 567. doi: 10.1186/s12864-020-06973-5
15. Perdigão J, Silva C, Diniz J, Pereira C, Machado D, Ramos J, Silva H, Abilleira F, Brum C, Reis A.J., Macedo M., Scaini J.L., Silva A.B., Esteves L, Macedo R, Maltez F, Clemente S, Coelho E, Viegas S, Rabna P, Rodrigues A, Taveira N, Jordao L, Kritski A, Lapa E, Silva J.R., Mokrousov I, Couvin D, Rastogi N, Couto I, Pain A, McNerney R, Clark T.G., von Groll A, Dalla-Costa E.R., Rossetti M.L., Silva P.E.A., Viveiros M., Portugal I. Clonal expansion across the seas as seen through CPLP-TB database: a joint effort in cataloguing *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity in Portuguese-speaking countries // *Infect. Genet. Evol.* 2019; 72: 44–58.
16. Perdigão J, Silva C, Maltez F, Machado D, Miranda A, Couto I, Rabna P, Florez de Sessions P, Phelan J, Pain A, McNerney R, Hibberd M.L., Mokrousov I, Clark T.G., Viveiros M., Portugal I. Emergence of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Beijing lineage in Portugal and Guinea-Bissau: a snapshot of moving clones by whole-genome sequencing // *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 1342–1353. doi: 10.1080/22221751.2020.1774425
17. Shitikov E, Guliaev A, Bespyatykh J, Malakhova M, Kolchenko S, Smirnov G, Merker M, Niemann S, Mokrousov I, Ilina E, Govorun V. The role of IS6110 in micro- and macroevolution of *Mycobacterium tuberculosis* lineage 2 // *Mol. Phylogenet. Evol.* 2019; 139: 106559. doi: 10.1016/j.ympev.2019.106559
18. Shitikov E, Vyazovaya A, Malakhova M, Guliaev A, Bespyatykh J, Proshina E, Pasechnik O, Mokrousov I. Simple assay for detection of the Central Asia outbreak clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype // *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (7). pii: e00215-19. doi: 10.1128/JCM.00215-19
19. Skiba Y, Mokrousov I, Nabirova D, Vyazovaya A, Maltseva E, Malakhova N, Ismagulova G., Pole I., Ranka R., Sapiyeva Z., Ismailov S., Moffett D. *Mycobacterium tuberculosis* RD-Rio Strain in Kazakhstan // *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25 (3): 604–606. doi: 10.3201/eid2503.181179
20. Sun L, Zhang L, Wang T, Jiao W, Li Q, Yin Q, Li J, Qi H, Xu F, Shen C, Xiao J, Liu S, Mokrousov I, Huang H, Shen A. Mutations of *Mycobacterium tuberculosis* induced by anti-tuberculosis treatment result in metabolism changes and elevation of ethambutol resistance // *Infect. Genet. Evol.* 2019; 72: 151–158. doi: 10.1016/j.meegid.2018.09.027
21. Tafaj S, Mokrousov I, Borroni E, Trovato A, Kapiszy P, Bardhi D, Hafizi H, Bala S, Bulo A, Bino S, Rastogi N, Cirillo D. Peculiar features of the *Mycobacterium tuberculosis* population structure in Albania // *Infect. Genet. Evol.* 2020; 78: 104136. doi: 10.1016/j.meegid.2019.104136
22. Umpeleva T, Belousova K, Golubeva L, Boteva T, Morozova I, Vyazovaya A, Mokrousov I, Ereemeva N, Vakhrusheva D. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* in the «closed» Russian town with limited population migration // *Infect. Genet. Evol.* 2020; 79: 104174. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104174
23. Valcheva V, Savova-Lalkovska T, Vyazovaya A, Dimitrova A, Bonovska M, Najdenski H. First insight into phylogeography of *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* from cattle in Bulgaria // *Infect. Genet. Evol.* 2020; 81: 104240. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104240
24. Vyazovaya A, Proshina E, Gerasimova A, Avadenii I, Solovieva N, Zhuravlev V, Narvskaya O, Mokrousov I. Increased transmissibility of Russian successful strain Beijing B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis*: Indirect clues from history and demographics // *Tuberculosis (Edinb)*. 2020; 122: 101937. doi: 10.1016/j.tube.2020.101937

EN RUSSE: 8 articles

1. Vyazovaya A.A., Pasechnik O.A., Gerasimova A.A., Mokrousov I.V. The population structure of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Siberia // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (5): 32–36. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36
2. Gerasimova A., Pantelev A., Mokrousov I. HIV-associated tuberculosis with central nervous system involvement (literature review) // *Medical Alliance*. 2020; 8 (4): 25–31. doi: 10.36422/23076348-2020-8-4-25-31
3. Mokrousov I, Chernyaeva E, Vyazovaya A, Zhuravlev V. The use of whole-genome analysis for identifying molecular markers of significant genetic clusters of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia // *Pathogenesis*. 2019; 17 (4): 43–49. doi: 10.25557/2310-0435.2019.04.43-49

4. Pasechnik O.A., Vyazovaya A.A., Dymova M.A., Blokh A.I., Stasenko V.L., Tatarintseva M.P., Mokrousov I.V. Tuberculosis outcomes related to the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9 (3–4): 531–538. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-531-538
5. Pasechnik O.A., Vyazovaya A.A., Blokh A.I., Yarusova I.V., Tatarintseva M.P., Mokrousov I.V. Assessment of the Prevalence and epidemic spread of strains of ancient, and modern sublineages of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Omsk Region // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (4): 20–29. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-20-29
6. Starkova D.A., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V., Iwamoto T., Molchanov V.M., Zhuravlev V.Y., Vishnevsky B.I. Single nucleotide polymorphism in HSP65 and MACPPE12 genes of *Mycobacterium avium* subsp. *Hominissuis* // *Russian Journal of Genetics*. 2019; 55 (5): 544–550. doi: 10.1134/S0016675819050126
7. Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Kulikova O.N., Narvskaya O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North-Western Federal District of Russia // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (6): 16–22. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22
8. Starkova D.A., Narvskaya O.V. Genetic determinants of virulence and drug resistance of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* — a causative agent of mycobacteriosis in humans // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (1): 26–34. doi: 10.15789/2220-7619-GDO-1220

Asur d'autres sujets

1. Sharma N.C., Efstratiou A., Mokrousov I., Mutreja A., Das B., Ramamurthy T. Diphtheria // *Nature Reviews Disease Primers*. 2019; 5: 81. doi: 10.1038/s41572-019-0131-y
2. Lyytinen O.L., Starkova D., Poranen M.P. Microbial production of lipid-protein vesicles using enveloped bacteriophage phi6 // *Microb. Cell Fact.* 2019; 18: 29. doi: 10.1186/s12934-019-1079-z
3. Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Lioznov D.A., Narvskaya O.V., Zolotova M.A., Knyazeva E.S. Clinical and laboratory features of human herpes virus type 7 infection in children // *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019; 4: 68–73. (In Russ.) doi: 10.14427/jipai.2019.4.68
4. Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.E., Narvskaya O.V., Lioznov D.A., Smirnova N.N., Polunina A.V., Burmistrova A.G., Zolotova M.A.. Molecular and biological characteristics of human herpes virus type 6 in patients with different variants of the disease course // *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 53–56. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56

Brevets et bases de données

1. Patent RU2684314: Mokrousov I., Vyazovaya A., Zhuravlev V., Solovieva N., Vishnevsky B., Narvskaya O. Method of detection of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype B0-cluster by real-time PCR. Applicant and copyright holder: St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg Pasteur Institute. Registered in State Register of Inventions of Russian Federation: 05.04.2019. Priority: 30.06.2017.
2. Patent RU2689800: Mokrousov I., Vyazovaya A., Chernyaeva E., Solovieva N., Narvskaya O., Zhuravlev V., Method of detection of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype 94-32-cluster by real-time PCR. Applicant and copyright holder: St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg Pasteur Institute. Registered in State Register of Inventions of Russian Federation: 29.05.2019. Priority: 11.12.2017.
3. Patent RU2689801: Mokrousov I., Vyazovaya A., Solovieva N., Mushkin A.Y., Vishnevsky B.I., Narvskaya O., Zhuravlev V., Method of detection of *Mycobacterium bovis* BCG strains by real-time PCR. Applicant and copyright holder: St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg Pasteur Institute. Registered in State Register of Inventions of Russian Federation: 29.05.2019. Priority: 06.06.2018.
4. Patent RU2735415: Mokrousov I.V., Shitikov E.A., Vyazovaya A.A., Skiba Yu.A., Malakhova M.V., Bespyatykh Yu.A., Solovieva N.S., Zhuravlev V.Yu. Method for detecting *Mycobacterium tuberculosis* of the Central Asian epidemic cluster of the Beijing genotype. Applicant and copyright holder: St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg Pasteur Institute, Federal Research And Clinical Center of Physical-Chemical Medicine Federal. Registered in State Register of Inventions of Russian Federation: 02.11.2020. Priority: 15.11.2019.
5. Patent RU2743365: Mokrousov I., Vyazovaya A., Gerasimova A., Solovieva N., Zhuravlev V. Method for detection of phylogenetic sublineages of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype by real-time PCR. Applicant and copyright holder: St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg Pasteur Institute. Registered in State Register of Inventions of Russian Federation: 17.02.2021. Priority: 12.05.2020.
6. Certificate of registration for database RU2019620542: Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V. Spoligoprofiles of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Vietnam. The date of state registration in the register of databases 04.08.2019.
7. Certificate of registration for database RU2019622064: Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V., Gerasimova A.A., Proshina E.E., Solovieva N.S., Zhuravlev V.Yu. Spoligoprofiles of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the Komi Republic. The date of state registration in the register of databases 11.13.2019.

HEPATITES VIRALES

En 2019–2020 a été poursuivie la coopération avec le Centre de recherche scientifique et technologique tropicale Russie — Vietnam à Hanoï (Vietnam) pour l'étude de la prévalence et la structure génétique de la population des virus de l'hépatite dans la population des différentes régions du Vietnam. Dans le cadre de ce projet a été étudiée la prévalence des hépatites virales B, C et E parmi les habitants autochtones des provinces du Nord Vietnam, de même que dans la jeune population vietnamienne.

A été effectuée une étude moléculaire génétique de la structure de la population du virus de l'hépatite B circulant dans la jeune population de la province Tháì Nguyèn et de la ville Da Nang. Des échantillons positifs pour l'ADN du VHB (n = 21) ont été soumis à un séquençage du génome entier. Ont été déterminés le génotype et le sous-génotype recombinants du VHB. Seuls deux sous-génotypes du VHB ont été identifiés (le sous-génotype B4 (81%; 17/21) était prédominant, suivi du sous-génotype C1 (19%, 4/21). L'analyse phylogénétique a révélé que les souches vietnamiennes de VHB appartenant au sous-génotype B4 présentaient une grande

hétérogénéité, formaient une branche distincte divisée en différents groupes et séparée d'autres souches isolées en Asie (Fig.1). Les graphiques de similarité ont montré que 16 sur 17 isolats du VHB identifiés comme sous-génotype B4 étaient des variants recombinants dans la région préC/C du génome, formés par des variants largement circulants des génotypes B et C. Basé sur l'analyse d'un déterminant «a» dans la région S les souches du VHB ont été classées en trois sous-types: ayw1, adr, adrq-. Les substitutions d'acides aminés dans la région préS/S des souches étudiées, qui pourraient être associées aux mutants résistants aux médicaments et aux mutants échappant au vaccin, n'ont pas été trouvées.

Conclusion. La grande diversité génétique des souches du VHB circulant dans la jeune population vietnamienne met en évidence les multiples sources d'infection, la propagation réussie d'une variété de variantes du virus et donne un aperçu des schémas qui pourraient soutenir le processus épidémique au Vietnam. La domination du sous-génotype B4 dans les coordonnées spatio-temporelles accuse sa signification épidémique pour le Vietnam.

* * *

Le problème des hépatites virales entérales reste toujours d'actualité dans le monde entier. Vietnam fait partie des territoires du Sud-Est Asiatique endémiques pour la prévalence du virus de l'hépatite E. Pourtant les données sur la prévalence de l'infection au VHE dans la population autochtone du Vietnam sont limitées ou simplement absentes pour les différents groupes ethniques minoritaires. Du fait d'une grande étendue du pays du nord au sud les provinces du Vietnam sont très différentes pour leurs conditions climatiques et socio-économiques. Selon les données du recensement de la population de 2019 au Vietnam vivent 54 groupes ethniques au nombre total de près de 96 millions d'habitants, dont 63,0% est la population rurale. La population de la province Hà Giang au nord du Vietnam se distingue par une diversité ethnique spécifique en comptant 22 groupes ethniques qui ont conservé leur identité déterminant les particularités de leur façon de vivre et de gestion économique. Nous avons effectué une étude croisée des coupes transversales pour évaluer la prévalence des marqueurs sérologiques de l'infection au VHE parmi les habitants autochtones de la province Hà Giang du Nord Vietnam. L'étude a englobé 1127 habitants autochtones âgés de 18 à 83 ans (âge moyen 42,8±1,5), habitant en 2019 sur le territoire de trois districts (Yên Minh, Bắc Mê et Đông Văn) de la province de Hà Giang, dont chacun se caractérisait par l'unicité de la composition ethnique de sa population locale. Conformément à la Déclaration de Helsinki tous les échantillons du plasma sanguin ont été obtenus sous les dénominations codées. La présence des anticorps de la classe IgG spécifiques contre le VHE (anti-VHE IgG) a été définie par la méthode IFA avec utilisation des kits

commercialisés «DC-IFA-ANTI-VHE-G» conformément à la fiche explicative du fabricant (SARL «Groupement de recherche et de production Systèmes diagnostiques», Nijni Novgorod, Russie).

La fréquence de l'incidence des anti-VHE IgG dans la population conventionnellement en bonne santé dans la province Hà Giang du Nord Vietnam a fait 74,4% (838/1127; 95% CI 71,7–76,8). La plus haute fréquence d'incidence des anti-VHE IgG (87,6%) parmi les habitants examinés est révélée dans le district de Đông Văn, qui est authentiquement plus élevée que celle des districts Bắc Mê ($\chi^2 = 16,37$, $p = 0,000052$) et Yên Minh ($\chi^2 = 214,64$, $p < 0,00001$). Le district Yên Minh se caractérisait par le plus faible taux des personnes impliquées au processus épidémique ($\chi^2 = 77,55$, $p < 0,00001$). En même temps on n'a pas révélé de distinction authentique de détection des anti-VHE en fonction du sexe des personnes aussi bien à l'échelle de la province entière que dans les districts particuliers. Etant donné que dans les trois districts la grande majorité de la population est composée des représentants de deux groupes ethniques (H'mong et/ou Tay), les représentants d'autres groupes ethniques minoritaires ont été réunis en un seul ensemble servant pour la comparaison (ci-après dénommé «autres»). La plus haute fréquence d'incidence des anti-VHE (85,9%) a été révélée dans le groupe ethnique H'mong, étant authentiquement plus élevée que dans les groupes ethniques Tay ($\chi^2 = 77,32$, $p < 0,00001$) et «d'autres» ($\chi^2 = 63,44$, $p < 0,00001$).

Conclusion. Les résultats de cette recherche témoignent en faveur d'une forte activité du processus épidémique de l'hépatite E dans la population autochtone de la province Hà Giang au Nord Vietnam appartenant aux groupes ethniques minoritaires conservant jusqu'à nos jours leurs façons de vivre. La province Hà Giang est située dans la région montagneuse éloignée, encore maintenant difficilement accessible, avec un faible statut économique, mauvaises conditions sanitaires et hygiéniques, absence d'un système moderne d'approvisionnement en eau, multiethnicité de la population qui a conservé ses différentes façons de vivre et les proches contacts permanents avec divers animaux, aussi bien sauvages que domestiques, — tout ceci contribue à la diffusion rapide du virus de l'hépatite E dans la région et à l'implication de toutes les catégories d'âge au processus épidémique. Etant donné le développement rapide de l'industrie de tourisme en province de Hà Giang, notamment dans le district de Dong Van, sur le territoire duquel est située la réserve géologique — plateau karstique du même nom, reconnu patrimoine mondial par l'UNESCO, les résultats obtenus mettent en évidence la nécessité de planifier et réaliser les mesures visant à la prévention et à la surveillance de l'infection au VHE dans les régions endémiques du pays pour minimiser le risque de diffusion du virus de l'hépatite E non seulement au Vietnam mais aussi en dehors de ses frontières.

Publications

1. Kalinina O.V., Lichnaya E.V., Pham T.H.G., Bui T.L.A., Vo V.C., Bui T.T.N., Pham N.Q., Starkova D.A., Karandashova I.V., Chulanov V.P., Dmitriev A.V. The prevalence of parenteral viral hepatitis in Vietnam // *Current trends and prospects of Russian-Vietnamese cooperation in the field of ensuring sanitary and epidemiological well-being: a collective monograph* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg, 2019: 272–284
2. Kalinina O.V., Lichnaya E.V., Pham T.H.G., Vo V.C., Bui T.T.N., Dmitriev A.V., Chulanov V.P. Evaluation of the effectiveness of vaccination against hepatitis B in young adult population in two provinces of Vietnam // *Current trends and prospects of Russian-Vietnamese cooperation in the field of ensuring sanitary and epidemiological well-being: a collective monograph* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg, 2019: 308–313.
3. Lichnaya E.V., Pham T.H.G., Bui T.L.A., Bui T.T.N., Vo V.C., Pham N.Q., Karandashova I.V., Chulanov V.P., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. The genetic structure of the HBV population in Vietnam // *Current trends and prospects of Russian-Vietnamese cooperation in the field of ensuring sanitary and epidemiological well-being: a collective monograph* / Ed. by A.Yu. Popova. St. Petersburg, 2019: 314–325.

Centre régional du District fédéral Nord-Ouest pour la prévention et la lutte contre le SIDA

LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE ET VIROLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Chef du centre: N. Belyakov

Chercheurs: E. Boeva, U. Svetlichnaia

Chef du laboratoire: A. Semenov

Chercheurs: V. Rassokhin, E. Yastrebova, Y. Ostankova, S. Ogourtsova, A. Shchemelev, D. Valutite, E. Zueva, E. Serikova, V. Fedotova, Y. Chornogouz, E. Yakoubovskaya, A. Ivanova

L'étude et la généralisation des données sur le processus épidémique de l'infection au VIH dans le District fédéral Nord-Ouest de la Fédération de Russie constituent toujours les principaux objectifs de travail du Centre régional. L'information statistique officielle sur les cas de l'infection au VIH détectés sur les territoires administratifs du District au cours du screening sérologique et fixés dans les documents de contrôle des observations statistiques fédéraux d'Etat constituent le fondement analytique du processus épidémique.

Le District fédéral Nord-Ouest est composé de 11 sujets de la Fédération de Russie peuplés de 13,9 mln de personnes (9,5% de la population de Russie).

Comparée à 2019, en 2020 la population du District fédéral Nord-Ouest a diminué de 0,4% (soit 61 734 personnes). A Saint-Petersbourg et dans l'oblast de Kaliningrad on a observé la croissance de la population due à la reprise de la natalité et au processus migratoire (+0,3% et +1,4% respectivement). Sur d'autres territoires du District la population était en baisse. La structure des catégories d'âge de la population est pour beaucoup responsable de cette décreue naturelle. Dans le District fédéral Nord-Ouest les personnes à l'âge de retraite sont déjà 1,5 fois plus nombreux que les enfants de moins de 16 ans. Les oblasts de Pskov et Novgorod se distinguent tout particulièrement par leur population âgée. Ce phénomène s'explique par le départ continu de la jeune population de ces régions dans les années précédentes. Seuls la ville de Saint-Petersbourg et les oblasts de Léningrad et de Kaliningrad se caractérisent par un afflux migratoire ininterrompu. Ces régions ont toujours

le solde de l'équilibre migratoire positif aussi bien dans leurs relations avec d'autres régions du même District que dans celles avec d'autres sujets de la Fédération de Russie et avec des nouveaux états indépendants. C'est vers l'oblast de Kaliningrad que le flux migratoire est particulièrement intense où il compense largement la décreue naturelle de la population. C'est pourquoi, comparé au début des années 1990, le nombre d'habitants de cette région a augmenté, tandis que sur d'autres territoires du District fédéral Nord-Ouest il est en baisse.

Comparée à 2019, en 2020 l'étendue du screening des citoyens de la Fédération de Russie visant à la détection des anticorps au VIH a diminué de 18,7%, tandis qu'en 2019 elle a été de 5,8% supérieure à celle de l'année précédente (Fig. 42). La cohorte qui a subi l'examen de détection de l'infection par le VIH dans le District fédéral Nord-Ouest se décompose de manière suivante: citoyens de la Fédération de Russie — 2 940 675 personnes, ressortissants étrangers — 265 284 personnes. Comparé à 2019, en 2020 le nombre de ressortissants étrangers examinés a diminué de 51,1%. En 2020 le taux des ressortissants étrangers dans la totalité des personnes examinées a été 8,3%, en 2019 — 11,6% et, à titre de comparaison, en 2005 — 2,1%. La baisse de l'étendue du screening des citoyens de la Fédération de Russie et des ressortissants étrangers s'explique par la réduction du nombre d'examen visant la détection de l'infection au VIH et de visites des patients des centres de prévention et de la lutte contre le SIDA pendant la réalisation des manifestations antiépidémiques contre l'infection à coronavirus COVID-19.

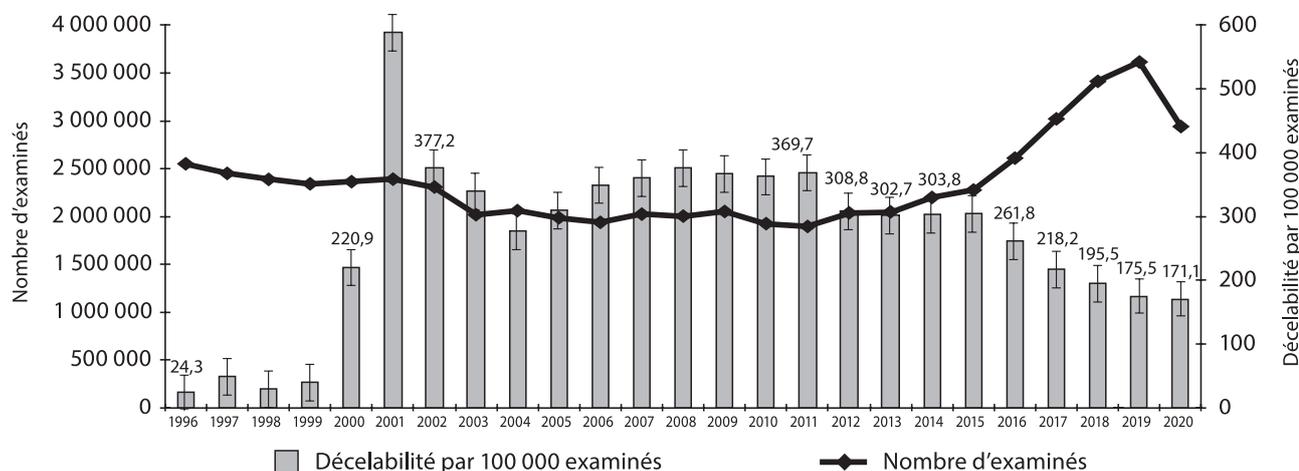


Figure 42. Nombre d'examen de détection des anticorps au VIH et taux de décelabilité par 100 000 examinés dans le District fédéral Nord-Ouest en 1996-2020

Comparé à 2018, en 2019 dans les groupes vulnérables, qu'on appelle aussi groupes de risque (toxicomanes, homosexuels, personnes atteintes des maladies sexuellement transmissibles ou se trouvant dans des lieux de détention), globalement pour l'ensemble du District fédéral Nord-Ouest le nombre de tests a augmenté de 2,1% (Fig. 43). Pourtant ce nombre est de 40% inférieur à celui enregistré en 2007.

Le taux moyen de décelabilité dans le District (code 100) a fait 171,1 par 100 000 examinés en 2020 (175,3 en 2019, 195,5 en 2018, 218,2 en 2017 et 261,8 en 2016), qui représente une baisse de 2,4%.

Selon l'analyse de l'efficacité du screening par groupes (codes du Formulaire No. 4) en 2019 dans le District fédéral Nord-Ouest le taux de décelabilité dans le groupe des toxicomanes (code 102) a fait 1,9% (5,2% en 2008), dans le groupe soumis à l'examen épidémiologique selon le code 120 — 2,8% (7,4% en 2008), dans celui des personnes

se trouvant dans les lieux de détention (code 112) — 1,5% (3,6% en 2008). Dans le groupe des homo- et bisexuels en 2019 ce taux a atteint le niveau de 4,5% (Tabl. 12).

En 2019 le taux de décelabilité supérieur à 5% et à celui moyen du District fédéral Nord-Ouest dans le groupe des toxicomanes (code 102) a été enregistré dans l'oblast de Vologda (5,1%). Dans la même année le taux de décelabilité supérieur à 5% dans le groupe des homo- et bisexuels (code 103) a été enregistré dans les oblasts de Mourmansk (33,3%), de Vologda (25,0%), de Kaliningrad (12,0%) et dans la ville de Saint-Petersbourg (4,6%). En 2019 le taux de décelabilité de l'infection au VIH dans les groupe des personnes se trouvant dans les lieux de détention dans l'oblast de Pskov a fait 30,3%.

Au total pour toute la période d'enregistrement au 31.12.2020 sur 11 territoires du District fédéral Nord-Ouest a été détecté 147 731 cas de l'infection au VIH. Ce qui re-

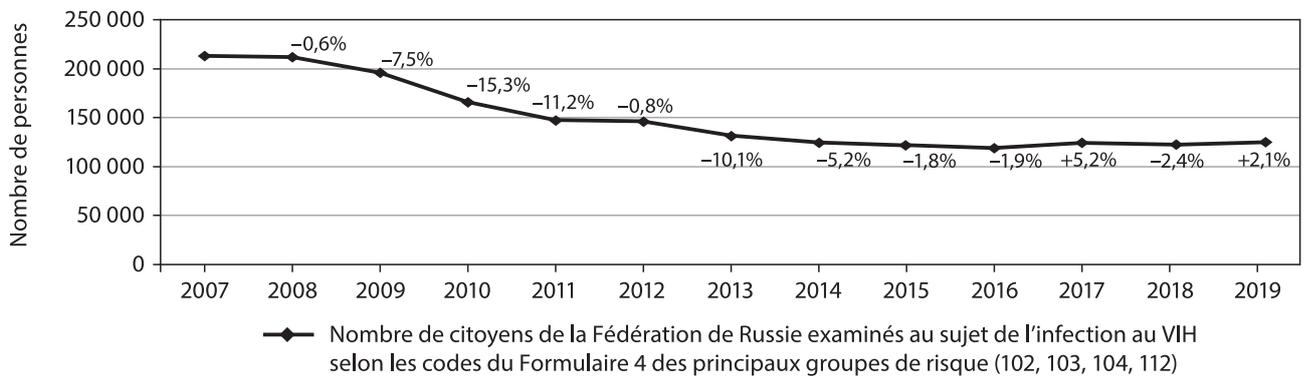


Figure 43. Evolution du nombre de personnes examinées au sujet de l'infection au VIH dans le District fédéral Nord-Ouest par années du nombre des groupes de risque les plus actifs (codes 102, 103, 104, 112) en 2007-2019

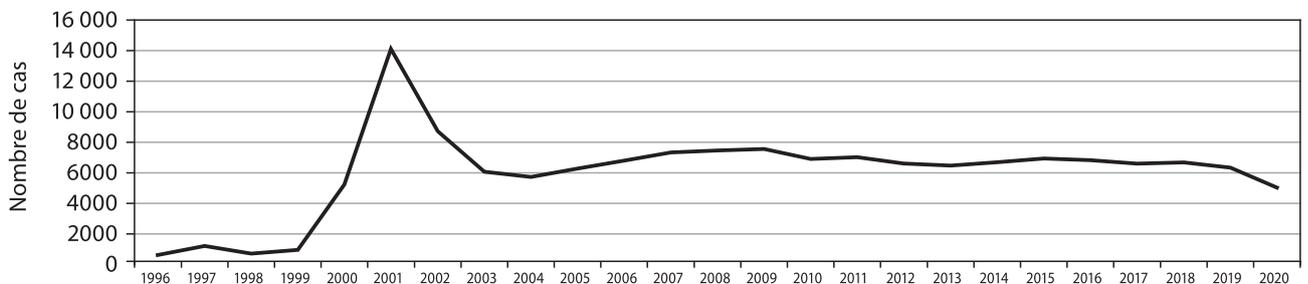


Figure 44. Evolution pluriannuelle des nouveaux cas de l'infection au VIH détectés dans le District fédéral Nord-Ouest (en 1996-2020)

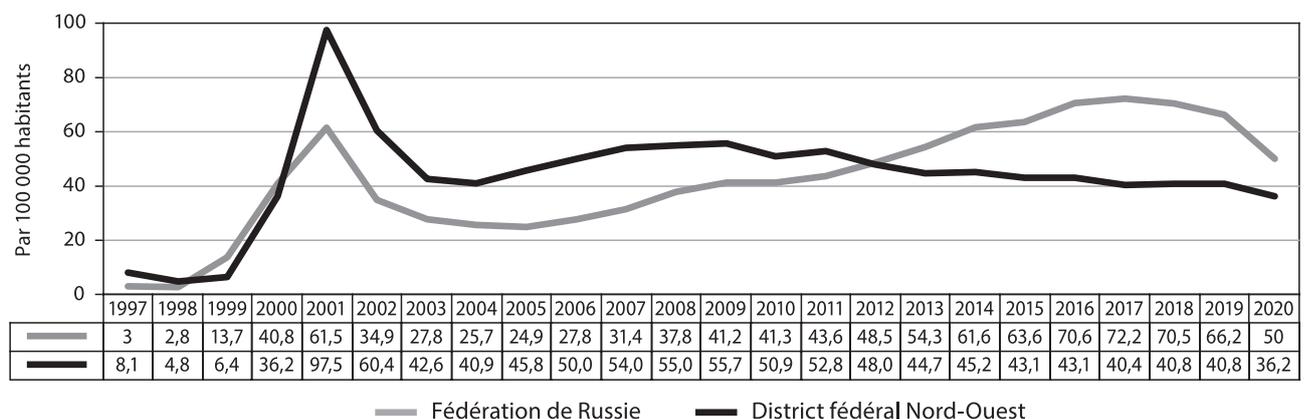


Figure 45. Incidence de l'infection au VIH en Fédération de Russie et dans le District fédéral Nord-Ouest en 1997-2020

Tableau 12. Interprétation des codes d'examen de la population au sujet de l'infection au VIH

Groupes d'examinés	Codes des groupes d'examinés
Citoyens de la Fédération de Russie	100
Donneurs (de sang, liquides biologiques, organes et tissus)	108
Personnel médical contactant les malades atteints de l'infection au VIH ou les matières infectées	115
Toxicomanes	102
Homo- et bisexuels	103
Personnes atteintes des maladies sexuellement transmissibles	104
Personnes se trouvant dans les lieux de détention	112
Personnes examinées selon les indications cliniques	113
Femmes enceintes (donneuses de sang placentaire et d'avortement)	109
Autres	118
Personnes examinées lors des enquêtes épidémiologiques	120
Ressortissants étrangers	200

présente au total 10% du nombre global d'infectés au VIH en Fédération de Russie pour cette période, soit 1 510 000 personnes. En dehors des décédés (34 160 personnes) vers la fin de 2020 dans le District fédéral Nord-Ouest séjournait 113 571 personne infectée au VIH.

En 2020 sur 11 territoires du District fédéral Nord-Ouest parmi les citoyens de la Fédération de Russie a été enregistré 5031 nouveau cas de l'infection au VIH, soit 20,6% de moins par rapport à 2019 (Fig. 44, Tabl. 13).

Une baisse du nombre de nouveaux cas de l'infection au VIH est signalée sur toutes les 11 territoires du District fédéral Nord-Ouest.

Pendant plusieurs années d'observation l'incidence de l'infection au VIH dans le District fédéral Nord-Ouest était supérieure à celle moyenne de la Fédération de Russie

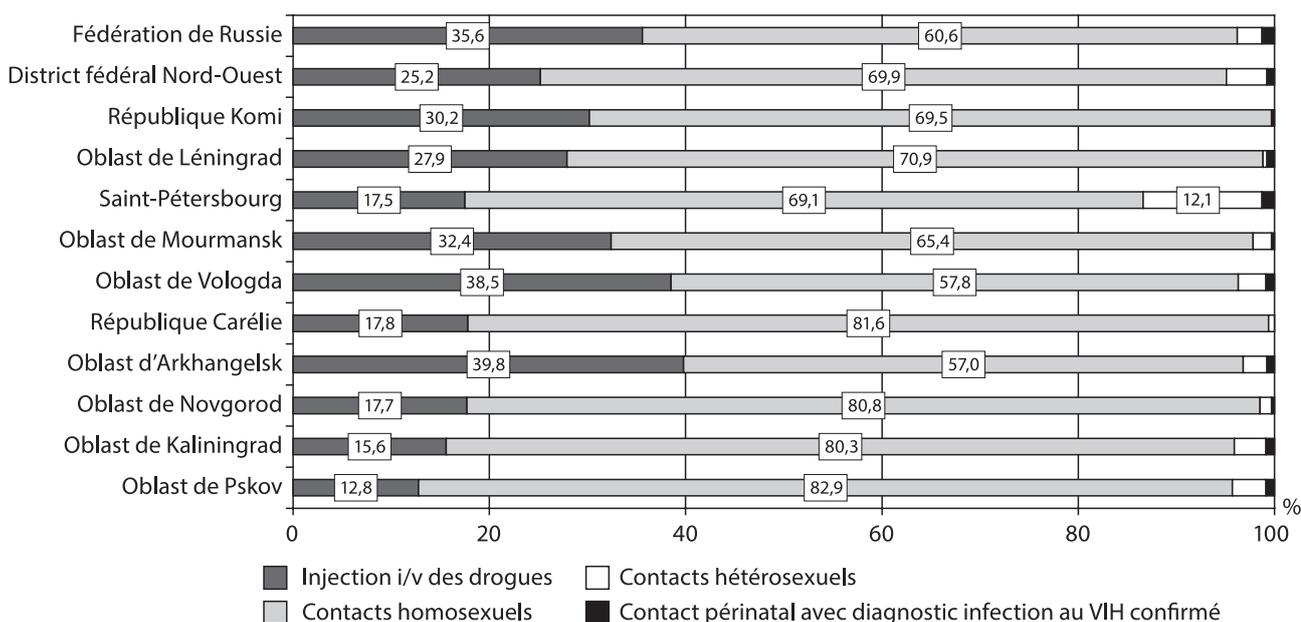
Tableau 13. Enregistrement des nouveaux cas de l'infection au VIH sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest en 2020 en comparaison de 2019

Territoire	2019	2020	Hausse/baisse (%)
Oblast d'Arkhangelsk	363	301	-17,1
Oblast de Vologda	404	365	-9,7
Oblast de Kaliningrad	416	349	-16,1
République Carélie	241	180	-25,3
République Komi	397	383	-3,5
Oblast de Léningrad	1023	719	-29,7
Oblast de Mourmansk	426	387	-9,2
Oblast de Novgorod	352	249	-29,3
Oblast de Pskov	108	94	-13,0
Région autonome de Nenetsk	7	7	0,0
Saint-Petersbourg	2601	1997	-23,2
District fédéral Nord-Ouest	6338	5031	-20,6

(jusqu'à 1,5 fois). Mais depuis 2009 s'est profilée la tendance à la baisse et en 2013 le taux d'incidence a été déjà inférieur à la moyenne (respectivement 44,7 et 54,3 par 100 000 habitants). Comparé à 2019, en 2020 le taux d'incidence dans le District fédéral Nord-Ouest parmi les personnes, atteintes de la primo-infection au VIH révélée, a diminué ayant été enregistré au niveau de 36,2 par 100 000 habitants (40,8 en 2019), qui est aussi inférieur à celui moyen de la Fédération de Russie (45,0 par 100 000 habitants) (Fig. 45).

S'appuyant sur le suivi de la situation épidémique relative à l'infection au VIH sur 11 territoires du District fédéral Nord-Ouest, on peut remarquer les tendances suivantes de l'épidémie.

Dans la répartition des catégories d'âge par sexe il convient de remarquer qu'au cours des dernières années l'infection au VIH est diagnostiquée dans le District fédéral Nord-Ouest et globalement en Fédération de Russie chez les personnes de l'âge de plus en plus avancé. En 2019 les

**Figure 46. Répartition des personnes infectées au VIH dans le District fédéral Nord-Ouest selon les facteurs du risque de contamination (sans tenir compte des cas où ces facteurs n'étaient pas connus) par différents territoires du District en 2019**

taux d'incidence les plus élevés chez les hommes ont été observés dans la catégorie de 35–39 ans (164,5 par 100 000 habitants) et chez les femmes — dans la catégorie de 30–34 ans (75,4 par 100 000 habitants). Malgré les taux d'incidence relativement bas les filles-adolescentes et les jeunes femmes constituent un groupe le plus exposé à la contamination par l'infection au VIH.

En 2019 parmi les personnes atteintes de la primo-infection au VIH révélée la part des jeunes continuait à décroître. En 2005 le taux de la catégorie d'âge 15–19 ans a fait 8,4%, en 2019 — 1,1%; celui de la catégorie de 20–24 ans a fait 30,6% en 2005 et 4,2% en 2019.

En 2019 dans la structure générale du groupe infecté au VIH dans le District fédéral Nord-Ouest dominaient les hommes (60,7%). Mais la proportion des femmes continue à y augmenter: de 18,9% en 1995 et 26,2% en 2000 jusqu'à 40,3% en 2019.

En 2019 la transmission du virus dans les contacts hétérosexuels a été enregistrée dans 69,9% de cas (la moyenne pour la Fédération de Russie est 60,8%), pendant l'injection i/v des drogues — dans 25,2% de cas (la moyenne pour la Fédération de Russie est 35,6%). En 2019 la transmission du virus pendant l'introduction i/v des drogues n'a jamais excédé le taux de 50% sur aucun territoire du District fédéral Nord-Ouest (Fig. 46, 47).

Tout comme pour l'ensemble de la Fédération de Russie, au cours des cinq dernières années d'observation de l'épi-

démie de l'infection au VIH dans le District fédéral Nord-Ouest on constate l'accroissement du groupe des homosexuels qui a fait 2,5% en 2019 (3,8% en 2018 et 1,2% en 2012). Parmi les différents territoires le taux donné par le groupe de risque des homosexuels plus élevé que la moyenne du District fédéral Nord-Ouest a été enregistré à Saint-Petersbourg (10,1%) (Fig. 46).

L'analyse de répartition des cas de l'infection au VIH selon les facteurs de risque séparée chez les hommes et les femmes a démontré que la transmission de l'agent pathogène dans les contacts hétérosexuels reste dominante chez les femmes.

Du fait de détection, de demande d'aide médicale tardives et d'augmentation du groupe de patients atteints des maladies concomitantes, le nombre de décès, y compris diagnostiqués «SIDA», était en hausse permanente dans le District fédéral Nord-Ouest avec une nouvelle montée qui s'est dessinée en 2019 (Fig. 48).

En cinq dernières années dans le District fédéral Nord-Ouest ont décédé pour causes différentes sans lien direct avec l'infection au VIH: 1541 personne infectée au VIH en 2020, 1554 en 2019, 1501 en 2018, 1490 en 2017 et 1252 en 2016. En 2020 ont été enregistrés 755 cas de décès diagnostiqués «SIDA» (908 en 2019, 919 en 2018, 1039 en 2017 et 1328 en 2016). Les causes directes de décès des malades au stade du SIDA étaient essentiellement la tuberculose (50%), la pneumonie, les lymphomes et les méningo-

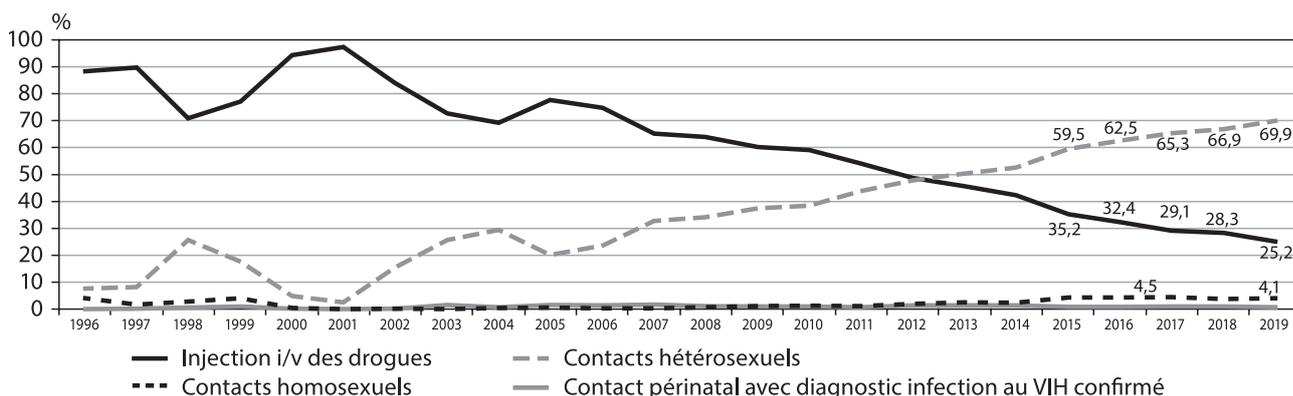


Figure 47. Répartitions des cas de l'infection au VIH dans le District fédéral Nord-Ouest selon les facteurs du risque de contamination de 1996 à 2019 (sans tenir compte des cas où ces facteurs n'étaient pas connus)

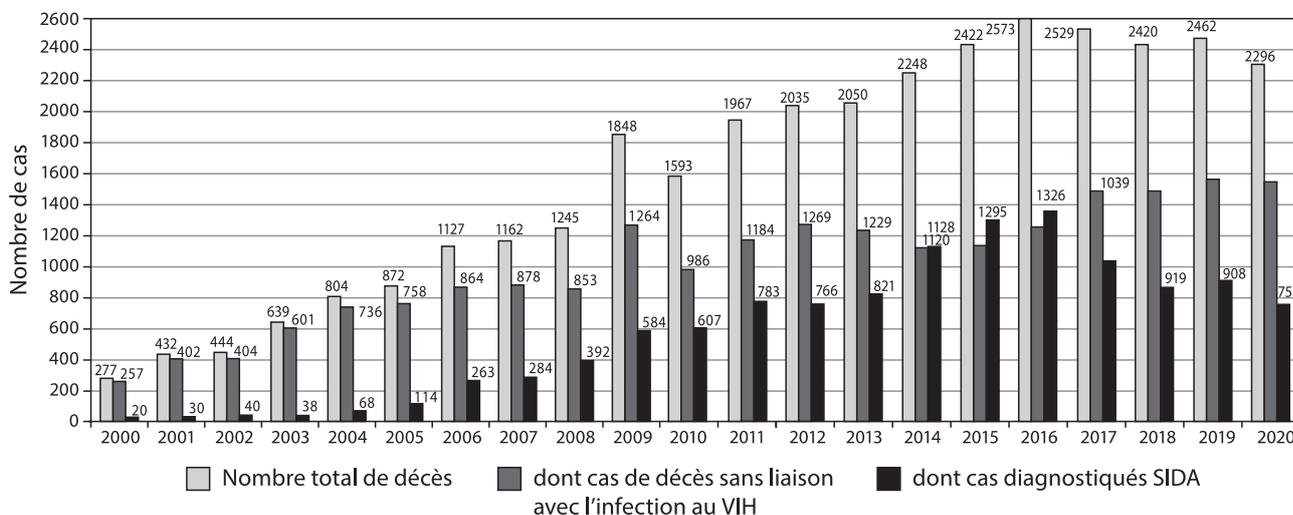


Figure 48. Enregistrement des cas de décès des personnes infectées au VIH et des malades du SIDA sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest, 2000–2019

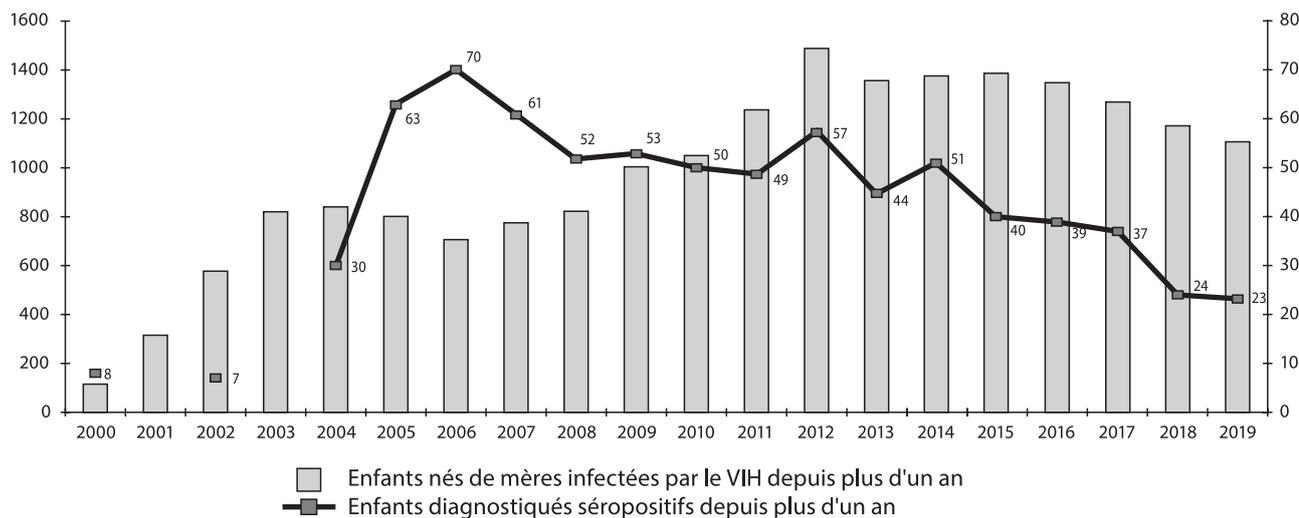


Figure 49. Enfants nés des mères infectées au VIH sur les territoires du District fédéral Nord-Ouest, 2000–2019

céphalites. Depuis le début d'enregistrement de l'infection au VIH (de 1987 à 2020) au total ont décédé 34 160 personnes infectées au VIH, dont 12 301 — diagnostiquées «SIDA».

La participation active des femmes au processus épidémique a contribué à l'accroissement du nombre d'enfants nés des mères infectées au VIH. Pourtant au cours des trois dernières années on a constaté une baisse aussi bien du nombre d'enfants nés des mères infectées au VIH, que de celui au diagnostic confirmé «infection au VIH» (Fig. 49). Depuis le début d'enregistrement de l'infection au VIH en 1987, dans le District fédéral Nord-Ouest 19 655 enfants avaient le contact périnatal avec l'infection. A la fin de l'année 2019 le nombre global d'enfants au diagnostic confirmé «infection au VIH» a été 991. Il convient de remarquer que plus de la moitié d'enfants diagnostiqués «infection au VIH» en 2019, étaient résidents de Saint-Petersbourg et de l'oblast de Léningrad. Dans le District fédéral Nord-Ouest la contamination périnatale des enfants a diminué de 25% à 1,2% avec les variations selon les territoires particuliers entre 0 et à 2,4%.

La prévention de la transmission du VIH de mère à l'enfant par la chimioprophylaxie triphasée est restée au même niveau. En 2019 le cours complet de chimioprophylaxie triphasée de la transmission du VIH de mère à l'enfant a été obtenu par 89,2% de couples «mère-enfant» contre 88,9% en 2018, 88,9% en 2017 et 72,5% en 2006.

Chaque année dans le District fédéral Nord-Ouest augmente le nombre de personnes infectées par le VIH surveillées au dispensaire et fichées aux Centres pour la prévention et la lutte contre le SIDA. A la fin de 2019 globalement dans 11 Centres territoriaux du SIDA ont suivi leur cours de surveillance de dispensaire 68 219 personnes infectées par le VIH, ce qui représente 87,8% du nombre total de personnes passibles de surveillance. Une personne sur 10 ou 11 du nombre de détectés était hors de l'observation médicale. Ce taux a une tendance à la baisse, mais il faut tenir compte du fait qu'encore une grande partie de malades ignorent leur maladie et que globalement leur nombre est comparable à celui des personnes dispensarisées.

Chez 34,1% de personnes surveillées l'infection au VIH était au stade subclinique (latent) 3. Chez 63,1% de patients a été diagnostiqué le stade des manifestations secondaires: 4A, 4B, 4C (61,1% en 2018, 61,1% en 2017 et 66,3% en 2016).

Thérapie antirétrovirale administrée aux malades atteints par l'infection au VIH

En 2019 48 719 malades atteints par l'infection au VIH ont obtenu le traitement thérapeutique antirétroviral spécifique (en 2018 ils étaient au nombre de 41 081, en 2017 — 34 180, en 2016 — 29 816), ce qui représente 71,6% de tous les patients soumis à la surveillance de dispensaire et 43,9% du nombre de toutes les personnes diagnostiquées infection au VIH (Fig. 50).

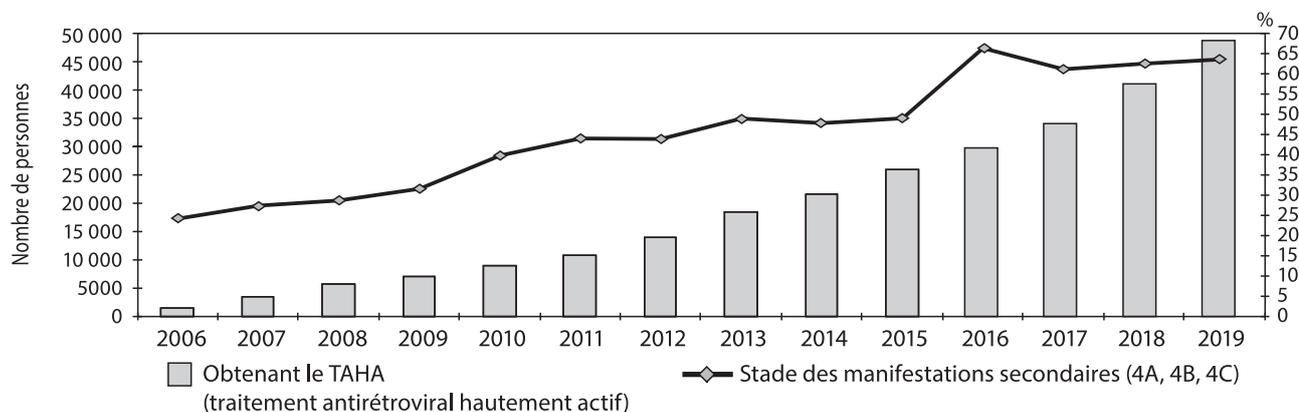


Figure 50. Nombre de patients infectés par le VIH, obtenant le TAHA, et la proportion des patients aux stades sévères de la maladie pendant la période de 2006 à 2019

Dans les établissements soumis à la haute autorité du Système fédéral d'exécution de peine au 31.12.2019 2944 détenus infectés par le VIH obtenaient le traitement thérapeutique antirétroviral (2210 en 2018, 2900 en 2017, 2614 en 2016).

Laboratoire d'immunologie et virologie de l'infection au VIH

Au laboratoire d'immunologie et virologie de l'infection par le VIH sont menées des recherches de génotypage du VIH de même que de détection des mutations de résistance aux médicaments. Elles sont effectuées depuis 2009 sur les demandes des Centres territoriaux pour la prévention et la lutte contre le SIDA du District fédéral Nord-Ouest.

En 2019–2020 ont été effectuées 276 recherches de détection de résistance aux produits antirétroviraux. Ont été révélés plusieurs mutations responsables de la résistance multiple aux Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et aux inhibiteurs de protéase (IP).

L'analyse des résultats de la recherche étudiant la résistance du VIH aux médicaments a révélé certaines mutations parmi les plus répandues: M184V (53,98%), K103N (16,3%), L74V (14,85%), K101E (12,31%), A62V (10,5%) et G190S (9,42%). D'autres mutations sont moins fréquentes et ne sont enregistrées que dans 10% de cas. Elles sont apparues toutes sur fond de traitement par les produits antirétroviraux.

Les résultats de l'étude de la population des personnes infectées par le VIH dans le District fédéral Nord-Ouest sont inscrits dans la base de données unique pour effectuer ensuite une analyse rétrospective des tendances de développement de la résistance primaire et secondaire du VIH aux produits antirétroviraux dans la période de onze ans entre 2009 et 2020.

Afin d'évaluer la structure moléculaire épidémiologique et les variantes de la pharmacorésistance du VIH parmi les personnes faisant preuve d'inefficacité de la thérapie antirétrovirale, ont été examinés 76 patients provenant de l'oblast d'Arkhangelsk. Dans le groupe examiné le VIH du génotype A variante A6 (IDU-A) (89,5%) dominait pour sa fréquence le génotype B (9,2%). Dans un cas (1,3%) a été détectée la variante CRF03_AB. Chez 86,8% de patients a été confirmée la pharmacorésistance, y compris la mutation de la résistance aux inhibiteurs de la protéase (33,3%) et aux inhibiteurs de la revertase (92,4%). Le taux des isolats résistant seulement aux INTI a fait 16,6%, celui résistant aux INNTI — 1,5%, aux IP — 10,6%, aux IP et aux INTI en même temps — 12,1%, aux INTI et INNTI — 46,96%, à tous les trois groupes de produits en même temps — 12,1%. Les plus répandues sont les mutations de la résistance à la lamivudine et à la emtricitabine (M184V), à la delavirdine (K103N), aux analogues de la thymidine (T215F/Y et/ou K219Q/E et/ou D67N), à la névirapine et à l'efavirenz (G190S) et aux analogues non thymidiniques des nucléosides (L74V).

Dans le cadre de l'accord de coopération scientifique le laboratoire a effectué l'évaluation des variantes pharmacorésistantes du VIH parmi les personnes infectées par le VIH dans la ville de Hô Chi Minh (République socialiste du Vietnam): 42 patients (4 personnes atteintes de la primo-infection au VIH révélée et 38 personnes faisant preuve d'inefficacité de la thérapie antirétrovirale). Dans le groupe examiné le VIH de la forme recombinante circulante CRF01_AE (92,2%) dominait le génotype B (5,3%);

CRF08 a été détecté chez un patient (2,6%). Parmi les personnes atteintes de la primo-infection au VIH révélée, la variante génétique CRF01_AE s'est manifestée chez trois et le génotype B — chez une personne. Les mutations de la résistance aux différents produits pharmaceutiques ont été décelées chez 76,2% de patients. Parmi les isolats, manifestant la pharmacorésistance, 43,75% ont présenté les mutations unitaires. Les mutations face aux inhibiteurs de revertase (IR) étaient plus fréquents (84,2%) que celles face aux inhibiteurs de protéase (IP) (15,2%). Les plus fréquentes étaient les mutations face aux INNTI (47,8%), ensuite — aux INTI (37%) et aux IP (15,2%). Les isolats résistant seulement aux INTI ont fait 9,4% (7,1% du groupe entier), seulement aux INNTI — 28,1% (21,4% du groupe entier), seulement aux IP — 12,5% (9,5% du groupe entier), aux IP et aux INTI en même temps — 6,25% (4,8% du groupe entier), aux IP et aux INNTI — 3,1% (2,4% du groupe entier), aux INTI et aux INNTI — 37,5% (28,6% du groupe entier). Les isolats manifestant les mutations de résistance aux trois groupes de produits en même temps n'ont pas été détectés. Parmi les mutations de la résistance face aux IP on a trouvé à parts égales de 28,6% (2,4% de toutes les mutations) les mutations M461/L (majeure) et K20T (mineure). Dans le domaine de la transcriptase inverse le plus souvent on a rencontré la mutation de la résistance face aux INNTI: K103N — 12,98% (11,9% de toutes les mutations); ensuite en décroissance: la mutation M184V de la résistance face aux INTI et celle V106I face aux INNTI — 10,7% de toutes les mutations) chacune, puis la mutation Y181C face aux INNTI — 10,4% (9,5% de toutes les mutations).

L'incidence de la pharmacorésistance chez les patients pratiquant deux/trois schémas de la thérapie antirétrovirale a été authentiquement supérieure à celle des patients pratiquant un seul schéma indépendamment de la durée du traitement thérapeutique — $\chi^2 = 8,960$, $p = 0,003$, $df = 1$, la valeur normative du coefficient de contingence de Pearson étant $C' = 0,676$, qui témoigne de la corrélation forte entre l'augmentation du nombre de schémas de la thérapie antirétrovirale et l'incidence des mutations de la pharmacorésistance dans la région analysée. Le nombre de variantes naturellement polymorphes parmi les personnes suivant le traitement thérapeutique antirétroviral dans la région analysée a été de 17 à 35 mutations tout en dépendant aussi du nombre de schémas de traitement. Il a été démontré que ≥ 23 variantes polymorphes s'observent plus fréquemment chez les patients pratiquant un seul schéma de traitement $\chi^2 = 3,149$, $p = 0,035$, $df = 1$, la valeur normative du coefficient de contingence de Pearson étant $C' = 0,459$, qui témoigne de la corrélation relativement forte entre l'augmentation du nombre de schémas de la thérapie antirétrovirale et le nombre de variantes polymorphes dans le fragment présenté du gène pol.

Font également partie des orientations prioritaires du travail du laboratoire la détection des marqueurs des virus de l'hépatite B (VHB), C (VHC) et D (VHD) dans les différents groupes de risque et l'analyse moléculaire génétique des isolats de ces virus dans les cas de monoinfection et d'infection comorbide avec le VIH. A été testé et mis en pratique au travail du laboratoire un algorithme de diagnostic de l'hépatite B chronique permettant de détecter une forme occulte (HBsAg-négative) de la maladie. On analysé l'incidence de l'hépatite B occulte parmi les personnes HBsAg-négatives infectées par le VIH qui ont suivi le traitement thérapeutique antirétroviral inef-

ficace à Véliki Novgorod et Arkhangelsk. Dans le groupe d'Arkhangelsk l'hépatite virale HbsAg-négative (occulte) a été révélée chez 43,8% de patients infectés par le VIH. On n'y avait détecté que le VHB du génotype D avec la prédominance du sous-génotype D1 (39,28%) face au VHB des sous-génotypes D2 (32,1%) et D3 (28,6%). Les marqueurs sérologiques ont été détectés chez 42,8% de patients ayant l'ADN du VHB révélé. Ont été révélés deux isolats du VHB avec les mutations de la pharmacorésistance dans le gène de la polymérase provoquant la substitution des acides aminés (L180M, M204V) liée au développement de la résistance à la lamivudine, l'entecavir, la telbivudine et le ténofovir. Dans le groupe de Véliki Novgorod l'hépatite B occulte a été diagnostiquée dans 57,89% de cas avec 13,63% de personnes chez lesquelles ont été détectés les anticorps anti-HBcore IgG et anti-Hbe IgG. Sur le fondement de l'analyse phylogénétique il a été démontré que dans le groupe examiné n'a été représenté que le génotype D avec prédominance du sous-génotype D2 (47,72%) contre sous-génotype D1 (34,09%) et sous-génotype D3 (18,18%). Il n'a été révélé qu'un seul isolat du virus de l'hépatite B ayant les mutations de la pharmacorésistance relatives à la thérapie avec les analogues nucléotidiques/nucléosidiques — substitution des acides aminés dans le gène de polymérase du virus (L180M, M204V) liée au développement de la résistance à la lamivudine, l'entecavir, la telbivudine et le ténofovir.

A été analysée l'incidence des marqueurs du VHB et du VHC parmi les patients atteints de la primo-infection au VIH révélée. Les marqueurs sérologiques du VHB ont été détectés dans 79,6% de cas. Cependant HBsAg a été révélé chez 5,6% de patients. Les anticorps anti-Hbcore IgG s'y retrouvent dans 62,24% de cas, les anticorps anti-Hbe IgG — dans 27,55% de cas et les anticorps anti-HBs IgG — dans 52,55% de cas. L'ADN du VHB a été détecté chez 18,36% de personnes infectées où dans 12,75% de cas on a eu affaire à la forme HBsAg-négative de la maladie. Dans le groupe examiné dominait le VHB du génotype D (91,7%), le génotype A n'étant révélé que dans 8,3% de cas. La répartition des sous-génotypes se présente de manière suivante: D2 — 55,6%, D1 — 22,2%, D3 — 13,9%, A2 — 8,3%. Les mutations dans la région de la transcriptase inverse (TI) ont été révélées chez 91,6% de patients, dans la région SHB — chez 83,3%, dans les régions Core et Precore — chez 72,2% et 27,7% de patients respectivement. Dans 8,3% a été révélé le VHB avec les mutations de la résistance à la lamivudine, l'entecavir, la telbivudine et le ténofovir correspondant à la substitution des acides aminés dans le gène de polymérase du VHB dans les positions L180M, T184A, M204V. Les mutations «d'évasion immunitaire» ont été révélées chez 61,1% de patients. Dans tous les échantillons faisant preuve de la pharmacorésistance ont été en même temps présents les mutants évadés. L'analyse des régions du promoteur basal du Précore et Core a permis de déceler 22,2% de patients avec une double mutation A1762T/G1764A et 25% avec la mutation G1896A. Chez une personne on a décelé trois substitutions. Dans la région du Core chez 77,7% de patients ont été révélées les mutations dans un des points chauds de substitution des codons 87, 97, 112 et 130 capables d'exercer une influence sur l'immuno-modulation au cas de l'HVB chronique. Les anticorps au virus de l'hépatite C (VHC) ont été révélés chez 18,87% de personnes membres du groupe. L'ARN du virus de l'hépatite C a été détecté chez 18,36%

de patients, y compris 89,18% de malades anti-VHC-positifs et 1,88% anti-VHC-négatifs. L'analyse de détection du VHC parmi les personnes infectées par le VIH en fonction du sexe a démontré que la comorbidité infectieuse est plus fréquente chez les hommes (77,8%) comparée à celle des femmes (22,2%) — $\chi^2 = 3,996$ avec $p = 0,0456$, $df = 2$. A été démontrée la différence de la charge virale du VIH entre le groupe mono-infecté VIH et celui avec comorbidité infectieuse VIH+VHC ($\chi^2 = 6,284$ avec $p = 0,0432$, $df = 2$). A été authentiquement démontrée la différence entre les groupes selon le nombre de CD4⁺ lymphocytes: $\chi^2 = 8,187$ avec $p = 0,0167$, $df = 2$. L'analyse phylogénétique a montré la répartition suivante des sous-types du VHC: VHC 1b — 47,2%, VHC 3a — 30,6%, VHC 1a — 13,9%, VHC 2a — 5,5%, et un seul échantillon a été défini comme VHC 2k respectivement. Dans 25% d'échantillons ont été détectées les mutations NS5b dans les situations relatives au développement de la pharmacorésistance du VHC, y compris dans les génotypes 1a et 3a du VHC (deux fois 5,6% du groupe total VIH+VHC) de même que dans le génotype 1b du VHC (13,9% du groupe). Les mutations dans le génotype 1a du VHC se présentaient sous forme de substitutions de C316Y et N444D. Dans le génotype 1b du VHC ont été révélées les substitutions de C316N, C451S, S556N/G. Chez les patients ayant le génotype 3a du VHC on a isolé les échantillons avec la mutation D310N associée au pronostic défavorable de la maladie.

Dans le cadre de l'accord de coopération scientifique a été réalisé la caractérisation moléculaire génétique du VHB et du VIH chez les patients coinfectés VIH/VHB résidant en République de Guinée. Les marqueurs sérologiques VIH ont été détectés chez 11,02% de personnes. On a réussi à détecter l'ARN du VIH chez 12,9% de patients du groupe séropositif (1,43% du groupe total). Les marqueurs sérologiques du VHB ont été détectés chez 29,3% de patients faisant partie des personnes à l'ARN VIH-positives, y compris 16,12% de C316N, C451S, S556N/G. L'ADN du VHB a été détecté chez tous les patients HbsAg-positifs et chez deux patients anti-Hbcore IgG-positifs, de même que chez 12 personnes négatives selon tous les marqueurs sérologiques du VHB analysés. Ainsi l'ADN du VHB a été détecté chez 61,29% des personnes ARN VIH-positives. Sur le fondement de l'analyse des séquences nucléotidiques du gène pol étudiées sur 19 échantillons du VIH il a été démontré que dans le groupe examiné domine la forme circulante recombinante du VIH — CRF02_AG (52,63%) face à VIH A1 (42,1%). Un échantillon se présentait sous forme d'un recombinant indépendant des génotypes A1 et G. Pendant l'analyse phylogénétique du VHB dans les échantillons examinés il a été démontré que dans le groupe étudié dominait le VHB du génotype E (47,36%) contre le VHB des génotypes D1 (21,05%), D2 (15,78%) et A2 (5,26%). Ont été détectés les échantillons du VIH et du VHB porteurs des mutations de la résistance aux produits pharmaceutiques malgré l'absence de la thérapie antirétrovirale.

Dans le cadre de l'accord de coopération scientifique a été analysé le groupe de patients porteurs de l'infection comorbide VHB/VHD de la République Kirghizstan. Dans le groupe examiné seul le virus du génotype D a été représenté avec la prédominance du VHB, sous-génotype D1 (68,75%) contre le VHB, sous-génotypes D2 (18,75%) et D3 (12,5%). Pour tous les sous-génotypes sont évidentes plusieurs sources indépendantes d'infection dans lesquelles on distingue les subdivisions focales comprenant les isolats

de Kirghizstan, Kazakhstan et Ouzbékistan et d'autres ne comprenant que les isolats de Kirghizstan ayant moins de similitude avec les isolats déposés auparavant dans la base de données internationale, ce qui, selon toute évidence, témoigne de l'évolution homologique indépendante du VHB dans la région. Les mutations cliniquement significatives ont été révélées chez 26,5% de patients, y compris 12,5% comprenant les mutations «d'évasion immunitaire» empêchant la révélation du virus et/ou lui permettant de répliquer malgré la vaccination (122K, 128V, 133I, 134N). Encore 12,5% d'isolats se caractérisent par les mutations associées indépendamment avec le développement de l'hépatocirrhose et de la carcinome hépatocellulaire y compris avec les délétions de l'étendue de 21, 24 et 27 nucléotides dans la région Pre-S2 et la mutation S11F dans la région PreCore. Dans un cas ont été détectées les mutations inhabituelles 236S et 250P dans les positions décrites comme sites de la pharmacorésistance de la P-région qui s'expliquent par le développement de la résistance à l'adéfovir, le ténofovir et l'entécavir. Sur le fondement de l'analyse phylogénétique des séquences nucléotidiques du VHD il a été démontré que dans le groupe étudié dominait le virus du génotype 1 (96,9%) face au génotype 2 (3,1%). L'évaluation de la divergence des échantillons examinés du génotype 1 a révélé la distance génétique maximale égale à 12,49% et celle minimale — à 7,41%. Cependant dans le cadre de certains pôles la distance génétique était de 2,6% à 8,5%. L'analyse de la séquence acido-aminée du site de phosphorylation post-traductionnelle dans la protéine S-HDAg a révélé la sérine dans les positions 2, 123 et 177 responsables de la synthèse de l'ARN génomique du VHD par voie d'interaction avec la polymérase cellulaire ARN II. Dans le site d'acétylation le résidu de la lysine a été présent dans les isolats (K-72). Les exigences en matière des modifications de la séquence acido-aminée pour la fonction de la liaison ribosomale peuvent être moins contraignantes: se font remarquer les positions 81 (où le résidu V était majoritaire et le résidu I — minoritaire, plus résidus A et E, dans un cas pour chacun) et 97 (essentiellement la lysine, sont également présents les échantillons avec R, Q, E). Dans certains échantillons les différents résidus acido-aminés se retrouvent dans les positions 83, 86, 88–90, 93, 95, 96, 100. Dans les positions 101 et 107 on trouve un échantillon avec substitution pour chacun. Dans la position 131 du groupe examiné dominait le résidu K, dans 8 cas a été représenté le résidu R. Les résidus M, L, G ont été représentés dans un cas pour chacun. Dans la position 135, se trouvant dans les limites de la région HLH, les résidus acido-aminés R et T se sont manifestés dans un cas chacun, tous les autres faisant ressortir le résidu E. Dans la position 139 au commencement de la région ARM dominait la variante R, chez dix patients on trouvait l'acide aminé K et encore dans deux cas le résidu E. Dans la position 142 de la région ARM l'acide aminé R prédomine dans nos souches tandis que le résidu E a été révélé dans l'échantillon Kyr39. Au commencement de la région épitope HDAg dans la position 148 dans trois échantillons a été trouvé l'acide aminé R, mais dans tous les autres — uniquement l'acide aminé P. Dans la même région dans la position 151 le résidu G a été le principal acide aminé. Les mutations inhabituelles ont eu lieu dans la position 149, où dominait le résidu T, le résidu P étant représenté dans 10 cas, résidu V — dans 5 cas, et le résidu Q n'a été détecté que dans un seul échantillon. L'analyse de la position 202 dans l'extrémité hautement conservatrice C-terminale

L-HDAg du VHD nous a permis de diviser les échantillons en groupes de séquences: un groupe avec le résidu sérinique (correspondant au codon UCC) et un autre avec alanine (correspondant au codon GCC). Dans nos échantillons le résidu A-202 a été révélé dans 56,5% de cas contre 29% pour le résidu S-202. Parmi les séquences analysées une fois dans la position 202 a été représenté le résidu valinique V. Les échantillons avec les résidus P-202 (proline) et E-203 (acide glutamique), représentant 11,3% de tous les échantillons étudiés, se sont avérés particulièrement intéressants. Tous les isolats étudiés expriment la région CRPQ dans l'extrémité C-terminale L-HDAg. Les résidus CRPQ sont spécifiques pour le génotype 1 et utilisés pour sa différenciation d'autres génotypes du VHD.

Une orientation prometteuse de recherche est la définition des marqueurs génétiques de progression de la maladie et de la réponse à la thérapie au cas des infections au VIH, VHB et VHC. Ainsi, a été effectuée l'analyse du polymorphisme de délétion des gènes du système de la biotransformation des xénobiotiques de la famille des glutathion-S-transférases (GSTT1 и GSTM1) chez les personnes infectées par le VIH et faisant preuve d'inefficacité de la thérapie antirétrovirale du nombre de ceux qui utilisaient deux et plus schémas de telle thérapie, de même que chez les patients atteints de la primo-infection au VIH révélée. Le groupe de contrôle était composé des personnes non infectées au VHB, VHC, VIH et n'ayant pas de manifestations cliniques des maladies chroniques et/ou en phase aiguë. Il a été démontré que la fréquence des délétions homozygotes GSTM1 et GSTT1 chez les patients infectés au VIH et faisant preuve d'inefficacité de la thérapie antirétrovirale était de 41,47% et 44,88% respectivement, tandis que le génotype conjugué GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0 représentait 22,15% du groupe. Dans le groupe de contrôle le taux par génotypes se présentait de manière suivante: GSTM1 0/0 — 41,46%, GSTT1 0/0 — 22,76%, y compris le génotype conjugué GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0 qui représentait 12,19% du groupe. Dans l'analyse de la répartition des génotypes GSTM1 0/0 + GSTT1 +/-, GSTM1 +/- + GSTT1 0/0, GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0, GSTM1 +/- + GSTT1 +/- ont été authentiquement révélées les différences entre le groupe de contrôle et les personnes infectées par le VIH et faisant preuve d'inefficacité de la thérapie antirétrovirale — $\chi^2 = 18,103$, df3, $p = 0,0004$. La répartition des génotypes GST dans le groupe des patients atteints de la primo-infection au VIH révélée n'était en rien différente de celle du groupe de contrôle. A été démontré le risque de l'inefficacité de la thérapie antirétrovirale au cas du génotype conjugué GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0 — OR = 2,05, $p = 0,0323$, df = 1,073–3,914. Remarquons que nous n'avons pas révélé de différence dans la répartition des génotypes des gènes GST en fonction du nombre de schémas de thérapie antirétrovirale ou de leur composition.

Conclusion

Comme en témoignent les résultats des études et les données de plusieurs publications, la thérapie antirétrovirale prolongée n'a pas abouti aux changements significatifs dans le processus épidémique de l'infection au VIH et n'a pas fait preuve d'efficacité authentiquement prouvée qui serait évaluée selon les indices de diffusion des stades cliniques de la maladie et de la mortalité sur fond de l'immunosuppression conditionnée par le VIH.

En dehors de la médicalisation il existe plusieurs autres facteurs d'influence directe ou indirecte sur l'épidémie

de l'infection au VIH. Ils affectent les différents aspects de l'activité professionnelle médicale de même que d'autres sphères de vie de la société qui ne font pas partie des principaux vecteurs de financement de la lutte contre l'épidémie. Finalement on voit se confirmer la thèse de ce que la problématique de certaines maladies est plutôt sociale, c'est-à-dire qu'elle est de ressort de plusieurs instituts de la société, ce qui définit l'infection au VIH, les hépatites

virales et la tuberculose comme infections d'importance sociale (Arrêté No. 715 du 01.12.2004 du Gouvernement de la Fédération de Russie).

Il apparaît alors la contradiction entre la compréhension de la situation existante provoquant une nouvelle vague épidémique des formes sévères et comorbides de la maladie, et l'adossement financier des manifestations indispensables mais non réalisées pour s'opposer à la pandémie.

Publications

Textes à caractère consultatif

1. Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *HIV infection and comorbid conditions*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Centre, 2020. 680 p.

Monographies

1. Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *Comorbid conditions in HIV infection. Part 2. Secondary and concomitant infections*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Centre, 2019. 252 p.
2. Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *Comorbid conditions in HIV infection. Part 3. Somatic diseases and disorders*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Centre, 2019. 252 p.
3. Bagnenko S.F., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. *The beginning of the COVID-19 epidemic*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Centre, 2020. 360 p.
4. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. *Personalized HIV medicine*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Centre, 2020. 320 p.

Analytical reviews

1. *HIV infection and comorbid conditions in the Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2018. Analytical review / Ed. by Belyakov N.A.* St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2019. 56 p.

Articles

1. Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Kudryavtsev I.V., Semenov A.V., Totolian A.A. *CD32A receptor and its role in normal and pathological conditions // Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22 (3): 433–442. doi: 10.15789/1563-0625-CRI-2029
2. Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Semenov A.V., Totolian A.A. *Features of the cytokine profile of the blood plasma of healthy inhabitants of the Republic of Guinea // Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22 (4): 765–778. doi: 10.15789/1563-0625-AOB-2073
3. Arsentieva N.A., Semenov A.V., Zhebrun D.A., Vasilyeva E.V., Totolian A.A. *The role of the CXCR3 chemokine receptor and its ligands in some pathological immune conditions // Medical Immunology (Russia)*. 2019; 21 (4): 617–632. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632
4. Azotseva O.V., Pantelev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Weber V.R., Belyakov N.A., Arkhipova E.I. *Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of HIV, tuberculosis and viral hepatitis co-infection // Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9 (5–6): 787–799.
5. Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Boeva E.V., Yastrebova E.B. *Coronavirus infection COVID-19. Treatment and prevention // HIV and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (2): 31–55.
6. Basina V.V., Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. *Clinical and immunological characteristics of «difficult» patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy // Bulletin of the Novgorod State University*. 2020; 3 (119): 25–31. doi: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).25-31
7. Belyakov N.A., Ogurtsova S.V., Azotseva O.V., Kurganova T.Yu., Melnikova Z.N., Leonova O.N., Stepanova E.V., Kovelonov A.Yu., Asadullayev M.R., Rassokhin V.V. *Analysis of the main epidemiological indicators of HIV Infection and results of multi-year application of antiretroviral therapy (by the materials from the North-West of Russia) // Infectious Diseases: News, Views, Education*. 2020; 9 (1; 32): 19–27.
8. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Kolbin A.S., DiClemente R.J., Pantelev A.M., Azotseva O.V., Ogurtsova S.V., Simakina O.E., Stepanova E.V., Vyaltzin S.V., Zholobov V.E., Kovelonov A.Yu., Melnikova T.N., Kurganova T.Yu., Ulumbekova G.E. *Epidemiological, clinical and financial components of the results of long-term antiretroviral therapy in patients with HIV infection // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (4): 7–19.
9. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rosenthal V.V., Ogurtsova S.V., Stepanova E.V., Melnikova T.N., Kurganova T.Yu., Azotseva O.V., Simakina O.E., Totolian A.A. *Epidemiology of HIV infection. The role of monitoring, scientific and sentinel surveillance, modelling and situational forecasting // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (2): 7–26.
10. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Simakina O.E., Ogurtsova S.V., Khalezova N.B. *The role of drug use in the spread and course of HIV infection: a comprehensive view of the problem // Medical-biological and Socio-psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2020 (2): 69–83.
11. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Simakina O.E. *HIV infection, migration processes and the coastal regions of Russia // Marine Medicine*. 2019; 5 (3): 77–89.
12. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Sizova N.V., Samarina A.V., Yastrebova E.B., Boeva E.V., Khalezova N.B., Gutova L.V., Ogurtsova S.V., Kovelonov A.Yu., Pantelev A.M., Leonova O.N., Azotseva O.V., Melnikova T.N., Kurganova T.Yu., Buzunova S.A., Di Clemente R. *Personalized approach to the treatment of a patient with HIV infection // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (3): 7–34.
13. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Yastrebova E.B. *Coronavirus infection COVID-19. The nature of the virus, pathogenesis, clinical manifestations. Message 1 // HIV and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (1): 7–21.
14. Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Shelomov A.S., Magonov E.P., Bogdan A.A., Bakulina E.G., Gromova E.A., Khalezova N.B., Neznanov N.G., Kataeva G.V. *Interdisciplinary personalized approach and technologies of brain studies in HIV infection // Radiation Diagnostics and Therapy*. 2020; 11, (2): 7–28.
15. Bushmanova A.D., Novak K.E., Esaulenko E.V., Ostankova Yu.V., Danilova E.M. *Molecular biological methods for the diagnosis of hepatitis A // Bulletin of the Yaroslav the Wise Novgorod State University*. 2020; (119): 32–38.

16. Chumakov E.M., Petrova N.N., Rassokhin V.V. Compulsive sexual behaviour as a risk factor for HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (1): 7–15.
17. Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Suzhaeva L.V., Zabrovskaya A.V., Voitenkova E.V., Matveeva Z.N., Ostankova Yu.V., Likhachev I.V., Satsova N.V., Kitsbabashvili R.V., Smirnova E.V., Semchenkova L.I., Bystraya T.E., Sokolnik S.E., Utkina N.P., Sikhando L.Yu. Antimicrobial resistance and clinically significant mechanisms of resistance of *Salmonella* strains isolated in 2014–2018 in St. Petersburg, Russia // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (10): 620–626. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-620-626
18. Gordon E.O., Posokhova L.A., Podymova A.S., Yastrebova E.B. Substantiation and development of a family planning algorithm in HIV-serodiscordant couples // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (1): 38–45.
19. Gromova E.A., Kataeva G.V., Khomenko Yu.G., Kotomin I.A., Bogdan A.A., Kosykh A.V., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N. Psychoemotional state and cognitive functions in HIV patients and the functional state of brain structures (according to positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy) // *Clinical and Special Psychology*. 2020; 9 (1): 78–103.
20. Gusev D.A., Samarina A.V., Yastrebova E.B., Mozaleva O.L. Modern aspects of prevention of perinatal HIV transmission in St. Petersburg // *Journal Infectology*. 2019; 11 (1): 58–64.
21. Kazachek A.V., Melnikova T.N., Samarina A.V., Rassokhin V.V. Analysis of the epidemiological situation and perinatal HIV infection in the Vologda Oblast // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (3): 69–76.
22. Khalezova N.B., Boeva E.V., Rassokhin V.V., Gutova L.V., Di Clemente R.J., Belyakov N.A. Clinical and personal characteristics of females with HIV/HCV co-infection, history of alcohol and drug use during the disease // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (4): 38–49.
23. Kireev D.E., Shipulin G.A., Semenov A.V., Tivanova E.V., Chulanov V.P., Kolyasnikova N.M., Zueva E.B., Galli C., Pokrovsky V.V. Comparative evaluation of the 4th generation of ELISA/CLIA test systems used in the Russian Federation for the diagnosis of HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (2): 103–113. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113
24. Miliukhina I.V., Senkevich K.A., Pchelina S.N., Usenko T.S., Nikolaev M.A., Timofeeva A.A., Semenov A.V., Totolian A.A., Agapova E.A., Lubimova N.E. Plasma cytokines profile in patients with parkinson's disease associated with mutations in GBA gene // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 168 (4): 423–426. doi: 10.1007/s10517-020-04723-x
25. Nikishov O.N., Kuzin A.A., Zobov A.E., Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu., Ostankova Yu.V., Khamitova I.V., Nikishov S.N. Results of a study of parvovirus B19 (Parvoviridae, Parvovirinae, Erythroparvovirus, Primate erythroparvovirus 1) prevalence and circulation activity in socially significant categories of the population // *Problems of Virology*. 2020; 65 (3): 143–149. (In Russ.) doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-3-143-149
26. Novak K.E., Nikiforova A.O., Ingabire T., Zueva E.B., Shchemelev A.N., Esaulenko E.V., Semenov A.V. Optimization of prevention of HIV-1 drug resistance mutations in patients with virological failure of antiretroviral drugs // *Bulletin of the Novgorod State University*. 2020; 3 (119): 47–51. doi: 10.34680/2076-8052.2020.3(119).47-51
27. Ogurtsova S.V., Konovalova N.V., Shchemelev A.N. Milestones of the creation of the Northwestern District AIDS Centre // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (2): 114–119.
28. Ostankova Yu.V., Nogoibaeva K.A., Zueva E.B., Kasymbekova K.T., Tobokalova S.T., Semenov A.V. Phylogenetic analysis and characterization of full-size genome sequences of hepatitis Delta virus isolated from patients with chronic viral hepatitis B/D in the Kyrgyz Republic // *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2020; (1): 124–132. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-124-132
29. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Totolian Areg A. A method for quantifying the covalently closed circular DNA of HBV in puncture liver biopsy samples // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (9): 565–570. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-565-570
30. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Totolian Areg A. Detection of hepatitis B virus in blood plasma at low viral load // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (10): 635–640. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-635-640
31. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Gabdrakhmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolian Areg A. The variety of hepatitis B virus genetic variants in military personnel // *Journal Infectology*. 2019; 11 (3): 46–53. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-46-53
32. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Nogoibaeva K.A., Kasymbekova K.T., Tobokalova S.T., Totolian A.A. The prevalence clinically significant virus mutations among patients with chronic viral hepatitis B // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020. 65 (1): 61–66. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-1-61-66
33. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Totolian A.A. The prevalence of occult hepatitis B in HBsAg-negative HIV patients in Veliky Novgorod // *HIV infection and Immunosuppressive disorders*. 2019; 11 (1): 64–70. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-64-70
34. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Totolian Areg A. Detection and molecular genetic characteristics of the hepatitis B virus in HIV patients in Arkhangelsk // *Problems of Virology*. 2019; 64 (3): 105–111. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-3-105-111
35. Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Churina M.A., Valutite D.E., Semenov A.V. Molecular epidemiology and drug resistance of HIV in patients with virological failure of antiretroviral therapy in the Arkhangelsk Oblast // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (4): 65–72. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90
36. Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Huinh H.K.T., Semenov A.V. Incidence of viral hepatitis markers among inhabitants of South Vietnam. Current trends and prospects of Russian-Vietnamese cooperation in the field of ensuring sanitary and epidemiological safety: a joint monograph / Ed. by A.Yu. Popova; Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Volgograd: Volga-Press Publishing House, LLC, 2019: 285–307.
37. Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Boumbaly S., Balde T.A.L., Semenov A.V. Primary mutations of drug resistance of the hepatitis C virus in patients with newly diagnosed HIV infection // *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2020; (3): 97–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-97-105
38. Priyma E.N., Ostankova Yu.V., Butskaya M.Yu., Semenov A.V. Modern aspects of specific laboratory diagnostics of HBV infection // *Bulletin of the Yaroslav the Wise Novgorod State University*. 2020; 3 (119): 56–61.
39. Rassokhin V.V., Boeva E.V. Issues of epidemiology and pathogenesis of HCV and HIV co-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (1): 32–46.
40. Rassokhin V.V., Boeva E.V. Review of the 5th Conference on viral hepatitis and HIV infection in the countries of Central and Eastern Europe // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (4): 102–105.
41. Rassokhin V.V., Leonova O.N., Boeva E.V., Stepanova E.V., Belyakov N.A., Di Clemente R.J. HIV infection, secondary conditions and comorbidities. Part 2. Concomitant diseases // *Medical Academic Journal*. 2019; 19 (1): 5–16.

42. Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N., Lukina O.V., Gavrillov P.V., Grinenko O.A. Epidemiology, clinical signs, diagnosis, assessment of the severity of the COVID-19 disease, taking into account concomitant // *HIV Infection and Immunosuppression*. 2020; 12 (2): 7–30.
43. Samarina A.V., Dylidina N.S., Fertikh E.K., Yastrebova E.B., Abramova I.A., Gusev D.A. Correction of lipid metabolism disorders in children against the background of antiretroviral therapy using an integrase inhibitor // *Journal Infectology*. 2019; 11 (3): 63–68.
44. Samoilov A.E., Stoyanova N.A., Tokarevich N.K., Evengard B., Zueva E.V., Panferova Y.A., Ostankova Y.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Kovaliev E.V., Litovko A.R., Goncharov A.U., Semenov A.V., Khafizov K., Dedkov V.G. Lethal outcome of Leptospirosis in Southern Russia: characterization of *Leptospira interrogans* isolated from a deceased teenager // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (12): 4238. doi: 10.3390/ijerph17124238
45. Semenov A.V., Ostankova Yu. V., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolyan Areg A. Optimization of the algorithm for diagnosing markers of chronic hepatitis B in patients with newly diagnosed HIV infection // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (9): 574–579. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-574-579
46. Semenov A.V., Ostankova Yu.V. Occult (latent) hepatitis B: Issues of laboratory diagnostics // *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019; 8, (3): 60–69. doi: 10.24411/2305-3496-2019-13010
47. Semenov A.V., Pshenichnaya N.Yu. Born in Wuhan: Lessons learnt from the COVID-19 epidemic in China // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (2): 210–220. doi: 10.15789/2220-7619-BIW-1453
48. Semenov A.V., Pshenichnaya N.Yu. Lessons learnt from the COVID-19 epidemic in Italy // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (3): 410–420. doi: 10.15789/2220-7619-LTL-1468
49. Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V., Zueva E.B., Boumbaly S., Balde T.A., Semenov A.V. Characteristics of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among patients with HIV/HBV co-infection from the Republic of Guinea // *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2019; (3): 118–124. doi: 10.21055/0370-1069-2019-3-118-124
50. Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V., Zueva E.B., Huinh Hoang Khanh Thu, Semenov A.V. Features of HIV infection in the territory of the Socialist Republic of Vietnam. Current trends and prospects of Russian-Vietnamese cooperation in the field of ensuring sanitary and epidemiological safety: a joint monograph / Ed. by A.Yu. Popova; Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Volgograd: Volga-Press Publishing House, LLC, 2019: 326–334.
51. Shchemelev A.N., Ostankova Yu. V., Zueva E.B., Huinh Hoang Khanh Thu, Semenov A.V. Characteristics of HIV genotype and drug resistance in patients in the Socialist Republic of Vietnam // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (2): 56–68. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-56-68
52. Simakina O.E., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Khalezova N.B. Role of drug addiction in the spread and formation of the HIV epidemic // *Marine Medicine*. 2020; 6 (2): 7–24.
53. Simakina O.E., Voshcheva M.S., Ogurtsova S.V. The tenth anniversary of the journal *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* and the 10th Anniversary Conference // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (1): 109–111.
54. Trofimova T.N., Bakulina E.G., Rassokhin V.V., Azovtseva O.V., Belyakov N.A. Radiation semiotics of brain lesions in HIV infection, taking into account the immune status and antiretroviral therapy // *Pacific Medical Journal*. 2019; 3 (77): 60–66.
55. Usenko T.S., Nikolaev M.A., Miliukhina I.V., Bezrukova A.I., Senkevich K.A., Pchelina S.N., Timofeeva A.A., Petrova O.A., Semenov A.V., Totolian A.A., Gracheva E.V., Gomzyakova N.A., Beltceva Y.A., Zalutskaya N.M., Lubimova N.E. Plasma cytokine profile in synucleinopathies with dementia // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020; 78: 323–326. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.058
56. Vetrova M.V., Aleksandrova O.V., Paschenko A.E., Toropov S.E., Rassokhin V.V., Abyshv R.A., Levina O.S., Niccolai L.M., Heimer R. Physician and patient prediction of adherence to antiretroviral therapy in HIV positive people in Saint-Petersburg, Russia // *AIDS Care*. 2020. 33 (4): 473–477.
57. Yakovlev A., Sulima D., Larionov V., Koryagin V., Sharipova M., Fedunyak I., Musatov V., Kachenya G., Doguzhieva E., Sokolova O., Gorchakova O., Semenov A., Zueva E., Ostankova Yu., Prosvernitsyn S., Kiyashko S., Chornoguz Yu., Valutite D. Aviremic low-level replication of HCV RNA in PBMC/WBC immune blood cells (secondary occult HCV infection) as one of the results of primary interferon-free DAA therapy in real clinical setting in antiviral therapy naive patients with chronic RNA HCV viremia (description of a case series) // *Doctor*. 2020; 31 (2): 57–64. doi: 10.29296/25877305-2020-02-13
58. Yastrebova E.B., Samarina A.V., Fertikh E.K., Gutova L.V. Pediatric aspects of HIV infection and ways to deal with them in St. Petersburg // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (1): 31–37.
59. Zagdyn Z.M., Verbitskaya E.V., Sokolovich E.G., Belyakov N.A. Comprehensive assessment of the effectiveness of the system for countering the spread of HIV/tuberculosis in the Northwest of Russia // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (3): 6–15.
60. Zhdanov K.V., Semenov A.V., Karyakin S.S., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Sidorov R.S., Saulovich A.V., Bulankov Yu.I., Lyashenko Yu.I., Ivanov K.S. S MAdCAM-1 as an immunological marker in the intestine–liver system in overweight patients with chronic hepatitis C // *Journal Infectology*. 2019; 11 (2): 63–70. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-63-70